

Toxinas biológicas como potenciais armas biológicas – características e métodos de diagnóstico

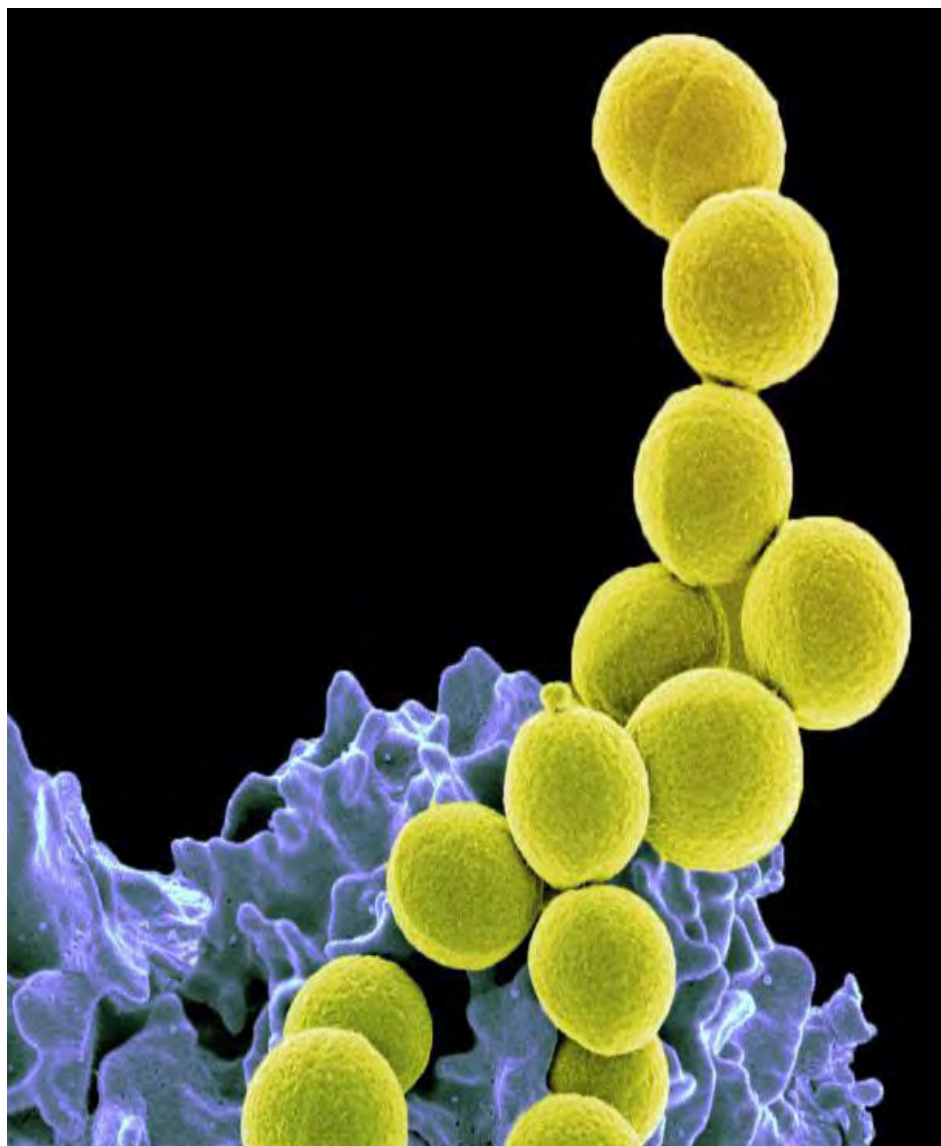
/69

/52 *Enterobacteriaceas* produtoras de β -lactamases de espectro alargado em idade pediátrica: fatores de risco para infeção recorrente

/59 Infeção VIH – diagnóstico na população acima dos 50 anos

/76 Febre, cardiopatia congénita e muitas surpresas

/81 Síndrome de Horner como manifestação neurológica isolada de primo-infeção por Vírus da Imunodeficiência Humana





WE'RE FIERCE

NÓS SOMOS FEROZES.

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



Our core values run deep.

www.viivhealthcare.com | @ViiVHC

Ficha Técnica

/ Propriedade, Edição e Publicidade

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

/ Diretor

Prof. Doutor Saraiva da Cunha

/ Paginação

Glauco Magalhães

/ Revisão

Dra. Margarida Baldaia

/ Impressão

Papelmunde

/ Depósito legal

246017/06

/ ISSN 0870-1571

/ ISSN 2183-671X (edição digital)

A revista Portuguesa de Doenças Infecciosas é uma revista médica quadrimestral (publicam-se os números de: janeiro/abril, maio/agosto e setembro/dezembro) excluída do registo no ICS de acordo com a alínea a) do art. 12.º do DR n.º 8/99 de junho de 1999.

Reservados todos os direitos, de acordo com a lei.

Copyright SPDI.

Indexada na Fonte Académica, uma base de dados da EBSCO.

Indexada no Índice das Revistas Médicas Portuguesas.

Corpos Sociais da SPDIMC

/ Direção

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

/ Assembleia-Geral

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

/ Conselho Fiscal

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

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

/ Diretor

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

/ Diretor Honorário

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

/ Editor

Dr. Joaquim Oliveira
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra;
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

/ Conselho Científico

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

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

Prof. Doutora Cândida Abreu
Faculdade de Medicina da Universidade do 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

Dr. 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 Melo-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)

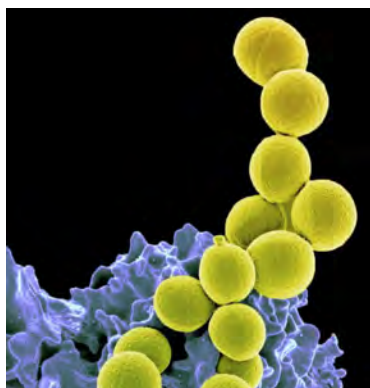
Prof. Dr. Rogério Pedro (Brasil)

Prof. Dr. Sérgio Cimerman (Brasil)

Prof. Dr. Vicent Soriano (Espanha)

02/RPDI

Maio > Agosto 2018 / Vol. 14 > N.º 2



Neutrófilo (azul púrpura) a fagocitar *Staphylococcus aureus* (amarelos). Imagem de microscopia eletrônica.

EDITORIAL / EDITORIAL

49 Odette Ferreira (1925-2018)

/ Francisco Antunes

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

52 *Enterobacteriaceas* produtoras de β -lactamases de espectro alargado em idade pediátrica: fatores de risco para infeção recorrente

/ S. Bota / C. Gouveia / J. Martins / C. Diamantino / L. Varandas

59 Infeção VIH – diagnóstico na população acima dos 50 anos

/ J. Costa Simões

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

69 Toxinas biológicas como potenciais armas biológicas – características e métodos de diagnóstico

/ I. Lopes de Carvalho / R. Cordeiro / W. Antunes / A. Pelerito / M.S. Nuncio

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

76 Febre, cardiopatia congénita e muitas surpresas

/ R. Coelho / A. M. Miranda / M. J. Brito / P. Correia

81 Síndrome de Horner como manifestação neurológica isolada de primo-infeção por Vírus da Imunodeficiência Humana

/ J. Cabo / D. Póvoas / S. Cardoso / N. Garrido / F. Maltez

85 Agenda / Notebook

86 Checklist

EDITORIAL / EDITORIAL



Odette Ferreira (1925-2018)

A 7 de Outubro de 2018, com a idade de 93 anos, faleceu a Prof.^a Doutora Maria Odette Santos-Ferreira, tendo sido o rosto mais visível, em Portugal, da investigação e da prevenção, no âmbito da infecção VIH e sida.

Maria Odette Santos-Ferreira nasceu em Portugal, mas teve a sua infância repartida entre a Guiné-Bissau e Lisboa, tendo sido, mais tarde, aluna do Colégio Moderno, onde conheceu Mário Soares. Licenciou-se em Farmácia, em 1970, sendo logo convidada para assistente da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, nos cursos de Bacteriologia, Virologia e Microbiologia. Aí conheceu os seus futuros colaboradores e continuadores do seu trabalho como docente na Faculdade de Farmácia e que hoje ocupam lugares cimeiros como líderes, pedagogos ou investigadores quer na Universidade de Lisboa, quer noutras instituições do ensino superior e da saúde, em Portugal.

Com uma bolsa do Serviço Cultural da Embaixada de França, ingressou no Instituto Pasteur de Paris, onde frequentou o *Cours de Microbiologie Systematique* e estudou as técnicas de isolamento e de identificação de enterobacteriáceas, e, no Centro Hospitalière Universitaire Kremlin-Bicêtre, onde aprendeu a identificação e a tipificação de vírus. Em Paris iniciou o doutoramento no âmbito da Epidemiologia de *Pseudomonas aeruginosa*, tendo recebido a equivalência do grau de *Docteur d'Etat en Sciences Pharmaceutiques – Microbiologie*, pela Universidade de Paris-Sud XI, em 1977, com a tese *Marqueurs à l'étude des infections hospitalières au Portugal*, com a classificação de *Très Honorable*. Com os conhecimentos que adquiriu, com os estudos realizados com *Pseudomonas aeruginosa* e a sua aplicação às infeções hospitalares em Portugal, passou a avaliar a actividade antibacteriana das novas cefalosporinas de terceira geração, para a indústria farmacêutica. Após o seu doutoramento, foi nomeada regente do módulo de Microbiologia da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, onde promoveu mudanças estruturais e de metodologia do ensino, abrindo as portas à colaboração estreita com instituições francesas e constituindo uma equipa coesa de docentes e investigadores, grande parte deles doutorada. Por outro lado, o trabalho desenvolvido com a indústria farmacêutica e os hospitais deu-lhe renome e, pelo empenho no fortalecimento da cooperação científica entre Portugal e França, o Governo francês atribuiu-lhe, em 1979, o título de *Chevalier dans l'Ordre des Palmes Academiques*.

Em 1984, pouco tempo depois do início da epidemia da sida, Odette Santos-Ferreira inicia estudos seroepidemiológicos sobre o vírus da imunodeficiência humana, na altura denominado LAV/HTLV III. Com Luc Montagnier, na *Unité d'Oncologie Virale*, aprendeu e aperfeiçoou técnicas de identificação da *Lymphadenopathy Associated Virus* (LAV).

No entretanto, de alguns doentes oriundos da Guiné-Bissau, internados no Hospital de Egas Moniz com um quadro clínico sobreponível ao da sida, mas com serologias negativas ou duvidosas para VIH, foi isolado um novo vírus, que passou a ser

designado de VIH-2. Em Março de 1996, nas 2.^{as} Jornadas do Simpósio Internacional sobre Sida, organizado pelo Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Santa Maria/Clinica Universitária de Doenças Infecciosas, na Fundação Calouste Gulbenkian, Luc Montagnier deu crédito ao trabalho dos investigadores portugueses liderados por Odette Santos-Ferreira e pela equipa de José Luís Champalimaud (Kamal Mansinho e Jaime Nina). Pelo seu contributo por esta descoberta de VIH-2, Odette Santos Ferreira foi nomeada para *Chevalier de la Légion d'Honneur*, tendo também recebido das mãos do Presidente Mário Soares o grau de *Comendadora da Ordem Militar de Santiago de Espada*. Com esta descoberta, teve a possibilidade de obter financiamentos por parte da JNICT, da Fundação Calouste Gulbenkian e da CEE para prosseguir os seus projectos de investigação.

Já como Professora Catedrática e Presidente do Conselho Directivo da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, cria o Laboratório de Biologia Molecular e o Centro de Patogénese Molecular e funda a Associação para o Desenvolvimento do Ensino e Investigação da Microbiologia, sendo o Departamento de Microbiologia da Faculdade de Farmácia o centro de muita da investigação que se fez em Portugal sobre a infecção por VIH e sobre a sida.

Em 14 de Dezembro de 1992 é nomeada Coordenadora da Comissão Nacional de Luta Contra a SIDA (CNLCS), cargo esse que mantém até 2000, tendo desenvolvido e apoiado inúmeros projectos com impacto significativo na prevenção da doença. O projecto da sua autoria de maior projecção nacional e internacional foi a troca de seringas nas farmácias comunitárias, denominado "Diz não a uma seringa em segunda mão", que teve como finalidade diminuir o risco de transmissão de VIH e de outras doenças transmissíveis (hepatites B e C) à população de utilizadores de drogas injectáveis (UDI). Este projecto foi considerado pela Comissão Europeia o melhor projecto apresentado por um país comunitário.

De entre outros projectos de impacto em saúde pública destacam-se a criação dos Centros de Rastreio anónimos e gratuitos e de um centro *drop-in* no Intendente, em Lisboa, dirigido a trabalhadores do sexo. Com vista à desmistificação da doença e à luta contra a discriminação dos doentes, muitas das suas iniciativas foram orientadas para o conhecimento e informação sobre a doença e a participação efectiva da comunidade e dos grupos-alvo na definição e concretização das medidas que possibilitam a melhoria da qualidade de vida dos infectados por VIH.

Finalmente, teve um papel fundamental na criação dos hospitais de dia para lidar com doentes com infecção por VIH e com sida.

De entre as múltiplas condecorações e homenagens, são de destacar, em 2013, o Prémio Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, em 2016, a distinção do Ministério da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior com a Medalha de Mérito pelo seu "valioso e excepcional contributo para o desenvolvimento da ciência ou da cultura científica em Portugal" e, ainda, em 2018, a condecoração, por Marcelo Rebelo de Sousa, numa cerimónia privada, com a Grã-Cruz da Ordem de Instrução Pública.

A vida de Odette Ferreira foi uma missão ao serviço do ensino e da investigação na Universidade de Lisboa e no Serviço Nacional de Saúde, onde se distinguiu, principalmente, pela defesa dos doentes com sida e pelo desenvolvimento de inúmeros projectos com impacto significativo na prevenção da doença em Portugal. Parafraseando Maria de Belém, sua amiga e ministra da Saúde entre 1995 e 1999, Odette Ferreira foi "uma mulher vanguardista, corajosa e com capacidade de realização que deixou uma marca na vida das pessoas, para melhor e conquistou o respeito pelas mulheres na ciência e colocou Portugal na ciência mundial".

A Professora Odette Ferreira ficará, para sempre, na nossa memória, como um exemplo de dedicação e firmeza na defesa dos interesses dos doentes com sida e na luta contra a estigmatização e a discriminação dos infectados por VIH, em Portugal, sendo todos nós testemunhas presenciais.

Nota: Este texto teve por referência "Uma luta, uma vida", de Sandra Nobre, sobre a biografia da Professora Odette Ferreira e o meu conhecimento pessoal das suas qualidades humanas e da sua obra, nos cerca de 30 anos em que tive o privilégio de ser seu amigo e colaborador.

Francisco Antunes

Professor Catedrático Jubilado da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Coordenador no Instituto de Saúde Ambiental

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

Enterobacteriaceas produtoras de β -lactamases de espectro alargado em idade pediátrica: fatores de risco para infeção recorrente

Risk factors for recurrent extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae infections in children

/ S. Bota¹ / C. Gouveia^{2,3} / J. Martins¹
/ C. Diamantino^{1,3} / L. Varandas^{2,3,4}

¹ Pediatria Médica. Área da Mulher, Criança e Adolescente. Hospital de Dona Estefânia. Centro Hospitalar Lisboa Central, EPE. Lisboa, Portugal.

² Unidade de Infecçiology Pediátrica. Área da Mulher, Criança e Adolescente. Hospital de Dona Estefânia. Centro Hospitalar Lisboa Central, EPE. Lisboa, Portugal.

³ NOVA Medical School, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal.

⁴ Grupo de Coordenação Local – Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos. Hospital de Dona Estefânia. Centro Hospitalar Lisboa Central, EPE. Lisboa, Portugal.

Correspondência:

Sofia Bota

Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE. Rua Jacinta Marto
1169-045 Lisboa, Portugal
Email: sofiaibota@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

/ Resumo

Introdução: A incidência de infeções por *Enterobacteriaceas* produtoras de β -lactamases de espectro alargado (ESBL-PE) tem aumentado, tanto associadas aos cuidados de saúde (IACS) como à comunidade. Objetivo: caracterizar e identificar fatores de risco clínico para infeção recorrente por ESBL-PE.

Métodos: Estudo retrospectivo descritivo analítico de infeções por ESBL-PE em crianças (<18 anos) sintomáticas observadas no Serviço de Urgência de um hospital nível III, entre 2013 e 2016 (4 anos). Foi também avaliada a antibioterapia e factores de risco para a recorrência.

Resultados: Obtiveram-se 65 isolamentos. Incluíram-se 41 infeções (40 infeções do trato urinário – ITU – e uma urosépsis) de 28 doentes (idade mediana 3 anos [1 mês – 17 anos]). Em 25%, não havia antecedentes de ITU recorrente nem de patologia malformativa. Não houve diferença significativa entre IACS e infeções da comunidade. A exposição prévia a ESBL-PE não foi mais frequente nas IACS (65% vs. 53%, $p=0.53$). *Escherichia coli* foi o agente mais frequente (68%). Não se observou resistência a carbapenemes e 85% eram sensíveis à nitrofurantoína. Em 66%, a antibioterapia empírica foi inadequada.

Nove doentes (32%), tiveram recorrência e o cateterismo vesical intermitente mostrou ser fator de risco independente ($p=0.029$; R^2 0.42).

Conclusões: As estirpes ESBL-PE têm emergido na comunidade pediátrica, sendo frequente a antibioterapia inadequada. É fundamental determinar fatores de risco para evitar a recorrência.

Palavras-chave: ESBL, cateterismo vesical, infeção urinária

Artigo recebido em

19/09/2018

Artigo aceite para publicação em

01/10/2018

/ Abstract

Introduction: Extended-spectrum β -lactamase producing *Enterobacteriaceae* infections (ESBL-PEI) have emerged in recent years, both community and healthcare-associated infections (HCAI). We aim to characterize ESBL-PEI episodes and to identify recurrence risk factors.

Methods: Retrospective data analysis of symptomatic children with a positive ESBL-PE strain, identified at the emergency department of a tertiary care paediatric hospital between 2013-2016. Antibiotic treatment and recurrence risk factors for were also analysed.

Results: Sixty-five isolates were identified. Forty-one ESBL-PEI were included (40 urinary tract infections and one urosepsis) from 28 patients, median age 3 years old [1 month – 17 years]. In 25% there was no history of recurrent UTI's or malformations. HCAI and community ESBL-PEI were equally frequent. Previous ESBL exposure was not more frequent in HCAI (65% vs. 53%, $p=0.53$). *Escherichia coli* was found in 68%. No resistance to carbapenems was found and 85% were susceptible to nitrofurantoin. Empiric therapy was inappropriate in 66%. Comparing the recurrent group (9 patients, 32%), clean intermittent catheterization was recognized as an independent risk factor ($p=0.029$; R^2 0.42).

Conclusion: Paediatric ESBL infections have spread to the community, compromising antibiotics choice. To prevent recurrence, risk factors identification is crucial.

Keywords: ESBL, Urinary tract infection, clean intermittent catheterization

/ Introduction

Extended-spectrum β -lactamase producing *Enterobacteriaceae* infections (ESBL-PEI) have emerged in the last years, both community-associated (CA) and healthcare-associated (HCA). A pooled prevalence of 9% is reported for bloodstream paediatric ESBL-PEI¹ and 1% to 11% for urinary tract infections (UTI).^{2,3,4,5,6,7} Inappropriate empirical therapy is occurring more often,⁸ which may lead to higher mortality and morbidity,⁹ longer hospitalizations, worse outcome and, eventually, to colonization and recurrence. Recurrent UTI's may cause long-term consequences such as renal scars, hypertension and chronic kidney disease.

Several independent risk factors associated with ESBL UTI's have been reported in children,^{3,6,10} but few have explored ESBL-PEI recurrence risk factors.¹¹

Moreover, few studies on ESBL producing *Enterobacteriaceae* among paediatric patients in Portugal have been published.¹²

This study aims to characterize ESBL-PE infections that presented to our emergency department, to assess antibiotic ESBL-PE sensibilities and clinical responses to empiric therapy. We also intended to determine the incidence and independent risk factors for ESBL-PEI recurrence.

/ Materials And Methods

We performed a retrospective observational data analysis of symptomatic children (< 18 years old) that presented to the emergency department at a tertiary care paediatric Portuguese hospital, from January 2013 to December 2016.

Antibiotic susceptibility was determined by automated susceptibility system (VITEK2; bioMerieux®), according to EUCAST guidelines. Nitrofurantoin susceptibility was not tested for *K. pneumoniae* isolates after 2016, according to EUCAST guidelines.

Inclusion criteria

Only patients with a positive ESBL-PE isolate identified in a usually sterile site were included. Regarding urine cultures, only those collected by catheterization, ureterostomy or clean-catch midstream in symptomatic children^{13,14} with a suggestive urine analysis (positive leukocyte esterase, ≥ 10 white blood cells/mm³ or a positive nitrite test) and more than 10^5 colony-forming units/mL of a single pathogen, were included. Catheter-associated UTI was defined according to Hooton et al.¹⁴ criteria and only patients with pyuria and suggestive symptoms (fever, rigors, altered mental status, malaise or lethargy with no other identified cause; flank pain; acute haematuria; pelvic discomfort) were included.

Definitions

Health-care associated infections (HCAI) were categorized by Friedman et al. proposed criteria:¹⁵ invasive procedures or exposure to a hospital in the previous 30 days, hospitalization for more than two days in the previous 90 days, treatment with broad spectrum antibiotics in the last 30 days. Otherwise episodes were classified as community-associated infections.

A history of ESBL-PE exposure was considered positive in case of asymptomatic ESBL-PE identification by urine culture in the 12 preceding months.

Empiric antibiotic therapy was considered inappropriate in case of *in vitro* resistance. If combined therapy was prescribed, inappropriateness was considered if there was *in vitro* resistance to both antibiotics.

Reinfection was defined as new ESBL-PE infection within 30 days after the first episode and relapse in case the same organism was identified.

Data analysis

Clinical data (gender, age, clinical presentation, co-morbidities, previous antibiotic treatment, ESBL carriage/infection in the last 12 months, hospitalizations in the last 12 months, recurrent UTI (>2), use of clean intermittent catheterization (CIC), microbiological data, treatment and evolution data (antibiotherapy, clinical response, recurrence) were obtained from the patient medical record.

Patients were classified as ESBL-PEI single infection or recurrent (more than one episode during the study period) and the two groups were compared to determine recurrence risk factors.

SPSS Statistics® version 22 was used to perform data analysis. $P < 0.05$ was considered statistically significant. Chi-square test or Fisher's exact test was used to evaluate categorical variables.

Logistic regression analysis was performed to determine independent risk factors for recurrent ESBL-PEI.

/ Results

Population

Sixty-four ESBL isolates were obtained but 23 were excluded. Therefore, 41 ESBL-PE infections from 28 patients were included: 40 UTI's and one urosepsis – same agent identified in blood and urine cultures. No significant variation on case numbers per year was observed (Fig. 1). Median age was 3 years old (1 month – 17 years). A summary of the patient's clinical characteristics is shown in Table I. In total, 25% had neither history of recurrent UTI's nor structural malformations. The urosepsis case was an eleven-month old patient with a primary obstructive megaureter.

TABLE I – MAIN CHARACTERISTICS

PATIENTS CHARACTERISTICS	N=28 (%)
Male gender	14 (50)
No underlying disease	7 (25)
Recurrent UTI (>2) without anatomic abnormalities	4 (14)
Urinary tract and/or anorectal malformation	11 (39)
Neurogenic bladder	6 (21)
EPISODES OF INFECTION	N=41 (%)
Previous antibiotic therapy	
Within 12 months	36 (88)
Within 3 months	28 (68)
Within 30 days	24 (58)

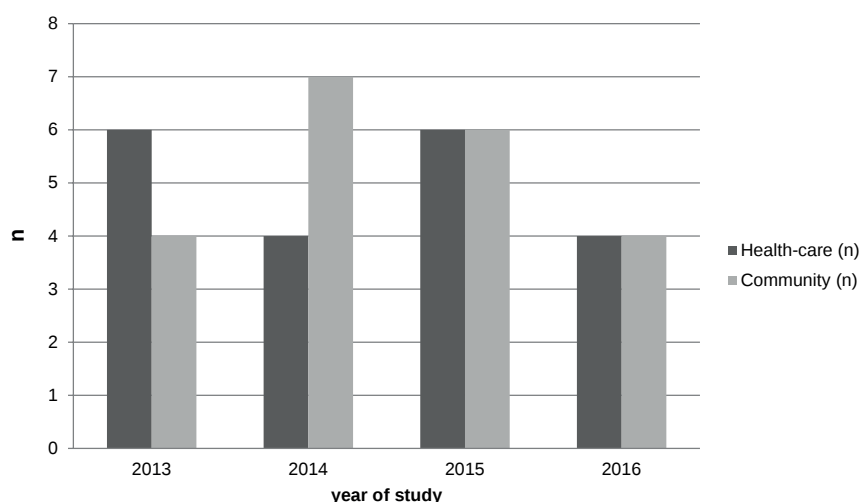


Figure 1 – Incidence of ESBL-PEI (2013–2016)

Infection characteristics

HCAI and community ESBL-PEI episodes were equally frequent (49% vs. 51%).

Escherichia coli was the most frequent pathogen (68%), followed by *Klebsiella pneumoniae* (32%). Antibiotic susceptibilities are presented in Table II. Co-resistance rates to ciprofloxacin, co-trimoxazole, ceftazidime and gentamicin were high. Furthermore, 29% were simultaneously resistant to these three antimicrobial groups. No resistance to carbapenems was found. The association between co-resistance and recurrence was not statistically significant. No difference ($p=0.53$) was observed regarding previous ESBL exposure in HCAI (65%) and community infections (53%).

Empiric therapy (Fig. 2) was inappropriate in 66% of the episodes (27/41), both in community (52%) and HCAI (48%).

Among these, 48% (13/27) were asymptomatic after 48–72 hours (Fig. 3) and 52% (14/27: eight symptomatic patients and six asymptomatic) switched antibiotherapy according to antimicrobial susceptibility testing: seven to meropenem, three to beta-lactam/beta-lactamase inhibitor, three to co-trimoxazole and one to cefotaxime.

In the appropriate therapy group, 21% (3/14) remained symptomatic after 48–72h. Three patients in this group also switched antibiotics (two for persistent symptoms and one asymptomatic patient that showed resistance to one of the two antibiotics prescribed): meropenem to piperacillin-tazobactam, amoxicillin/clavulanate to piperacillin-tazobactam, amoxicillin/clavulanate to meropenem.

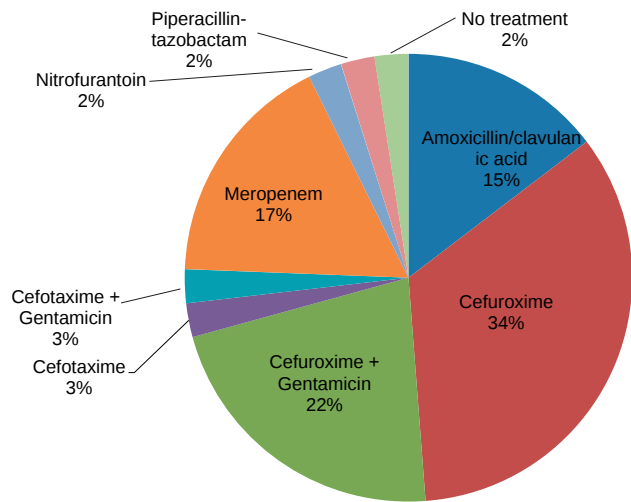


Figure 2 – Empiric antibiotic treatment

In total, 41% (17/41) switched antibiotics and thus 68% were receiving adequate therapy after 72 hours.

After 30 days, UTI relapse was observed in five patients (Fig. 3). Analysing the initial episode, three patients had received adequate treatment (two after 48h switching) and two didn't (one was asymptomatic and regardless of the *in vitro* resistance continued treatment and the other was not reevaluated after 48h, remaining with the same antibiotic). The only patient that received initial appropriate antibiotic therapy and had become asymptomatic had

TABLE II – ANTIMICROBIAL RESISTANCE TESTING

ANTIBIOTIC RESISTANCE	TOTAL N (%)	<i>E. COLI</i> N=28 (%)	<i>K. PNEUMONIAE</i> N=13 (%)
Amoxicillin/clavulanic acid	30/41 (73)	18/28 (64)	12/13 (92)
Cefuroxime	41/41 (100)	28/28 (100)	13/13 (100)
Ceftazidime	24/41 (59)	15/28 (54)	9/13 (69)
Piperacillin-tazobactam	16/41 (39)	9/28 (32)	7/13 (54)
Gentamicin	21/41 (51)	9/28 (32)	12/13 (92)
Amikacin	2/41 (9)	1/28 (4)	1/13 (8)
Tobramycin	21/41 (51)	11/28 (39)	10/13 (77)
Ciprofloxacin	21/41 (51)	15/28 (54)	6/13 (46)
Co-trimoxazole	32/41 (78)	22/28 (79)	10/13 (77)
Nitrofurantoin	5/38* (13)	2/28 (7)	3/10 (30)
Meropenem	0/41 (0)	0/28 (0)	0/13 (0)

* Nitrofurantoin susceptibility was not tested for *K. pneumoniae* isolates after 2016, according to EUCAST guidelines.

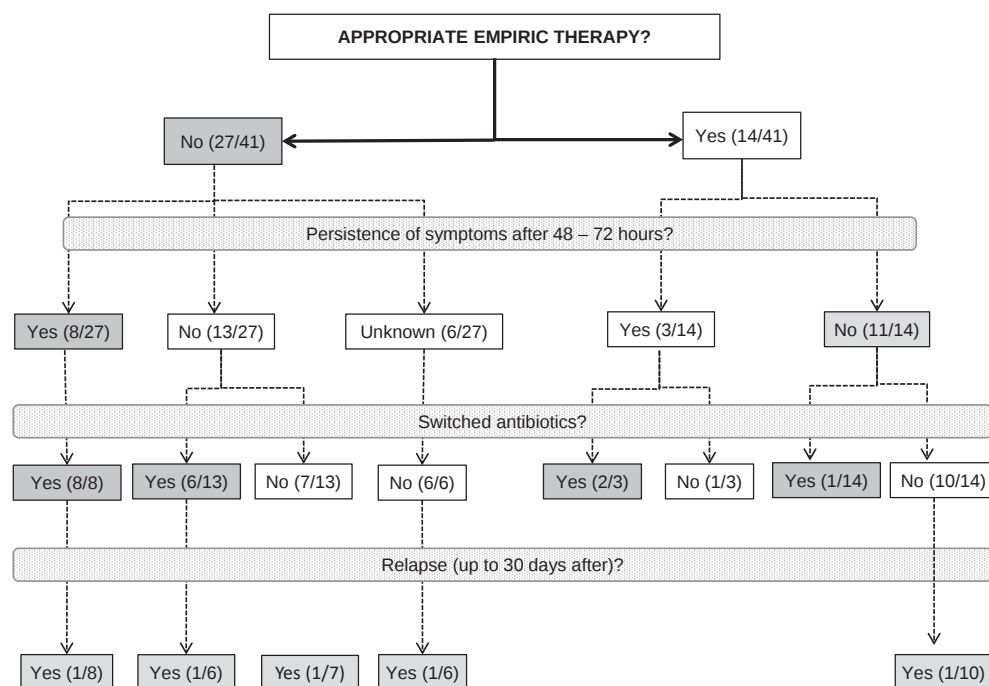


Figure 3 – Clinical evolution up to 30 days after ESB-L-PEI

an uro-rectal malformation but didn't use CIC and was not previously colonized with ESB-L-PE.

Initial antibiotic therapy and relapse had no statistical significance ($p=0.412$).

Recurrence and risk factors

Throughout the study, 9 patients (38%) had more than one ESB-L-PE episode: eight had comorbidities, three were evacuated from African countries and six had no previous ESB-L isolation before the first episode.

This group had in total 22 episodes: 68% HCAI, mean 76 days between episodes [12 – 245].

Exposure to antibiotics in the 12 months preceding the ESB-L-PE infection was identified in 88% and in 58% up to 30 days before (Table I). A broad-spectrum antibiotic was used in the 30 days preceding ESB-L-PE infection in 54%.

Comparing the recurrent with single ESB-L-PEI groups, use of antibiotics in the last three months and last 30 days, hospitalization in the previous three months and CIC were associated with recurrence by univariate analysis (Table III). On logistic regression analysis, CIC was identified as an independent risk factor ($p=0.029$; R^2 Cox&Snell 0.42). Also, the recurrent ESB-L-PEI group had more than one antibiotic cycle (median 4) in the 12 months preceding the infection ($p=0.017$, Mann-Whitney test).

TABLE III – RISK FACTORS FOR RECURRENCE

UNIVARIATE ANALYSIS	N (%)	p	ODDS RATIO
Antibiotic exposure			
last 12 months	36 (87)	0.129	1.3 (1.004-1.598)
last 3 months	28 (68)	0.009	2.1 (1.314-3.391)
last 30 days	24 (58)	0.001	3.2 (1.634-6.138)
Hospitalization < 3 months	18 (44)	0.001	5.6 (1.943-16.311)
Clean Intermittent catheterization (CIC)	7 (25)	0.001	5.3 (1.256 – 22.171)

/ Discussion

Rising rates of ESBL-PE infections have been observed worldwide in the last decade.^{16,17} Chronic medical conditions, frequent or recent hospital admission, catheters and medical devices and recent antibiotic exposure are described as risk factors for long-term ESBL colonization and community-onset infection in adults and children.^{10,11} Similar to Blaschke et al.,¹⁸ most children in our study had chronic medical issues, reflecting the specificity of patients followed at our hospital. Still, 51% were considered community-infections. Among these was an eleven-month old patient with a primary obstructive megaureter that presented with a life-threatening infection (urosepsis). Thus, early recognition of patients at risk for an ESBL-PEI is crucial to an effective initial therapy choice.

Previous documentation of colonization may guide the initial approach at the emergency department, particularly in those with previous use of β -lactam/ β -lactamase inhibitor and CIC, as Goulenok et al. observed in his retrospective study.¹⁹ In our cohort, we found that 58% had previous ESBL-PE isolation, a higher prevalence than Blaschke et al. (23%) and Asakura et al. (35%). Moreover, although high (65.8%), we found a lower rate of inappropriate initial therapy than these authors (Blaschke 86%, Asakura 66.7%), suggesting that this was maybe taken into consideration before the prescription.

Inappropriate empiric therapy was more frequent in CA infections, as cefuroxime is part of our empiric treatment protocol, in monotherapy for uncomplicated UTI's and combined with an aminoglycoside for patients with urogenital disease. Furthermore, the majority of infections were gentamicin resistant. Still, 48% of the inappropriate group became asymptomatic in the first 48 hours. On the other hand, three patients (21%) with appropriate treatment remained symptomatic after 48 hours. No deaths were reported and clinical cure was achieved in all 17 patients after treatment change. In another study (Jacmel et al.),³ 32% showed a favourable clinical course two days after beginning treatment, before any treatment change. Toubiana et al.⁴ also obtained clinical cure in 94% of UTI's, even with 63% inappropriate empiric therapy, though 88% of patients received appropriate antibiotic therapy after 72 hours. This *in vivo* and *in vitro* clinical evolution

dissociation was also observed in our study, especially in the relapse paradigm patients, emphasizing the difficulty to choose an empiric regimen. Furthermore, high resistance levels to multiple antibiotic classes are common in ESBL. Our results also support the awareness raised by these authors, suggesting minimizing carbapenems use in paediatric patients, to avoid resistances emergence. Like Dayan et al.,⁵ we also observed a low nitrofurantoin resistance, which could be an interesting option for uncomplicated CA ESBL-PE cystitis in our children.

ESBL-UTI's recurrence was frequent (32%). Possible associated risk factors were former use of antibiotics, hospitalization in the previous three months and CIC, in agreement with previous studies that analysed ESBL-PEI risk factors.^{3,5,6,10} In 2010, Kizilca et al.²¹ showed that the proportion of paediatric patients who underwent CIC was significantly higher in the ESBL-PE group, but did not prove it as an independent risk factor. More recently, in the study by Aksu et al.,¹⁰ CIC was an independent risk factor ($p=0.012$) for ESBL-PE infections. In our study, CIC was the only factor independently associated with recurrence ($p=0.029$). This may be in relation to the specificity of our sample and points out the increased infectious risk using invasive devices.

Indeed, our study has some limitations. First, it's retrospective nature without a non-ESBL group control. Second, it reports the local population and antibiotic susceptibility of a tertiary care university hospital with complex paediatric cases. Third, the recurrence's subgroup very small sample size that limits the power of the recognized risk factors. Nevertheless, to our knowledge, it is the first report about ESBL-PE infections at an emergency paediatric Portuguese department and supplies additional information about risk factors for recurrent ESBL-PEI.

In **conclusion**, paediatric infections caused by ESBL-producing organisms have spread to the community, which compromises the choice of antibiotics used. Although ESBL-PE were resistant to many antibiotics and inappropriate therapy occurred in the majority of cases, they were still not associated with a more severe clinical evolution. CIC, hospitalization and antibiotherapy in the last 3 months should be considered risk factors for recurrent ESBL-PEI, but further investigations are needed.

/ Bibliografia

1. Flokas ME, Karanika S, Alevizakos M, Mylonakis E. Prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in pediatric bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12:e0171216.
2. Arpin C, Quentin C, Grobost F, Cambau E, Robert J, Dubois V, et al. Nationwide survey of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the French community setting. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:1205–1214.
3. Jacmel L, Timsit S, Ferroni A, Auregan C, Angoulvant F, Chéron G. Extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria caused less than 5% of urinary tract infections in a paediatric emergency centre. *Acta Paediatr* 2017;106:142–147.
4. Toubiana J, Timsit S, Ferroni A, Grasseau M, Nassif X, Lortholary O, et al. Community-onset extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae invasive infections in children in a university hospital in France. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3163.
5. Dayan N, Dabbah H, Weissman I, Aga I, Even L, Glikman D. Urinary tract infections caused by community-acquired extended-spectrum β -lactamase-producing and nonproducing bacteria: a comparative study. *J Pediatr* 2013;163:1417–1421.
6. Megged O. Extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria causing community-acquired urinary tract infections in children. *Pediatr Nephrol* 2014;29:1583–1587.
7. Flokas ME, Detsis M, Alevizakos M, Mylonakis E. Prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in paediatric urinary tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2016;73:547–557.
8. Tratselas A, Iosifidis E, Ioannidou M, Saoulidis S, Kollios K, Antachopoulos C, et al. Outcome of urinary tract infections caused by extended spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in children. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:707–710.
9. Lukac P, Bonomo R, Logan LK. Extended-Spectrum β -lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Children: Oldo Foe, Emerging Threat. *Healthcare Epidemiology. Clin Infect Dis* 2015;60:1389–1397.
10. Aksu NU, Ekinci Z, Dündar D, Baydemir C. Childhood urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria: Risk factors and empiric therapy. *Pediatr Int* 2017;59:176–180.
11. Sakran W, Smolkin V, Odetalla A, Halevy R, Koren A. Community-acquired urinary tract infection in hospitalized children: etiology and antimicrobial resistance. A comparison between first episode and recurrent infection. *Clin Pediatr (Phila)* 2015;54:479–483.
12. Dias A, Oliveira G, Oliveira H, Marques M, Rodrigues F. Extended-spectrum β -lactamase producing bacilli in a paediatric hospital. *Acta Med Port* 2011;24 Suppl 2:197–206.
13. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128:595–610.
14. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC. Infectious Diseases Society of America. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:625–663.
15. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002;137:791–797.
16. Goossens H, Grabein B. Prevalence and antimicrobial susceptibility data for extended-spectrum β -lactamase- and AmpC- producing Enterobacteriaceae from the MYSTIC Program in Europe and the United States (1997–2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;53:257–264.
17. Thaden JT, Fowler VG, Sexton DJ, Anderson DJ. Increasing Incidence of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Community Hospitals throughout the Southeastern United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;37:49–54.
18. Blaschke AJ, Korgenski K, Daly JA, LaFleur B, LaFleur B, Pavia AT, Byington CL. Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Pathogens in a Children's Hospital: A Five-Year Experience. *Am J Infect Control* 2009;37:435–441.
19. Goulenok T, Ferroni A, Bille E, Lécuyer H, Lécuyer H, Join-Lambert O, Descamps P et al. Risk factors for developing ESBL *E. coli*: can clinicians predict infection in patients with prior colonization? *J Hosp Infect* 2013;84:294–299.
20. Asakura T, Ikeda M, Nakamura A, Kodera S. Efficacy of empirical therapy with non-carbapenems for urinary tract infections with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Int J Infect Dis* 2014;29:91–95.
21. Kizilca O, Siraneci R, Yilmaz A, Hatipoglu N, Ozturk E, Kiyak A et al. Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Int* 2012;54:858–862.

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

Infeção VIH – diagnóstico na população acima dos 50 anos

HIV diagnosis in people over 50 years

/ J. Costa Simões¹

¹ Hospital S. José – Centro Hospitalar Lisboa Central

Correspondência:

J. Costa Simões

Rua Adão Manuel Ramos Barata, n.º 10

2670-572 Loures

Telf.: 916751995

Email: joanacsimoes@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

10/07/2018

Artigo aceite para publicação em

17/09/2018

/ Resumo

Introdução: A população com vírus de imunodeficiência humana (VIH) está a envelhecer em todo o mundo e é crescente o número de novas infeções em doentes com idade superior a 50 anos. Apesar do impacto positivo da terapêutica antirretroviral sobre morbilidade global e doenças relacionadas, estas são mais prevalentes nesta faixa etária. As condições crónicas associadas ao envelhecimento também aumentam em todos os pacientes com VIH.

Objetivo: Descrição de características clínicas e imunológicas, bem como comorbilidades numa amostra de doentes estratificada de acordo com a idade à data do diagnóstico.

Métodos: Caracterização de doentes VIH acompanhados na consulta externa de um hospital terciário em Lisboa durante 2014, através da revisão dos processos clínicos e avaliação retrospectiva dos parâmetros demográficos, epidemiológicos, clínico-laboratoriais e regimes terapêuticos.

Resultados: Dos 730 doentes, 105 foram diagnosticados com idade superior ou igual a 50 anos. A maioria foi do género masculino (66,7%), caucasiana (77,1%) e heterossexual (86,7%), tendo sido diagnosticada num estágio avançado da infeção (52,4%). À data de recolha de dados, considerando este grupo de doentes, 100 indivíduos encontravam-se sob tratamento antirretroviral e com supressão viral (90,5%). A prevalência de comorbilidades aumentou com a idade do diagnóstico ($p < 0.001$).

Conclusões: Doentes diagnosticados mais tardiamente apresentaram uma maior prevalência de comorbilidades e polimedicação, estando expostos a um risco mais elevado de interações medicamentosas. Uma abordagem clínica abrangente e rigorosa configura-se primordial para a redução da morbilidade e mortalidade nesta população.

Palavras-chave: VIH, envelhecimento, comorbilidades

/ Abstract

Introduction: *The human immunodeficiency virus (HIV) epidemic is ageing worldwide with increasing numbers of newly diagnosed individuals being over 50 years old. In spite of the positive impact of antiretroviral treatment on overall morbidity and related diseases, these are more prevalent in this age group. Furthermore, it is well-recognized the association between accelerated ageing and HIV infection.*

Objectives: *Describe the immunological, clinical and comorbidity profile across a cohort of HIV-infected patients stratified according to age at time of diagnosis.*

Methods: *Characterization of HIV infected population attending the outpatient department of a tertiary hospital in Lisbon in 2014, through the review of medical records and retrospective evaluation of demographic, epidemiological, clinical, laboratorial and treatment parameters.*

Results: *Of 730 patients, 105 were aged 50 and older at the time of diagnosis. Most of these patients were male (66.7%), white (77.1%), heterosexual (86.7%) and were diagnosed with advanced stage of infection (52.4%). At the time of data collection, within this older group, 100 individuals were under antiretroviral treatment and with viral suppression (90.5%). The prevalence of comorbidities significantly increased with age of diagnosis ($p < 0.001$).*

Discussion: *Older diagnosed patients had a higher prevalence of comorbidities and polypharmacy, being exposed to an increased risk of potential drug interactions. A comprehensive approach to clinical care plays a key role in reducing morbidity and mortality in this population.*

Keywords: *HIV; Ageing; Comorbidity*

/ Introduction

The infection by the human immunodeficiency virus (HIV) is a dynamic phenomenon. The classic segments of population affected at the beginning of the epidemic suffered important decline over time.¹ The present distribution worldwide depends on individual and collective behaviour, among other significant factors. In recent years, in all geographical areas a progressive increase in the average age of HIV and Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) diagnosis has been noted.

The improved survival of people with HIV results from progress in clinical diagnosis and treatment. This became particularly evident after the introduction of combination antiretroviral therapy (cART), which has radically changed the natural history of HIV disease. From diagnosis at an advanced stage of disease, with an invariably deleterious progression, to a chronic and controllable disease, there has been a drastic fall in morbidity and mortality.²

The overall morbidity of AIDS and related illnesses have declined significantly since the introduction of cART and the “full-blown” disease seems to develop with a higher CD4 cell count in comparison to what happened in the past.

Nevertheless, the population affected by AIDS-associated diseases remains similar. Most AIDS patients aged 50 or older either find out about their infection in a late stage or have continuously shown poor treatment compliance.^{3,4}

The increasing average age at AIDS diagnosis has progressed alongside with the gradual increase in mean age of HIV infected patients. This situation, already noticeable even before cART introduction, is probably related to a prolonged delay in seeking medical help by patients who were not aware of their condition and progressive change of HIV transmission risk behaviour.⁵

Taking into account the unquestionable effectiveness of cART in extending life expectancy, it is understandable that the number of people over 50 years old living with HIV is expected to rise in the coming decades.

In addition, it is important to be aware of the risk of HIV primary infection in this age group, which is often neglected.⁶ Several factors contribute to this scenario: most people aged 50 years and older do not consider themselves at risk of contracting HIV infection, unlike younger groups; advertising campaigns rarely target individuals over 50 years; health care professionals tend to

undermine the risk and undertake less frequent screenings; incipient HIV infection can mimic age-related symptoms, significantly delaying diagnosis; in Western countries prolonging life expectancy and improving quality of life facilitate the use of pro-erectile drugs and increase exposure to sexually transmitted diseases; barrier methods are generally less used by many older people who remain sexually active; physiological changes in the vaginal mucosa after menopause leads to greater infection risk.⁷

The majority of these patients present with symptomatic HIV disease and some even with AIDS defining illnesses at time of diagnosis.⁸

Regardless of the individual immunological status, clinical course and outcome are additionally conditioned by ageing, which is an independent predictor of disease progression.⁹ Several theories have been presented to explain this rapid evolution of the infection, such as: small T cells reserve; increased viral entry into cells; reduced IL-2 leading to immunosenescence.

Physiological changes caused by ageing also interfere with drug metabolism and pharmacokinetics, resulting in increased susceptibility to potential side effects.⁹

Of special importance are the neuropsychiatric symptoms associated with efavirenz, osteoporosis and kidney damage related to tenofovir, gastrointestinal intolerance and hepatotoxicity. The increased cardiovascular risk – namely through dyslipidemia and other metabolic alterations – and probability of certain malignancies should also prompt particular awareness.⁹

Regarding Portugal, since the first available data (1983), 74% of new infections have occurred within the age group 20–44 years. However, patients above 50 years old already account for 14.4% of all cases, similarly to other reports showcasing a remarkable growth of diagnosis in this population. In 2013 there were 1416 new cases of HIV-infection, a decrease of 2.1% comparing to the previous year. The Portuguese incidence was at the time 13.6/100.000 population, which was still considerably high among western European countries.^{10,11}

/ General Objective

The aim of this study was to describe the immunological, clinical and comorbidity profile across a cohort of patients with HIV infection, stratified according to age of diagnosis, followed up in an outpatient center in Lisbon during the year 2014.

/ Methods

Characterization of HIV infected patients followed at an outpatient department of a tertiary hospital in Lisbon. Data was collected through review of clinical reports and laboratory test results.

For this retrospective study, 730 patients over 18 years old who have had at least one appointment between January 1st 2014 and

December 31st 2014 were included. Patients were stratified into two groups: "Diagnosis before 50 years" and "Diagnosis at or after 50 years".

A retrospective evaluation was made considering the following parameters: age at diagnosis, gender, race, region of origin, transmission category, HIV type, years of HIV infection, immune and virological status, type and duration of antiretroviral therapy and associated comorbidities.

Definitions used:

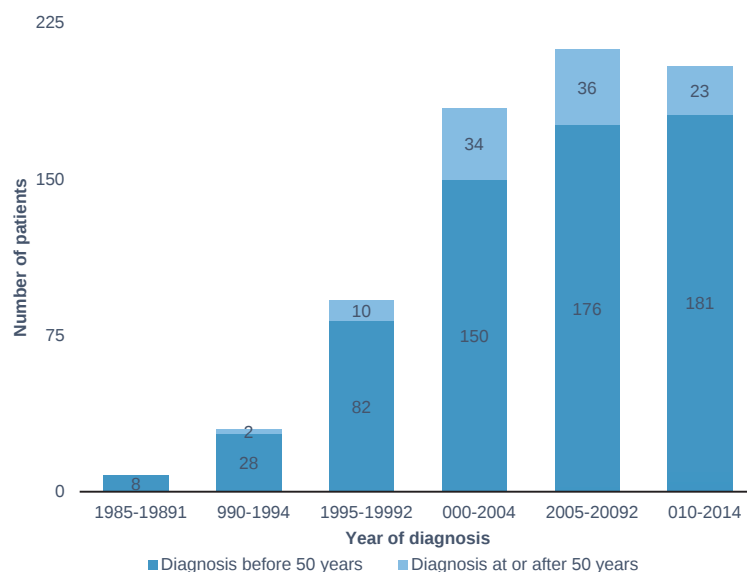
- "Years of HIV infection" – period between the first HIV positive test available and 31st December 2014.
- "Viral suppression" – viral load less than 50 HIV RNA copies/ μ L in the last assessment performed in 2014.
- "Last CD4 cells/ μ L" – the last CD4 count available until 31st December 2014.
- "Nadir CD4 cells/ μ L" – the lowest CD4 count available until 31st December 2014.
- "Comorbidities" such as: hypertension (values $\geq$ 140 mmHg and/or $\geq$ 90mmHg); CVD (ischemic heart disease and/or cerebrovascular disease); diabetes (HbA1c $\geq$ 6.5%, or fasting plasma glucose $\geq$ 126mg/dL); dyslipidemia (total cholesterol $\geq$ 200mg/dL, LDL cholesterol $\geq$ 100mg/dL HDL cholesterol $<$ 40mg/dL, triglycerides $\geq$ 150mg/dL); chronic renal failure (glomerular filtration rate lower than 60mL/min); depression (if under specific drug intervention).
- "AIDS staging", "AIDS defining illness" and "non-AIDS defining cancer" were defined according to CDC criteria.
- "Advanced HIV disease" – patients presenting with a CD4 count below 200 cells/ μ L or presenting with an AIDS defining event, regardless of the CD4 cell count.
- "Alcohol abuse" – pattern of drinking that results in harm to one's health, interpersonal relationships or ability to work.

Statistical comparison of quantitative variables across groups was accomplished using parametric test (T-student) and non-parametric test (Chi-square and Wilcoxon test). For all tests, the threshold for statistical significance was set at 5%. Analyses were done using Excel software 2013 edition.

All data were collected with patient consent and were treated under confidentiality.

/ Results

Through 12 months, 730 patients were evaluated at our outpatient clinic with a mean follow-up of 8.7 years. At the time of diagnosis, 105 patients (14.4%) were aged 50 or more and 625 patients (85.6%) were under 50 years old. *Graphic 1* displays the



Graphic I – Patient distribution by age of diagnosis

number of patients diagnosed by year, distributed according to the two previously defined groups.

Table I shows clinical and laboratorial parameters, distributed according to age of the diagnosis. There was no significant difference in duration of HIV infection between the two groups.

In both groups there was a higher prevalence of male (overall average of 70%), white (overall average of 77%) and European patients (overall average of 71%). In terms of region of origin there was a relevant prevalence of Africa (overall average 20.8%), reflecting the standing relation between Portuguese-speaking countries. Interestingly, Brazil accounted for most American patients (61 in 63), representing exclusively the group diagnosed before age 50.

Regarding HIV-transmission, sexual contacts were the most common ($p < 0.001$). The proportion of heterosexual and men who have sex with men (MSM) differed between age groups. In general terms, heterosexual transmission was the barely the most common (50.7%), having in the older group a statistically significance higher prevalence, which contrasted with MSM (86.7 and 8.6%, respectively). Active intravenous drug users were found exclusively in the younger group (15.4%).

The group ≥ 50 years old had a lower nadir and last CD4 cell count ($p < 0.05$). The proportion of treatment naïve patients has significantly decreased with age ($p < 0.05$).

Viral suppression was found in higher proportion in patients diagnosed after 50 years of age ($p < 0.05$).

The mean time on cART was similar in both groups, overall 7.5 years (Table II). There was a significant difference in protease inhibitors

based regimens between the two groups ($p < 0.001$): 62% in the group aged 50 or more, compared to 55.4% in the younger group. For all other regimens there was a similar distribution.

In relation to HIV staging, differences with statistical significance were also found: more frequent A1 stage in the group diagnosed before 50 years ($p < 0.001$); more frequent C3 stages in the group diagnosed after 50 years ($p < 0.001$). Advanced HIV disease was more frequent in the group diagnosed over 50 years old (52.4%; $p < 0.001$) compared with the younger group (30.1%).

For AIDS defining illnesses, *Mycobacterium tuberculosis* infection was the most common in both. On the other hand, older diagnosed individuals had more *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and oesophageal candidiasis ($p < 0.05$).

Table III illustrates the comorbidities, which significantly increased with greater age ($p < 0.001$). The same pattern was observed for the majority of the comorbidities, including hypertension, diabetes, dyslipidemia, CVD, chronic renal failure, chronic obstructive pulmonary disease and also for non-AIDS related cancers ($p < 0.001$). This trend was also present for the number of medicines ($p < 0.001$).

Depression was slightly more observed in the group diagnosed over 50 years old (12.4%), however without statistical significance when compared with younger group (7.4%). Use of medication concerning central nervous system (antidepressants, anxiolytics and antipsychotics) was similar, being 14.3% over 50 years and 12.6% under 50 years.

There was a significant difference in relation to hepatitis C virus (HCV) co-infection: 17.8% in the younger group, compared to the 4.8% for older patients.

TABLE I - DEMOGRAPHIC AND LABORATORY PARAMETERS

VARIABLES	DIAGNOSIS BEFORE 50 YEARS	DIAGNOSIS AT OR AFTER 50 YEARS	p-VALUE
N° Patients (n;%)	625 (85.6%)	105 (14.4%)	
Age at HIV diagnosis, years			
Median (IQR)	32 (26-38)	57 (52-63)	p<0.001
Gender			
Male (n;%)	441 (70.6%)	70 (66.7%)	p=0.42
Female (n;%)	184 (29.4%)	35 (33.3%)	p=0.42
Race			
White (n;%)	478 (76.5%)	81 (77.1%)	p=0.88
Black (n;%)	147 (23.5%)	24 (22.9%)	p=0.88
Region of origin			p<0.05
Europe (n;%)	432 (69.1%)	79 (75.2%)	
Africa (n;%)	127 (20.3%)	25 (23.8%)	
America (n;%)	63 (10.1%)	-	
India (n;%)	2 (0.3%)	-	
Oceania (n;%)	1 (0.2%)	1 (1%)	
HIV Transmission Category			p<0.001
Heterosexual (n;%)	279 (44.6%)	91 (86.7%)	
MSM (n;%)	225 (36%)	9 (8.6%)	
IV Drug user (n;%)	96 (15.4%)	-	
Vertical (n;%)	10 (1.6%)	-	
Blood transfusion (n;%)	7 (1.1%)	2 (1.9%)	
Unknown (n;%)	8 (1.3%)	3 (2.8%)	
HIV type			
HIV 1 (n;%)	607 (97.1%)	96 (91.4%)	p<0.05
HIV 2 (n;%)	14 (2.2%)	6 (5.7%)	p<0.05
HIV 1 + 2 (n;%)	4 (0.7%)	3 (2.9%)	p<0.05
Years of HIV infection			
Median (IQR)	8 (4-13)	8 (5-12)	p=0.69
Viral suppression (n;%)	483 (77.3%)	95 (90.5%)	p<0.05
Last CD4 cells/μL			
Median (IQR)	570 (418-748)	504 (338-679)	p<0.05
Nadir CD4 (cells/μL)			
Median (IQR)	238 (120-360)	180 (74-314)	p<0.05
cART naïve (n;%)	80 (12.8%)	4 (3.8%)	p<0.05

MSM Men who have sex with men; cART Combination antiretroviral therapy; SD Standard deviation; IQR Interquartile range

TABLE II - CLINICAL PARAMETERS			
VARIABLES	DIAGNOSIS BEFORE 50 YEARS	DIAGNOSIS AT OR AFTER 50 YEARS	p-VALUE
Duration of cART, Years			
Median (IQR)	6.6 (3-11.2)	7.5 (4.1-10.3)	p=0.29
Current cART treatment			
NNRTI based (n;%)	208 (38.2%)	31 (31%)	p=0.50
PI based (n;%)	302 (55.4%)	62 (62%)	p<0.001
Integ. Inhibitors based (n;%)	8 (1.5%)	1 (1%)	p=0.99
PI + Integ. Inhibitors (n;%)	22 (4%)	5 (5%)	p=0.58
Others (n;%)	5 (0.9%)	1 (1%)	p=0.91
Stage at diagnosis			
A1 (n;%)	198 (31.7%)	13 (12.3%)	p<0.001
A2 (n;%)	212 (33.9%)	30 (28.5%)	
A3 (n;%)	87 (13.9%)	26 (24.8%)	
B1 (n;%)	10 (1.6%)	-	
B2 (n;%)	17 (2.7%)	4 (3.8%)	
B3 (n;%)	22 (3.5%)	3 (2.9%)	
C1 (n;%)	8 (1.3%)	-	
C2 (n;%)	11 (1.8%)	3 (2.9%)	
C3 (n;%)	60 (9.6%)	26 (24.8%)	p<0.001
Advance HIV disease (n;%)	188 (30.1%)	55 (52.4%)	p<0.001
AIDS defining illnesses (no. of cases;%)			
Mycobacterium tuberculosis	75 (37.5%)	14 (30.4%)	p=0.70
Oesophageal candidiasis	28 (14%)	10 (21.7%)	p<0.05
Pneumo jiroveci pneumonia	27 (13.5%)	10 (21.7%)	p<0.05
Kaposi sarcoma	18 (9%)	6 (13%)	p=0.14
CMV	11 (5.5%)	2 (4.4%)	p=0.92
Toxoplasmosis	8 (4%)	-	-
PML	7 (3.5%)	1 (2.2%)	p=0.84
Mycobact. avium complex	6 (3%)	1 (2.2%)	p=0.99
Cryptococcosis	6 (3%)	-	-
HIV Encephalopathy	4 (2%)	1 (2.2%)	p=0.72
Herpes simplex	3 (1.5%)	-	-
Isosporiasis	2 (1%)	-	-
Lymphoma	2 (1%)	1 (2.2%)	p=0.35
Cervical cancer	2 (1%)	-	-
Pneumonia, recurrent	1 (0.5%)	-	-

cART Combination antiretroviral therapy; NNRTI Non-Nucleoside reverse transcriptase inhibitors; PI Protease inhibitors; PML Progressive multifocal leukoencephalopathy; SD Standard deviation; IQR Interquartile range

TABLE III - ASSOCIATED COMORBIDITIES

VARIABLES	DIAGNOSIS BEFORE 50 YEARS	DIAGNOSIS AT OR AFTER 50 YEARS	p-VALUE
Prevalence of comorbidities			
Number patients (n;%)	229 (36.6%)	91 (86.7%)	p<0.001
Comorbidities			
Hypertension (n;%)	55 (8.8%)	39 (37.1%)	p<0.001
Dyslipidemia (n;%)	164 (26.2%)	66 (62.8%)	p<0.001
Diabetes mellitus (n;%)	18 (2.9%)	18 (17.1%)	p<0.001
Cardiovascular disease	20 (3.2%)	13 (12.4%)	p<0.001
Chronic renal failure (n;%)	13 (2.1%)	14 (13.3%)	p<0.001
COPD (n;%)	9 (1.4%)	9 (8.6%)	p<0.001
Depressive disorder (n;%)	46 (7.4%)	13 (12.4%)	p=0.08
Non AIDS related cancer (n;%)	14 (2.2%)	18 (17.1%)	p<0.001
Co-Infection			
Hepatitis B (n;%)	22 (3.5%)	5 (4.8%)	p=0.54
Hepatitis C (n;%)	111 (17.8%)	5 (4.8%)	p<0.001
Hepatitis B and C (n;%)	3 (0.5%)	-	
Medication			
Anti-Hypertensive (n;%)	45 (7.2%)	37 (35.2%)	p<0.001
Cardiovascular (n;%)	32 (5.1%)	24 (22.9%)	p<0.001
Lipid lowering drugs (n;%)	110 (17.6%)	50 (47.6%)	p<0.001
Anti-diabetic (n;%)	20 (3.2%)	19 (18.1%)	p<0.001
CNS (n;%)	79 (12.6%)	15 (14.3%)	p=0.64
Inhalers (n;%)	13 (2.1%)	9 (8.5%)	p<0.001
Tobacco use	144 (23.0%)	12 (11.4%)	p<0.05
Alcohol abuse	86 (13.8%)	17 (16.2%)	p=0.50

COPD Chronic obstructive pulmonary disease; CNS Central nervous system

Overall, 21.4% (156 individuals) were current smokers. There was a significant difference on smoking status by age group: 23% before 50 years (p<0.05). Alcohol abuse was identical.

/ Discussion

The results display considerable variations in several aspects related to HIV infection in the two groups. In our cohort, 14.4% of patients were diagnosed after 50 years old, which is similar to epidemiological data from Centers for Disease Control and Prevention (CDC) that described as far as 17% and in Western Europe 12.9% in newly diagnosed HIV cases.^{8,12}

Gender distribution was similar in both groups, nevertheless, the ratio male/female was slightly higher in the group diagnosed in an early age. Women over 50 years were more vulnerable to HIV infection and are an emergent trend in developed countries.^{13,14}

Men over 50 reported less MSM exposure as HIV risk category when compared to younger men. The same results have been observed in other studies in Spain and the United States of America.¹⁴ This is probably related to cultural issues as elderly individuals may be less comfortable to refer their MSM sexual practices.¹⁵

There was no difference in duration of HIV infection in both groups (overall 8.7 years). These values were lower than the one

found in the Swiss cohort (15.7 years),¹⁶ which is most likely due to the fact that our outpatient clinic was only established in 1995.

Older HIV infected patients presented with more advanced disease, lower nadir cell count and often manifesting AIDS defining illnesses. This probably reflects a lack of HIV awareness in general population, but also a lower degree of clinical suspicion by physicians among older patients.

We observed a higher proportion of viral suppression in older diagnosed patients with cART, as described in other cohorts. This could probably be credited to better adherence to cART.¹⁷

Both groups had a similar follow-up period and time of exposure to cART.

In contrast to the updated 2018 Portuguese Guidelines^{18,19} – which recommend a nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) backbone (abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine) in association with integrase inhibitors as first-line regimen – the previous version of these guidelines (2012)²⁰ favoured a backbone with either non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) or protease inhibitors (PI).

As this study focuses on a 2014 cohort, it has to be emphasised that the followed recommendations were distinct from the current orientations.

The preferred regimens in the studied population were PI based, mainly boosted atazanavir and darunavir, followed by NNRTI based – predominantly efavirenz (EFV), which was available at the time in coformulation as single tablet regimen (tenofovir/emtricitabine/efavirenz).

The difference found between the groups relatively to PI based regimens (the most used antiretroviral therapy class between patients ≥ 50 years) could probably be explained by the potentially increased susceptibility to the side effects associated with EFV, specially before an underlying neuropsychiatric disturbance.⁹

As in 2014 the indications to start treatment were restricted to specific conditions, in the group ≥ 50 years old 5 patients were undergoing cART: 4 did not fulfil the criteria and one abandoned all therapy.

HIV infected individuals aged 50 or above had nearly four times more chronic comorbid conditions than those younger and these illnesses could have a clinical presentation up to a decade earlier than in uninfected persons, being in accordance with the aforementioned theory about HIV-related premature ageing.²¹

This cohort showed elderly patients had more dyslipidemia (62.8%) and use of lipid-lowering agents (47.6%) with a higher prevalence than the one demonstrated in the Swiss Cohort.¹⁶ This could be a consequence of the preferred PI based approach.⁹

In Portugal the occurrence of diabetes is estimated in 11.7% overall,²³ less than in this ≥ 50 years old population (17.1%).

According to an US study the prevalence of diabetes mellitus among HIV infected patients under cART has been reported to be more than 4 times higher than in HIV negative control groups.²⁴

On the other hand, the prevalence of arterial hypertension was similar to general population (approximately 40%).²²

Patients with HIV have a higher risk of CVD in the long-term.²⁵ In this cohort, there was a higher prevalence of CVD among the older diagnosed patients compared to the younger diagnosed. In general there was a lower prevalence compared to European studies that describe 13% in Spain and 16% in Italy.^{13,21}

Glomerular filtration rates usually decrease with age, hence the group diagnosed later had higher prevalence. As expected, there was a significant difference between the two groups consistent with what was observed in other cohorts. Appropriate comorbidity management and renal toxicity monitoring are crucial measures to preserve renal function among HIV patients.^{14,21}

Chronic obstructive pulmonary disease is a progressive disorder with recognised increase with ageing and a very heterogeneous worldwide distribution. In Portugal it is estimated at 14.2%.¹¹ Facing the natural course of disease, it was shown a larger prevalence in the later diagnosed group, despite the lower active smoking habits.

The consumption of CNS medication, mainly anxiolytics, was similar in both groups. This highlights the additional burden related to HIV infection and its impact on the quality of life.²⁷

Non-AIDS defining cancers have an increased risk of development and are currently the leading cause of morbidity and mortality in these patients.²⁸ Malignancy prevalence in this study was higher among patients later diagnosed. The most frequently diagnosed cancers consisted of lung, bladder and prostate. At 50 years old or more group it was seen that HIV raised the risk of lung cancer in 70%, even after taking in account the impact of smoking.²⁹ Therefore, it is essential to develop screening strategies to prevent the development of malignancies.³⁰

Polypharmacy was frequent at ≥ 50 years old and increases the risk of therapeutic interactions with deleterious effect on associated comorbidities and HIV management.²⁷

The higher prevalence of HCV before 50 years old is understandable considering the main route of transmission (intravenous drugs).

The prevalence of active smokers was lower than in the general portuguese population (21.4% vs 28%).¹¹ The prevalence of smoking is usually higher in HIV patients than in the HIV negative population,³¹ however this result was probably due to under notification on clinic files. The significant difference on smoking status, more frequent on the diagnosed before 50 years, in accordance with national data that shows reduced smoking habit with age.³²

Portugal is the eleventh country in Europe with the highest alcohol consumption per capita (12.9L/Year), and a prevalence of 34%.³³ We found a smaller prevalence in our cohort, probably due to underestimation. Alcohol consumption may pose as a problem for patients to adhere to complex therapeutic regimens, contributes to liver disease and negatively impact progression of HIV infection.

Older diagnosed patients have a higher prevalence of advanced stage of disease at time of diagnosis, AIDS defining illnesses, non-AIDS defining malignancies and comorbidities, such as

hypertension, diabetes, dyslipidemia, CVD, chronic renal disease. Newly diagnoses over 50 years old are an emerging group in HIV epidemic. They live with a high burden of comorbidities, which makes a comprehensive approach to their clinical management absolutely fundamental.⁹

HIV infection is a "greying" epidemic. New strategies are needed to prevent new cases particular in this age group, improve screening procedures and promote a more efficient control of risk factors.

/ Bibliografia

- Kirk JB, Goetz MD. Human immunodeficiency virus in an aging population: a complication of success. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(11):2129-38.
- Vance DE, Mugavero M, Willig J, Raper JL, Saag MS. Aging with HIV: a cross sectional study of comorbidity prevalence and clinical characteristics across decades of life. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2011;22(1):17.
- Longo B, Camoni L, Boros S, Suligoi B. Increasing proportion of AIDS diagnoses among older adults in Italy. *AIDS Patient Care STDS* 2008; 22(5):365-71.
- Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, Kirk O, Røge B, Panos G, et al; EuroSIDA Study Group. Influence of age on CD4 cell recovery in human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: evidence from the EuroSIDA study. *J Infect Dis*. 2001; 183:1290-1294.
- Grabar S, Weiss L, Costagliola D. HIV infection in older patients in the HAART era. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(1):4-7.
- Centers for Disease Control – CDC (USA). HIV Among People Aged 50 and Older. [cited 2018 Jul 18]. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/group/age/olderamericans/index.html>.
- Mahy M, Autenrieth CS, Stanecki K, Wynd S. Increasing trends in HIV prevalence among people aged 50 years and older: evidence from estimates and survey data. *AIDS*. 2014; (28 Suppl 4):S453-S459.
- Lazarus JV, Nielsen KK. HIV and people over 50 years old in Europe. *HIV Med* 2010;11(7):479-81.
- Nguyen N, Holodniy M. HIV infection in the elderly. *Clin Interv Aging*. 2008 Sep; 3(3): 453-472.
- Direção-Geral da Saúde. Infecção VIH, SIDA e Tuberculose em números. 2014. [cited 2015 Mar 10]. Available from: www.dgs.pt.
- Direção-Geral da Saúde. Portugal: Programas de Saúde Prioritários 2014. [cited 2015 April]. Available from: <https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude>.
- Centers for Disease Control and Prevention. HIV surveillance report: diagnoses of HIV infection and AIDS in the United States and dependent areas. 2012; 24. November 10, 2014. [cited 2015 Mar]. Available from: <http://www.cdc.gov/hiv/statistics/basics>.
- Manrique L, Aziz M, Adeyemi OM. Successful immunologic and virologic outcomes in elderly HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;54(3):332-3.
- Nogueras M, Navarro G, Antón E, Sala M, Cervantes M, Amengual M, et al. Epidemiological and clinical features, response to HAART, and survival in HIV-infected patients diagnosed at the age of 50 or more. *BMC Infect Dis* 2006;6:159.
- Elford J, Ibrahim F, Bukutu C, Anderson J. Over fifty and living with HIV in London. *Sex Transm Infect*. 2008; 84(6):468-72.
- Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, et al. Morbidity and Aging in HIV-Infected Persons: The Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2011; 53(11):1130-9.
- Silverberg MJ, Leyden W, Horberg MA, DeLorenze GN, Klein D, Quesenberry CP. Older age and the response to and tolerability of antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*. 2007;9;167(7):684-91.
- Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH-2 (2016 vs 1.0). Programa nacional para a infeção VIH/SIDA – DGS. [cited 2018 Jul] Available from: <http://www.pnvihsida.dgs.pt/informacao-tecnica-e-cientifica111/recomendacoes-nacionais-.aspx>19.
- Norma n.º 029/2017 de 29/12/2017 – Abordagem terapêutica inicial da infeção por vírus de imunodeficiência humana de tipo 1 (VIH-1) no Adolescente e no Adulto – DGS [cited 2018 Aug]. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0292017-de-29122017.aspx>.
- Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH-2 (2012 vs 2.0). Programa nacional para a infeção VIH/SIDA – DGS. [cited 2015 Mar] Available from: <http://www.pnvihsida.dgs.pt/informacao-tecnica-e-cientifica111/recomendacoes-nacionais-.aspx?v=25698b90-2c99-443b-8f1c-c4d88ad2a174>.
- 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; 53:1120-1126.
- Cortez-Dias N, Martins S, Belo A, Fiuza M. Prevalência e padrões de tratamento da hipertensão arterial nos cuidados de saúde primários em Portugal. *Resultados do Estudo VALSIM Rev Port Cardiol*. 2009; 28:499-523.
- Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Estudo da prevalência da diabetes em Portugal 2009. [cited 2015 Apr]. Available from: <http://www.spd.pt/index.php/noticias-topmenu-19/223-estudo-da-prevalencia-da-diabetes-em-portugal>.
- Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med* 2005; 165(10):1179-84.
- Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003; 17(8):1179-93.
- Justice AC, McGinnis KA, Atkinson JH, Heaton RK, Young C, Sadek J, et al. Psychiatric and neurocognitive disorders among HIV-positive and negative veterans in care: Veterans Aging Cohort Five-Site Study. *AIDS* 2004; 18 (Suppl 1):S49-59.

27. Selvaraj V, Ross MW, Unnikrishnan B, Hegde S. Association of quality of life with major depressive disorder among people with HIV in South India. *AIDS Care*. 2013; 25(2):169-72.
28. Bonnet F, Burty C, Lewden C, Costagliola D, May T, Bouteloup V, et al. Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales EN19 Mortalité Study Group; Mortavic Study Group. Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: the Mortalité 2005 Survey. *Clin Infect Dis*. 2009 Mar 1; 48 (5):633-9.
29. Sigel K, Wisnivesky J, Gordon K, Dubrow R, Justice A, Brown ST et al. HIV as an independent risk factor for incident lung cancer. *AIDS*. 2012; 26:1017-1025.
30. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, Hall HI, Li J. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2011 May 4; 103(9):753-62.
31. Reynolds NR. Cigarette smoking and HIV: More evidence for action. *AIDS Educ Prev*. 2009 Jun; 21(3 Suppl): 106-121.
32. Machado A, Nicolau R, Dias CM. Consumo de tabaco na população portuguesa retratado pelo Inquérito Nacional de Saúde (2005/2006). *Rev Port Pneumol*. 2009 Nov; 15(6).
33. Ribeiro C. Family medicine approach to alcohol consumption: detection and brief interventions in primary health care. *Acta Med Port* 2011; 24 (Suppl 2):355-68.

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

Toxinas biológicas como potenciais armas biológicas – características e métodos de diagnóstico

Biological toxins as potential biological weapons – characteristics and diagnostic methods

/ I. Lopes de Carvalho¹ / R. Cordeiro¹
/ W. Antunes² / A. Pelerito¹ / M.S. Núncio¹

¹ Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Departamento de Doenças Infecciosas.

² Ministério da Defesa Nacional, Laboratório de Defesa Biológica e Química.

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Correspondência:

Isabel Lopes de Carvalho
Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
Av. Padre Cruz, 1649-016 Lisboa, Portugal
Tel.: +351 217 519 207
Fax: +351 217 526 400
Email: isabel.carvalho@insa.min-saude.pt

Artigo recebido em
08/05/2018

Artigo aceite para publicação em
25/05/2018

/ Resumo

As toxinas biológicas são relevantes nos setores da saúde, alimentação e segurança por causarem intoxicações em todo o mundo, algumas delas provocando doenças graves e recorrentes. A facilidade relativa na obtenção e preparação das toxinas torna-as potenciais agentes de bioterrorismo, sendo necessário um conhecimento detalhado das suas propriedades, por forma a mitigar as suas consequências em caso de uso deliberado.

Esta revisão centra-se nas quatro toxinas biológicas mais prováveis de serem utilizáveis em ações de uso intencional: neurotoxina botulínica, enterotoxina B de *Staphylococcus aureus*, ricina e saxitoxina. Aqui são discutidos em detalhe o diagnóstico laboratorial, bem como a origem, patogénese, manifestações clínicas associadas e sua utilização como arma biológica.

Palavras-chave: Toxinas biológicas, diagnóstico, bioterrorismo

/ Abstract

Biological toxins are relevant in the health, food and safety sectors because they cause natural intoxications around the world, and some of them cause serious and recurring illnesses. The relative ease in obtained and preparing toxins make them potential agents of bioterrorism.

This review focuses essentially on four biological toxins: botulinum neurotoxin, staphylococcal enterotoxin B, ricin and saxitoxin. It discusses in detail the laboratory diagnosis as well as the origin, pathogenesis, associated clinical signs and symptoms and use as biological weapon.

Key-words: Biological toxins, diagnostic, bioterrorism

/ Introdução

O número de incidentes envolvendo agentes biológicos tem aumentado nas últimas décadas, indicando um crescente interesse nesta tipologia de agentes, capazes de serem utilizados em ações de bioterrorismo¹. Entre os diferentes microrganismos e toxinas que podem ser utilizados para fins ilícitos, destacam-se as toxinas de origem biológica.

As toxinas são compostos orgânicos que se comportam como agentes químicos, com origem biológica, detendo a capacidade de provocar doença no Homem. Esta propriedade pode ser explorada para fins destrutivos, nomeadamente como armas biológicas. A variedade de toxinas existentes na natureza é vasta; no entanto, as mais prováveis de serem utilizadas em ações de terrorismo ou de guerra biológica, devido ao seu potencial tóxico, disponibilidade e facilidade de preparação, ou uso anterior são: 1) neurotoxina botulínica (BoNT); 2) enterotoxina B de *Staphylococcus aureus*; 3) ricina; e 4) saxitoxina.

O tratamento dos processos de intoxicação requer o conhecimento, por parte da comunidade médica, dos sinais e sintomas associados ao agente e respetiva via de exposição, para além do diagnóstico laboratorial.

A deteção laboratorial de toxinas é um desafio devido à sua natureza proteica, pois em alguns casos não permite a aplicação de técnicas com elevada sensibilidade, nomeadamente o PCR quantitativo, na rápida identificação do agente causal.

Uma resposta eficaz num potencial ataque de bioterrorismo necessita de ser célere e só possui valor clínico se o caso suspeito for rapidamente confirmado pelo laboratório e a fonte de intoxicação for prontamente eliminada, após investigação epidemiológica.

A Unidade de Resposta a Emergências e Biopreparação (UREB) do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) é o laboratório de referência para resposta a eventos biológicos. A UREB tem disponível métodos de diagnóstico rápido para microrganismos passíveis de serem utilizados como agentes de bioterrorismo. As metodologias instaladas recorrem ao uso de técnicas diversas, nomeadamente: microbiologia, imunologia e biologia molecular (Quadro I).

/ 1. Neurotoxina botulínica (BoNT)

Origem da toxina

A BoNT é uma potente neurotoxina produzida por *Clostridium botulinum*, uma bactéria gram-positiva, responsável pelo botulismo humano. As neurotoxinas que são conhecidas distribuem-se por sete serotipos bacterianos (designados por A, B, C, D, E, F e G), sendo os serotipos A, B e E os responsáveis por provocar a maioria dos casos de botulismo. O serotipo F pode originar doença no Homem, no entanto os casos reportados são raros².

Patogénese

A principal via de entrada, responsável pela ocorrência da maioria das intoxicações por BoNT, é a via oral. Os principais casos estão associados à ingestão de alimentos adulterados, contaminados com a toxina pré-formada (botulismos de origem alimentar), resultante de uma preservação inadequada dos alimentos. A ingestão de esporos de *C. botulinum* está associada à doença em determinados grupos de risco, nomeadamente em lactantes (botulismo infantil) devido à imaturidade do trato gastrointestinal dos neonatos; ou em indivíduos com doença gastrointestinal (botulismo por colonização em adultos), associado a processos de disbiose recorrentes. O botulismo pode ainda ocorrer por via cutânea, associado à contaminação de feridas necróticas, onde ocorra um excessivo crescimento bacteriano. A via respiratória é uma via possível para o desenvolvimento de botulismo, no entanto requer a administração da toxina BoNT através de aerossóis, situação impossível de ocorrer de forma natural, estando sempre associada a ações deliberadas (ataques de terrorismo).

Em qualquer caso, a doença desenvolve-se entre 12h e 36h a partir do momento em que a toxina entra no organismo, independentemente da via de exposição³. A neurotoxina atua bloqueando irreversivelmente a libertação de acetilcolina, impedindo a comunicação ao nível neuronal e levando a um quadro típico de paralisia flácida.

Manifestações clínicas

Todas as formas de botulismo levam a uma síndrome clínica de neuropatia craniana simétrica, incluindo diplopia, ptose, disfagia, xerostomia, disfonia ou disfasia, em conjunto com paralisia descendente simétrica, não havendo na maioria dos casos febre. Ocasionalmente, sintomas gastrointestinais podem preceder a apresentação neurológica, como dor abdominal, náuseas, vômitos ou diarreia. A paralisia pode progredir e incluir os músculos respiratórios, originando insuficiência respiratória^{3,4}.

Diagnóstico

O diagnóstico clínico do botulismo é baseado na história clínica e no exame ao estado geral do paciente. No botulismo natural, a bactéria pode ser isolada de fezes, sangue ou amostras de alimentos. Num cenário de bioterrorismo, quando os indivíduos são expostos a uma toxina aerossolizada, os testes microbiológicos tradicionais não são úteis. A eletromiografia é uma técnica complementar de diagnóstico clínico, capaz de revelar um padrão típico para o botulismo. As análises hematológicas de rotina e imagens cerebrais são geralmente normais, mas podem servir para descartar outros diagnósticos³.

No diagnóstico laboratorial, a técnica *gold standard* é o bioensaio⁵, através de injeções intraperitoniais em ratinhos, e seguindo os seus efeitos ao longo do tempo. No entanto, vários estudos estão a ser realizados com o objetivo de o substituir por um método *in vitro*. No botulismo natural e onde ocorre infeção

QUADRO I - DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DISPONÍVEL NO INSA

DOENÇA	AGENTE ETIOLÓGICO	DETEÇÃO DO AGENTE OU TOXINA/OU ÁCIDOS NUCLEICOS
Botulismo	Toxinas de <i>Clostridium botulinum</i> : - Grupo I: A, B, F - Grupo II: B, E, F - Grupo III: C, D - Grupo IV: G	Amostras: - Soro, fezes, fluido gástrico, alimentos, amostras ambientais, tecidos, zaragatoas e pus. Métodos: - PCR tempo-real - Sequenciação - ELISA - Testes rápidos de fluxo lateral - Bioensaio
-	Enterotoxina B de <i>Staphylococcus aureus</i> (SEB)	Amostras: - Fezes, fluido gástrico e alimentos. Métodos: - EFLA (Ensaio imunológico com revelação fluorescente) - VIDAS 2 - ELISA
-	Ricina (<i>Ricinus communis</i>)	Amostras: - Soro, fezes, fluido gástrico, alimentos, amostras ambientais, tecidos. Métodos: - ELISA
Intoxicação Paralisante por moluscos (PSP)	Saxitoxina	Amostras: - Soro, fezes, fluido gástrico, alimentos, amostras ambientais. Métodos: - ELISA

do paciente, a bactéria pode ser isolada de fezes, sangue ou amostras de alimentos⁶. No entanto, estes métodos são usados sobretudo para confirmar diagnósticos em intoxicações hospitalares, sendo bastante morosos. O início do tratamento nunca deve ser atrasado pela confirmação do diagnóstico laboratorial⁷. O diagnóstico diferencial nos adultos inclui síndrome Guillain-Barré e acidente cerebrovascular.

Em cenários de bioterrorismo, existe urgência em detetar a natureza do agente etiológico, a estirpe ou o subtipo de toxina. O PCR é o método mais rápido, específico e sensível, dentro da relação custo-benefício, para a identificação rápida de agentes de bioterrorismo ao nível laboratorial. Contudo, tem sérias limitações na identificação de agentes com natureza proteica, nomeadamente toxinas pré-formadas. Neste caso são preferíveis outras metodologias, nomeadamente a identificação baseada em anticorpos, capaz de dar respostas rápidas (até 15 minutos), mas com limitações ao nível da sensibilidade e da especificidade. Um método alternativo, mais específico e sensível que os métodos imunológicos, é a espectrometria de massa; no entanto os equipamentos são muito onerosos e requerem pessoal técnico com elevada diferenciação. Todavia, é um método promissor que

aborda as limitações do bioensaio⁸. Os estudos metagenómicos podem ser interessantes nos casos onde seja possível proceder ao isolamento de DNA do agente biológico, visto apresentarem maior sensibilidade e resolução. Contudo os seus custos tornam-nos inibitórios como primeira linha de resposta, sendo reservados para fases mais avançadas da resposta⁹.

Utilização como arma biológica

A BoNT foi inicialmente utilizada como agente de guerra biológica pelos japoneses, durante a Segunda Guerra Mundial. Posteriormente, foi produzida por outros países, incluindo EUA, antiga URSS e Iraque. A capacidade de produção de BoNT à escala industrial torna esta toxina num agente com elevado risco, para uso futuro com fins maliciosos.

A toxicidade destas toxinas é muito elevada e estima-se que a DL₅₀ (Dose Letal capaz de matar 50% da população exposta) é de aproximadamente 1 ng/kg. No entanto, alguns estudos indicam que a sua toxicidade é ligeiramente reduzida (DL₅₀ de 3 ng/kg), quando a sua exposição é realizada pela via respiratória¹⁰.

/ 2. Enterotoxina B de *Staphylococcus aureus* (SEB)

Origem da toxina

A enterotoxina B (SEB) é produzida pela bactéria *Staphylococcus aureus*¹¹, uma bactéria gram-positiva anaeróbia facultativa, não esporulada. O *S. aureus* existe na pele e nas mucosas dos seres humanos e animais, podendo ser encontrado na flora do trato respiratório de 25%-50% da população, em estado fisiológico¹². Este microrganismo produz uma série de fatores de virulência, onde se destacam as enterotoxinas, caracterizando-se por exercer a sua ação maioritária sobre o sistema imunitário, atuando como superantígenos.

O *S. aureus* produz cinco serotipos distintos de toxinas, designadas por A, B, C, D e E, que pertencem a uma família de proteínas termoestáveis com pesos moleculares compreendidos entre 23 e 29 kDa¹³. Desta gama de toxinas a mais importante, devido às suas propriedades tóxicas, é a SEB que se caracteriza por ser a mais potente das proteínas termoestáveis e a única classificada como agente de bioterrorismo ou de guerra biológica.

Patogénese

A intoxicação por SEB ocorre principalmente pela via oral, através do consumo de alimentos ou águas contaminadas, sendo considerada uma ameaça biológica devido ao potencial uso como agente de terrorismo alimentar. As portas de entrada alternativas são: a via respiratória, a via vaginal e a via da mucosa ocular (causando conjuntivite). A exposição inalatória à enterotoxina B é extremamente rara e qualquer evento deve levantar imediatamente suspeitas de intenção maliciosa¹⁴. No entanto, como arma biológica é considerada um agente incapacitante, mais do que propriamente um agente letal⁷.

Manifestações clínicas

A maioria das enterotoxinas de *S. aureus* está associada a fenómenos de intoxicação alimentares, que se caracterizam por quadros de vômitos e diarreias nas formas mais benignas. Esta sintomatologia ocorre geralmente entre 1h e 8h após a exposição, resultando em quadros incapacitantes, maioritariamente sem febre. A exposição a doses elevadas de enterotoxina B geralmente tem um desfecho fatal, podendo culminar em situações de choque tóxico, associado a um quadro respiratório¹⁵.

Os sintomas da intoxicação por SEB dependem da via de exposição. A toxina é mais perigosa quando inalada, causando febre, dispneia e dor torácica. Os sintomas geralmente desaparecem após 24h a 48h^{12,16,17}. A febre pode durar 2-5 dias e a tosse até 4 semanas. A inalação de doses altas pode levar a síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS), choque e falência de vários órgãos^{12,16,17}. No geral, os efeitos respiratórios não ocorrem antes de 48h após a exposição¹⁸. Não existe tratamento específico para SEB, sendo o tratamento apenas sintomático e de suporte.

Diagnóstico

A SEB pode ser detetada, por métodos imunológicos, em amostras de sangue, urina ou expetoração até 12h a 24h de exposição¹⁹. Após este período é indetetável nos fluidos corporais^{11,12}. Nos produtos alimentares sólidos ou líquidos, a SEB é detetável mesmo em pequenas concentrações. Ocasionalmente, a reação em cadeia da polimerase (PCR) é útil para detetar o DNA bacteriano residual em amostras de água e alimentos ou amostras clínicas.

As enterotoxinas são bastante resistentes ao calor e estáveis, têm uma ampla gama de pH e são resistentes à pepsina, tripsina, renina e papaína⁷.

/ 3. Ricina

Origem da toxina

A toxina ricina é uma glicoproteína isolada das sementes do *Ricinus communis*, uma planta nativa de África, mas introduzida e cultivada em regiões tropicais e subtropicais. É cultivada em muitas zonas temperadas como planta ornamental ou para fins medicinais, encontrando-se amplamente disseminada em diferentes regiões do globo, incluindo Portugal, sendo de fácil acesso⁴.

Patogénese

A ricina é extraída em fase aquosa e o produto final da extração pode acondicionar-se na forma líquida ou sólida. A via natural de exposição é a oral, geralmente através de alimentos, água ou fórmulas magistrais de catárticos naturais²⁰. As restantes vias de exposição (respiratória, transcutânea) geralmente são intencionais, não ocorrendo transmissão de pessoa a pessoa²¹. A toxina ricina é muito tóxica, especialmente quando inalada; no entanto, é considerada menos tóxica comparativamente com as anteriormente descritas²².

O mecanismo de ação da toxina ricina caracteriza-se pelo bloqueio da síntese proteica nas células do organismo, inativando irreversivelmente a subunidade ribossomal 28S das células eucariotas.

Manifestações clínicas

A apresentação clínica de uma intoxicação por ricina depende da dosagem e da via de exposição. Os sintomas da exposição inalatória aparecem após 4h a 8h e são inespecíficos, incluindo febre, tosse, dispneia, náuseas, diaforese e artralgia⁴.

Estudos em animais expostos à inalação de ricina apresentaram mudanças fisiopatológicas como necrose e edema pulmonar, levando à morte por ARDS e insuficiência respiratória em 36h-72h²³. Os sintomas respiratórios não ocorrem quando a intoxicação acontece por outras vias de exposição, embora o edema pulmonar possa desenvolver-se devido a síndrome de extravasamento capilar sistémico.

A exposição à ricina através do contacto direto da pele ou mucosas não é típica e pode levar à ocorrência de eritema e dor^{20,21,22}.

A injeção intramuscular de ricina leva a necrose muscular local e linfadenopatia regional com envolvimento mínimo de órgãos internos. Após a ingestão de ricina, as manifestações clínicas incluem: náuseas e vômitos, diarreia, hipotensão, hematúria e insuficiência renal. Outros testes revelam necrose das células epiteliais intestinais, hemorragia e necrose do fígado, baço e rins. Alguns doentes apresentam alucinações, convulsões e falhas de múltiplos órgãos levando à morte. Os achados nas análises clínicas ao sangue e à urina não são específicos: níveis elevados de transaminases, lactato desidrogenase e bilirrubina; leucocitose, acidose metabólica, hipoglicemia ou hiperglicemia; aumento da creatina quinase e proteinúria; e pode haver também alterações no eletrocardiograma⁴.

Diagnóstico

A suspeita clínica de exposição inalatória à ricina é baseada no aparecimento de uma síndrome respiratória grave em grupos de indivíduos saudáveis, com antecedentes epidemiológicos comuns. O diagnóstico é feito por imunoensaios de amostras clínicas retiradas da mucosa nasal, pele ou sangue, ou amostras ambientais retiradas no local suspeito da dispersão.

O diagnóstico diferencial para ingestão de ricina inclui microrganismos entéricos, fungos tóxicos (pe. *Amanita phalloides*), cáusticos (ácidos e bases), ferro metálico e arsénio²⁴.

Os níveis de ricina podem ser avaliados na urina num período de dois dias após a exposição⁴. Ocasionalmente, o DNA da planta de *R. communis* pode ser detetado em produtos que contenham ricina²².

Utilização como agente de bioterrorismo

A ricina foi investigada como agente de guerra biológica na década de 1940 nos EUA e foi utilizada no assassinato do jornalista búlgaro Georgi Markov em 1978. A ricina pode também ter sido utilizada na guerra Irão-Iraque na década de 1980. Recentemente, foram enviados envelopes contendo pó de ricina por organizações terroristas a funcionários do governo na Grã-Bretanha e nos EUA²⁵.

/ 4. Saxitoxina (STX)

Origem da toxina

A saxitoxina (STX) é uma neurotoxina conhecida pelo seu papel na intoxicação paralisante aguda, impedindo a geração de potenciais de ação em células neuronais¹⁵. A exposição natural à doença é feita através da ingestão de moluscos bivalves contaminados com algas, sendo por isso estas toxinas encontradas em ambientes marinhos e de água doce. A saxitoxina é também conhecida por intoxicação paralisante por moluscos (*paralytical shellfish poisoning*-PSP).

Patogénese

A saxitoxina inibe os canais de sódio nos neurónios, bloqueando a passagem dos impulsos nervosos. Sinais e sintomas de envenenamento incluem parestesias, uma "sensação flutuante", fraqueza muscular e disfunção do nervo craniano. A morte pode ocorrer por asfixia, através da paralisia do músculo do diafragma^{15,26}.

Até hoje, não foram registradas intoxicações agudas no Homem através de água doce, mas já houve registo de mortes em animais²⁷. No entanto, cerca de 2000 casos de PSP são relatados anualmente em todo o mundo com uma taxa de mortalidade de 15%²⁸.

Manifestações clínicas

Após a exposição a STX, os potenciais de ação nas fibras nervosas e musculares são interrompidos.

Os sintomas podem ser tanto gastrointestinais como neurológicos, incluindo parestesia, náuseas, vômitos, diarreia, fraqueza, ataxia, falta de ar, disartria, disfagia, hipotensão; dependendo da quantidade de toxina consumida, pode resultar em paralisia total e morte por paragem respiratória^{29,30}. O resultado da exposição às PSP é variável entre os indivíduos, sendo as crianças mais suscetíveis, com uma maior taxa de mortalidade associada²⁹.

As primeiras 24h são cruciais para a taxa de sobrevivência e para uma recuperação completa sem sequelas³¹. O tratamento é sintomático baseando-se na respiração assistida e na correção de fluido e eletrólitos³². A utilização de carvão ativado também já foi utilizado como tratamento de intoxicações por PSP^{31,33}.

Diagnóstico

Atualmente, estão definidos quatro métodos como metodologias-padrão de análise de toxinas PSP. O primeiro método aprovado para a deteção de toxinas PSP foi o bioensaio que deteta a toxicidade de amostras após injeção intraperitoneal (i.p.) em ratinhos³⁴. Preocupações éticas e questões técnicas promoveram o desenvolvimento de métodos mais sensíveis e seletivos. Dois métodos são baseados em cromatografia líquida de alta performance com deteção por fluorescência (HPLC-FLD) das PSP e derivados. Ambos os métodos de cromatografia são bastante complexos e demorados, e a quantificação de toxinas PSP baseia-se nos cálculos em equivalentes de toxicidade.

Vários métodos de imunoensaio, biossensores e pesquisa molecular de genes da STX também foram utilizados para análise de toxinas PSP³⁵. Estas ferramentas são adequadas para monitorização e análises *in situ*, mas são insuficientes para identificação e verificação inequívoca de STX devido às reações cruzadas com outras toxinas PSP. Recentemente, foram desenvolvidos esforços no desenvolvimento de métodos de espectrometria de massa em cromatografia líquida de interação hidrofílica (HILIC LC-MS / MS) para toxinas PSP³⁶.

Utilização como agente de bioterrorismo

Apesar de a STX ser mais estável do que a BoNT quando disseminada no ar, é difícil de produzir em grandes quantidades. No entanto, a sua elevada toxicidade contribuiu para que continue a fazer parte da lista de toxinas potencialmente utilizadas em bioterrorismo.

/ Conclusões

Os principais quadros de intoxicação por toxinas biológicas, nomeadamente: BoNT, SEB, ricina e saxitoxina estão associados a casos de exposição com origem natural ou acidental, mais especificamente à ingestão de alimentos contaminados ou a contaminações ocupacionais (ex.: técnicos de laboratório). O presente trabalho teve como objetivos apresentar os principais cenários de exposição às diferentes toxinas, explorando em cada uma delas a hipótese do seu uso intencional como agente de bioterrorismo ou de biocrime³⁷.

Esta revisão destaca características importantes das toxinas biológicas (BoNT, SEB, ricina e saxitoxina) num contexto de bioterrorismo, diferenciadas de agentes patogénicos vivos e de agentes de guerra química. Essas diferenças exigem diferentes meios de preparação, diagnóstico, tratamento, contenção e prevenção. A deteção de um grupo de indivíduos inicialmente saudáveis com sintomas respiratórios graves na ausência de um agente causal conhecido e no contexto epidemiológico apropriado deve suscitar suspeitas clínicas de exposição a uma toxina.

O diagnóstico precoce pode minimizar o impacto em saúde pública, garantindo a aplicação atempada do tratamento. Os clínicos precisam de estar familiarizados com as características das toxinas e respetivas manifestações clínicas, a fim de administrar os tratamentos mais indicados para cada situação específica.

/ Bibliografia

1. Martin JW, Christopher GW, Edward M, Eitzen J. History of Biological Weapons: from poisoned darts to intentional epidemics. In: Medical aspects of Biological Warfare. Lenhart MK, Lounsbury DE, Martin JW, editors, Washington DC: Office of the Surgeon General US Army Medical Department Center and School Borden Institute. 2007. p. 1-21.
2. Dembek ZF, Smith LA, Rusnak JM. Botulinum toxin. In: Medical aspects of Biological Warfare. Lenhart MK, Lounsbury DE, Martin JW, editors, Washington DC: Office of the Surgeon General US Army Medical Department Center and School Borden Institute, 2007. p. 337-354.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Botulism: information for Health Professionals. <https://www.cdc.gov/botulism/health-professional.html>.
4. Berger T, Eisenkraft A, Bar-Haim E, Kassirer M, Aran AA, Fogel I. Toxins as biological weapons for terror-characteristics, challenges and medical countermeasures: a mini-review. *Disaster Mil Med*. 2016; 29:2-7.
5. Dörner MB, Schulz KM, Kull S, Dörner BG. Complexity of botulinum neurotoxins: challenges for detection technology. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013; 364:219-55.
6. Strohl WA, Rouse H, Fisher MD. Lippincott's illustrated microbiology. 2001. Baltimore: Lippincott Williams Wilkins.
7. Anderson PD. Emergency management of chemical weapons injuries. *J Pharm Pract*. 2012; 25:61-8.
8. Barr JR, Moura H, Boyer AE, Woolfitt AR, Kalb SR, Pavlopoulos A, et al. Botulinum neurotoxin detection and differentiation by mass spectrometry. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11:1578-1583.
9. Eikmeyer FG, Rademacher A, Hanreich A, Hennig M, Jaenicke S, Maus I, et al. Detailed analysis of metagenome datasets obtained from biogas producing microbial communities residing in biogas reactors does not indicate the presence of putative pathogenic microorganisms. *Biotechnol Biofuels*. 2013; 4:6-49.
10. Middlebrook JL, Franz DR. Botulinum toxins. In: Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. Sidell FR, Takafuji ET, Franz DR, editors, Washington DC: Office of the Surgeon General Department of the Army, United States of America, 1997; p. 643-654.
11. Rusnak JM, Kortepeter M, Ulrich R, Poli M, Boudreau E. Laboratory exposures to staphylococcal enterotoxin B. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:1544-1549.
12. Fraser JD, Proft T. The bacterial superantigen and superantigen-like proteins, *Immunol Rev*. 2008; 225:226-43.
13. Luther E, Lindler FJ, Lebeda GK. In: Biological weapons defense: infectious diseases and counterbioterrorism. Humana Press, 2005.
14. Rajagopalan G, Sen MM, Singh M, Murali NS, Nath KA, Iijima K, et al. Intranasal exposure to staphylococcal enterotoxin B elicits an acute systemic inflammatory response. *Shock* 2006; 25:647-656.
15. Anderson PD. Bioterrorism: toxins as weapons. *J Pharm Pract*. 2012; 25:121-129.
16. Pinchuk IV, Beswick EJ, Reyes VE. Toxins. 2010; 2:2177-97.
17. Ohlsen K, Lorenz U. Immunotherapeutic strategies to combat staphylococcal infections. *Int J Med Microbiol*. 2010; 300:402-410.
18. Rusnak JM, Kortepeter M, Ulrich R, Poli M, Boudreau E. Laboratory exposures to staphylococcal enterotoxin B. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:1544-1549.
19. Cook E, Wang X, Robiou N, Fries BC. Measurement of staphylococcal enterotoxin B in serum and culture supernatant with a capture enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin Vaccine Immunol*. 2007; 14:1094-1101.
20. Bradberry S, Dickers KJ, Rice P, Griffiths GD, Vale JA. Ricin poisoning. *Toxicol Rev*. 2003; 22:65-70.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Facts about ricin. <https://emergency.cdc.gov/agent/ricin/facts.asp>.
22. Poli MA, Roy C, Huebner KD, Franz DA, Jaax NK. Ricin. In Medical aspects of Biological Warfare. Lenhart Martha K, Lounsbury Dave E. and Martin James W. Washington, DC: Office of The Surgeon General US Army Medical Department Center and School Borden Institute, 2007.
23. Greenfield RA, Brown BR, Hutchins JB, Iandolo JJ, Jackson R, Slater LN, et al. Microbiological, biological, and chemical weapons of warfare and terrorism. *Am J Med Sci*. 2002; 323:326-340.
24. Audi J, Belson M, Patel M, Schier J, Osterloh J. Ricin poisoning a comprehensive review. *JAMA*. 2005; 294:2342-2351.

25. Doner BG, Rummel A. Preface Biological toxins – Ancient molecules posing a current threat toxins. 2015; 7:5320–5321.
26. Centers for Disease Control and Prevention. <https://emergency.cdc.gov/agent/saxitoxin/casedef.asp>.
27. Negri AP, Jones GJ, Hindmarsh M. Sheep mortality associated with paralytic shellfish poisons from the cyanobacterium *Anabaena circinalis*. *Toxicon*. 1995; 33:1321–9.
28. Hallegraeff GM. A review of harmful algal blooms and their apparent global increase. *Phycologia*. 1993; 32:79–99.
29. Carvalho M, Jacinto J, Ramos N, Oliveira V, Melo TP, Sá J. Paralytic shellfish poisoning: clinical and electrophysiological observations. *J Neurol*. 1998; 245:551–554.
30. Etheridge SM. Paralytic shellfish poisoning: seafood safety and human health perspectives. *Toxicon*. 2010; 56:108–22.
31. Dorner BG, Zeleny R, Harju K, Hennekinne J-K, Vanninen P, Schimmel H, et al. Biological toxins of potential bioterrorism risk: Current status of detection and identification technology. *Trends Analyt Chem*. 2016; 85:89–102.
32. Llewellyn LE. Saxitoxin, a toxic marine natural product that targets a multitude of receptors. *Nat Prod Rep*. 2006; 23:200–222.
33. Pearson L, Mihali T, Moffitt M, Kellmann R, Neilan B. On the chemistry, toxicology and genetics of the cyanobacterial toxins, microcystin, nodularin, saxitoxin and cylindrospermopsin. *Mar Drugs*. 2010; 8:1650–1680.
34. AOAC Official, Method 959.08, Paralytic Shellfish Poison, Biological Method, AOAC International, Gaithersburg, MD, USA, 1959.
35. Humpage AR, Magalhaes VF, Froschio SM. Comparison of analytical tools and biological assays for detection of paralytic shellfish poisoning toxins. *Anal Bioanal Chem*. 2010; 397:1655–1671.
36. Dell'Aversano C, Hess P, Quilliam MA. Hydrophilic interaction liquid chromatography-mass spectrometry for the analysis of paralytic shellfish poisoning (PSP) toxins. *J Chromatogr*. 2005; 1081:190–201.
37. Davidson RK, Antunes W, Madslien EH, Belenguer J, Gerevini M, Perez TT, et al. From food defence to food supply chain integrity. *Br Food J*. 2017;119:52–66.

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Febre, cardiopatia congénita e muitas surpresas

Fever, congenital heart disease and many surprises

/ R. Coelho¹ / A. M. Miranda¹ / M. J. Brito¹
/ P. Correia¹

¹ Departamento de Pediatria, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca E.P.E., Amadora.

Correspondência:

R. Coelho

Endereço postal: IC 19, 2720-276 Amadora

Tel.: 21 434 8200

Email: anaritacoelho@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

31/08/2018

Artigo aceite para publicação em

01/10/2018

/ Resumo

Introdução: Os abscessos cerebrais são raros na idade pediátrica. Podem ocorrer por extensão direta de outras infeções ou por disseminação hematogénea. As cardiopatias congénitas cianóticas são um fator de risco conhecido para abscesso cerebral.

Descrição: Adolescente de 13 anos, com cardiopatia congénita cianótica complexa internada por febre, vómitos e cefaleia frontal com rigidez da nuca, sem défices neurológicos focais. Analiticamente, leucócitos $17,9 \times 10^3/\mu\text{L}$ (87,2% neutrófilos); PCR 8,11mg/dL. Liquor com incontáveis células, predomínio polimorfonucleares, hiperproteínoorráquia (230mg/dL) e hipoglicorráquia (34mg/dL). Admitiu-se meningite bacteriana e iniciou ceftriaxone e vancomicina, mas a TC-CE identificou abscesso cerebral piogénico. Exames culturais do liquor e sangue negativos, mas o DNA bacteriano no liquor identificou *Streptococcus intermedius*. Realizou 6 semanas de antibioterapia com evolução favorável.

Comentários: Num doente com cardiopatia congénita cianótica com cefaleia não deve ser esquecida a possibilidade de abscesso cerebral. As novas técnicas de biologia molecular permitem identificar agentes não detetados por meios de cultura habituais.

Palavras-chave: abscesso cerebral, cardiopatia congénita, *Streptococcus intermedius*

/ Abstract

Introduction: Brain abscess is rare at paediatric age. It can originate from direct extension of infections in surrounding structures, or haematogenous spread.

Cyanotic congenital heart disease is a well-known risk factor for brain abscess.

Case report: The authors present a case of a teenage girl with cyanotic congenital heart disease, admitted with fever, vomiting and frontal headache, with nuchal rigidity and no focal neurological signs. Blood leukocyte count was $17,9 \times 10^3/\mu\text{L}$ (87,2% neutrophils) and C-reactive protein 8,11 mg/dL. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis showed uncountable cells with polymorphonucleocytes predominance, hyperproteinorrachia (230mg/dL) and hypoglicorrhachia (34mg/dL). Empirical antibiotherapy for acute bacterial meningitis was started with ceftriaxone and vancomycin, but cranial computed-tomography showed a pyogenic brain abscess. Both blood and CSF cultures were negative, but DNA exam of CSF identified *Streptococcus intermedius*. The outcome was favourable after 6 weeks of antibiotic therapy.

Commentaries: In a patient with cyanotic congenital heart disease and headache, the possibility of a brain abscess should not be forgotten. New molecular biology techniques allow us to identify otherwise non-identifiable microorganism.

Keywords: brain abscess, congenital heart disease, *Streptococcus intermedius*

/ Introdução

Os abscessos cerebrais são infeções focais no parênquima cerebral, raros em idade pediátrica. A sua incidência tem vindo a diminuir, principalmente pela melhoria dos cuidados das infeções otológicas e dos seios perinasais e das boas práticas de higiene oral¹. Têm origem por extensão direta de infeção de outras estruturas (sinusite, otite média, infeção dentária) ou a partir da disseminação hematogénea, trauma ou cirurgia intracraniana. Em 25% a 35% dos casos não se identifica a etiologia¹. Na idade pediátrica, a imunossupressão e a cardiopatia congénita cianótica são fatores predisponentes a considerar^{1,2}. Das crianças com abscessos cerebrais 30% a 34% têm cardiopatia³.

O quadro clínico é inespecífico^{1,2,4}. A tríade clássica de febre, cefaleia e défice neurológico focal só está presente em 9% a 28% dos casos⁴.

Os microrganismos mais associados variam com a idade, comorbilidades, localização e causa da infeção. Os agentes mais frequentes pertencem ao género *streptococci*^{1,2}, mas em um terço dos casos o agente causal não é identificado nos exames culturais¹.

O tratamento inclui uma abordagem multidisciplinar, com um curso longo de antibioticoterapia, evacuação cirúrgica quando indicado e erradicação da infeção primária, se identificada.

Os abscessos cerebrais podem evoluir rapidamente e condicionar morte ou sequelas neurológicas permanentes (nomeadamente hidrocefalia, epilepsia, disfunção sensorial ou motora, defeitos do campo visual, distúrbios da personalidade ou aprendizagem)^{2,5}. Na idade pediátrica, a mortalidade é de 4% a 12% e a morbilidade de 30%^{1,4}. O diagnóstico precoce e a instituição de terapêutica adequada são fundamentais no prognóstico.

/ Descrição do Caso Clínico

Adolescente de 13 anos, do sexo feminino, natural de Cabo Verde, evacuada aos 4 anos para Portugal por cardiopatia congénita cianótica complexa (atresia da válvula pulmonar com comunicação interventricular; duas colaterais aorto-pulmonares; arco aórtico direito; anomalia coronária com *ostium* único). Sem indicação cirúrgica, estava medicada com enalapril 5 mg 2id e apresentava habitualmente SpO₂ 82-85% em ar ambiente. Tinha seguimento regular em consulta de Estomatologia, sendo o último tratamento no ano antes do internamento. As imunizações estavam atualizadas segundo o Programa Nacional de Vacinação, sem vacina antipneumocócica conjugada e com uma dose de vacina antipneumocócica 23-valente.

Foi internada por febre, vômitos, cefaleia frontal e fotofobia com 24 horas de evolução. Na admissão, apresentava prostração, rigidez da nuca, sem défices neurológicos focais e 15 na escala de coma de

Glasgow. Analiticamente, registava-se hemoglobina 18,1 g/dL, leucócitos $17,9 \times 10^3/\mu\text{L}$ (87,2% neutrófilos) e proteína-C-reativa (PCR) 8,11 mg/dL. Realizou punção lombar (PL) com líquido cefalorraquidiano (LCR) purulento, com células incontáveis, predomínio polimorfonuclear, hiperproteinorráquia (230 mg/dL) e hipoglicorráquia (34 mg/dL). Admitiu-se meningite aguda bacteriana e foi medicada com ceftriaxone e vancomicina.

No 2.º dia de internamento, por persistência dos vômitos, hipotensão e bradicardia, pela suspeita de hipertensão intracraniana (HTIC), realizou tomografia computadorizada (TC) crânio-encefálica que mostrou lesão parenquimatosa centimétrica, frontal interna direita, acima do teto do ventrículo lateral, com captação periférica de contraste endovenoso em anel fino e regular, edema vasogênico envolvente e contorno ependimário ventricular infrajacente e plexo coroídeo do corpo e átrio do ventrículo lateral direito, compatível com abscesso cerebral piogénico com componente de ventriculite e plexite. A lesão parenquimatosa com captação periférica de contraste em anel fino e regular era compatível com abscesso com 10 a 14 dias de evolução. Não havia hidrocefalia nem desvios da linha média (Fig. 1). A ressonância magnética nuclear (RMN) (Fig. 2) confirmou abscesso cerebral com componente de ventriculite/plexite, de localização parietal profunda direita, e pela configuração suspeitou-se de confluência de duas lesões de 20 mm e 15 mm. Dada a dimensão e localização profunda da lesão, a equipa de neurocirurgia considerou não haver indicação para intervenção cirúrgica. No ecocardiograma não se observaram vegetações, trombos intracardíacos ou sinais de descompensação cardíaca, e a cavidade oral não apresentava cáries ou outras alterações.

O exame cultural do LCR e duas hemoculturas foram negativas, mas a pesquisa de DNA bacteriano pelo método *nucleotide sequence analysis of the 16S ribosomal RNA gene* identificou *Streptococcus intermedius* no LCR.

Cumpriu 6 semanas de vancomicina e cefalosporina de 3.ª geração, com evolução favorável. O controlo evolutivo por RMN 3 semanas após o diagnóstico mostrava redução das dimensões da lesão e às 6 semanas evidência de involução do abscesso com alterações cicatriciais. Seis meses após internamento, a RMN visualizava um foco punctiforme adjacente à parede externa peri-ependimária adjacente à região posterior do corpo do ventrículo lateral direito, sugestivo de resolução do foco infeccioso cerebral, com alterações sequelares mínimas. Atualmente, após três anos, mantém-se assintomática com rendimento escolar fraco mas semelhante ao que já tinha antes do internamento.



Figura 1 – TC crânio-encefálica realizada no 2.º dia de internamento, que mostra lesão parenquimatosa, pericentimétrica, frontal interna direita, imediatamente acima do teto do ventrículo lateral, com captação periférica de contraste endovenoso em anel fino e regular e edema vasogênico envolvente, compatível com abscesso cerebral piogénico, sem desvios da linha média ou lesões extra-axiais.

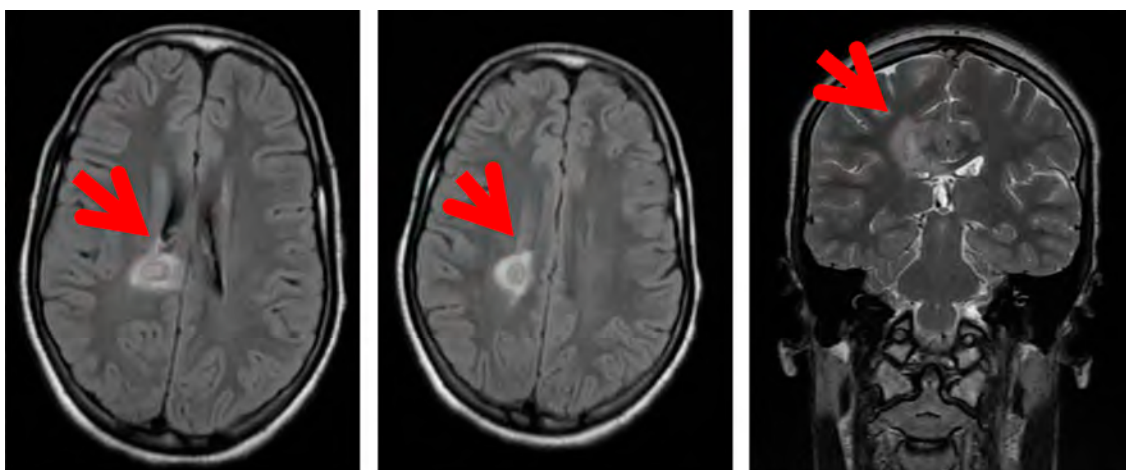


Figura 2 – RMN crânio-encefálica realizada no 11.º dia de internamento, que mostra lesão de localização parietal profunda direita adjacente ao teto do átrio ventricular, compatível com abscesso, marginado por cápsula de espessura regular e intenso ganho de sinal após administração de gadolínio, acompanhado de edema perilesional moderado que se estende ao corpo caloso e intenso realce no epêndima adjacente à lesão. Sem outras lesões visíveis.

/ Discussão

A prevalência de abscessos cerebrais na criança com cardiopatia congénita cianótica varia entre 5% e 61%⁶. Nesta doente a presença de *shunt* cardíaco direito-esquerdo e *shunt* intrapulmonar contribuíram para a patogénese do abscesso cerebral, uma vez que impedem a habitual filtração das bactérias circulantes pelo leito vascular pulmonar, contribuindo para a sua disseminação pela circulação sistémica. Por outro lado, a policitemia secundária à hipoxemia crónica condiciona aumento da viscosidade sanguínea e áreas focais de isquemia cerebral. Estes locais são suscetíveis à deposição das bactérias em circulação, com consequente formação de abscessos^{1,2}.

Nestes casos de cardiopatia há um pico de incidência de abscessos cerebrais entre os 4 e os 7 anos, mas estão descritos casos em crianças mais velhas e em adultos³. A apresentação é geralmente insidiosa, com uma duração média de sintomatologia até ao diagnóstico de 8,3 dias⁷. Os abscessos frontais podem ser silenciosos até atingirem dimensões maiores⁵. Neste caso, a apresentação aguda num grupo etário mais velho chama a atenção para se pensar neste diagnóstico em doentes cardiopatas. A cefaleia é o sintoma mais comum (69%), seguido de febre (53%) e vômitos (47%)⁷. A rigidez da nuca está presente em 32% dos casos⁷. Assim, num doente com cardiopatia congénita complexa e cefaleia, deve excluir-se sempre abscesso cerebral⁸.

A leucocitose e a elevação de PCR acontecem em 60% a 70% dos casos, como neste caso. Mas a normalidade dos parâmetros de infeção não exclui o diagnóstico, pois em 30% a 40% dos abscessos os valores estão normais⁹. O exame macroscópico e citoquímico do LCR foi compatível com meningite bacteriana. Nos abscessos, o exame do LCR pode ser normal (16%) ou apresentar apenas pleocitose (71%) ou hiperproteíno-ráquia (58%)⁷.

O exame de imagem é crucial no diagnóstico e deve ser realizado sempre que exista suspeita⁹. Consideramos que a doente tinha indicação para realização de TC prévia à realização de PL. Sinais como cefaleias e vômitos, interpretados no contexto de meningite aguda, são também sinais de HTIC. Num doente com fator de risco como cardiopatia congénita cianótica está indicado um exame de imagem antes da realização da PL. A TC mostrou lesão parenquimatosa com sinais compatíveis de abscesso com 10 a 14 dias de evolução³. Assim, a apresentação aguda deste caso pode ser explicada pela meningite aguda concomitante a abscesso frontal com evolução silenciosa, sendo provável que a disseminação hematogénea seja a causa de ambos.

A deterioração clínica verificada no 2.º dia de internamento ocorreu provavelmente pela evolução do abscesso com HTIC. É reconhecido nos casos de HTIC que a PL pode causar deterioração clínica por herniação cerebral, descrita nos abscessos cerebrais em 19% dos casos¹⁰. No entanto, a deterioração verificar-se-ia nas primeiras horas após a realização de PL e, de facto, a TC não mostrou sinais compatíveis com herniação cerebral. Outro evento

que causa deterioração clínica aguda é a rutura espontânea do abscesso cerebral para o ventrículo lateral adjacente⁵. Este evento, potencialmente fatal, é mais frequente em abscessos de disseminação hematogénea, de localização profunda, entre a substância branca e cinzenta¹¹. A formação da cápsula do lado cortical do abscesso é mais completa que no lado ventricular, condicionando a rutura do abscesso para ventrículos laterais¹¹. No entanto, a TC que a nossa doente realizou não mostrava os sinais de ventriculite difusa e de exsudado purulento intraventricular característicos¹¹.

A localização do abscesso relaciona-se com a origem da infeção⁹. Os abscessos de origem hematogénea distribuem-se pelo território da artéria cerebral média e podem ser múltiplos. Neste caso, a RMN mostra uma lesão nesta localização, que pode resultar da confluência de dois abscessos. Para a pesquisa de possíveis focos de infeção, é essencial a realização de ecocardiograma cardíaco para identificação de endocardite bacteriana e cuidadosa observação da cavidade oral, ouvidos e nariz⁹. Apesar de não haver sinais de patologia dentária ativa, nem procedimentos dentários recentes, não se pode excluir a origem odontogénica do agente bacteriano, considerando que a simples escovagem dentária pode induzir a bacteriemia transitória em 38,5% dos casos¹².

A identificação do agente etiológico é essencial para a orientação da terapêutica antimicrobiana¹³.

O método de identificação *nucleotide sequence analysis of the 16S ribosomal RNA gene* permitiu identificar o agente etiológico, essencial para a seleção apropriada da terapêutica antibiótica¹³. Embora este método não seja utilizado por rotina, deve ser utilizado sempre quando os resultados culturais são negativos¹³. Os agentes mais frequentes em crianças com CCC são do grupo de *Streptococcus anginosus* (52%), também conhecido por grupo *Streptococcus milleri*, que inclui as espécies: *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus* e *Streptococcus anginosus*¹⁴. Estes micro-organismos fazem parte da flora humana da cavidade oral e trato gastrointestinal e caracterizam-se pela sua capacidade de formação de abscessos^{15,16}, tendo o *Streptococcus intermedius* maior tropismo para cérebro e fígado¹³. Os *Streptococcus anginosus* raramente causam endocardite¹³. Mais de 90% são sensíveis à penicilina, tendo o *Streptococcus intermedius* a mais baixa concentração inibitória mínima (0,037 mg/mL)¹⁷.

Deve ser sempre contactada a neurocirurgia¹⁹. Na maioria (75%) dos abscessos cerebrais é realizada intervenção neurocirúrgica, por aspiração com agulha ou excisão cirúrgica⁷. Neste caso, dada a pequena dimensão do abscesso (inferior a 2,5 cm de diâmetro), a sua localização profunda e o estado neurológico do doente, optou-se pela abordagem conservadora.

A antibioticoterapia deve ser orientada pela origem provável do abscesso e possíveis agentes envolvidos¹⁹. A terapêutica empírica iniciada para a meningite aguda bacteriana cobre os agentes mais

comuns de abscesso cerebral com cardiopatia congénita. A escolha inicial deve incluir uma cefalosporina de 3.ª geração e metronidazol, e vancomicina na presença de fatores de risco para infeção por *Staphylococcus aureus* metilicina-resistente⁷. A via de administração deve ser endovenosa, uma vez que, por via oral, a concentração do fármaco no abscesso é menor¹⁹. As recomendações da duração são de 4 a 6 semanas, se o doente foi sujeito a intervenção cirúrgica, mas de 6 a 8 semanas, se a terapêutica foi apenas médica¹⁸. De qualquer forma a duração deve ser orientada pela evolução clínica e imagiológica¹⁹. A reavaliação imagiológica é obrigatória e preferencialmente com TC, uma vez que as alterações na RMN persistem por meses¹⁹. Não há recomendações específicas para a frequência da reavaliação imagiológica, pelo que geralmente é realizada às 48h após o diagnóstico e depois semanalmente, ou imediatamente se há alteração do estado clínico¹⁹.

A corticoterapia está indicada quando há efeito de massa significativo no exame de imagem e depressão do estado de consciência¹⁹. A convulsão ocorre em 25% dos casos⁹. A administração de antiepiléticos por rotina não está associada a diminuição da taxa de convulsões, pelo que a sua administração de forma profilática não está recomendada^{9,20}.

É essencial o seguimento dos doentes com abscesso cerebral. A epilepsia é a sequele mais comum estimada em 16% a 30% e pode manifestar-se até três anos depois da ocorrência de abscesso²¹. Cerca de 70% dos doentes evoluem sem sequelas ou com sequelas neurológicas mínimas⁹. Pelo facto de esta doente não apresentar fatores de mau prognóstico (atraso diagnóstico, imunossupressão, rutura intraventricular do abscesso, etiologia fúngica e alteração do estado de consciência à admissão)¹, o seguimento foi realizado durante dois anos e era esperado sem sequelas.

/ Bibliografia

1. Bonfield CM, Sharma J, Dobson S. *Pediatric intracranial abscesses*. Journal of Infection. 2015. 7, S42-S46.
2. Ez-Lloren XS, Nieto-Guevara SJ. *Brain abscess*. Handb Clin Neurol. 2013. 112, 1127-34.
3. Frazier JL, Ahn E, Jallo GI. *Management of brain abscesses in children*. Neurosurg Focus. 2008. 24 (6):E8.
4. Acar M, Sutcu M, Akturk H, et al. *Evaluation of Short-Term Neurological Outcomes in Children with Brain Abscesses*. Turk Neurosurg. 2016.
5. Sheehan JP, Jane JA, Ray DK, Goodkin HP. *Brain abscess in children*. Neurosurg Focus. 2008. 24 (6):E6.
6. Ozsürekci Y, Kara A, et al. *Brain abscess in childhood: a 28-year experience*. Turk J Pediatr. 2012. 54(2):144-9.
7. Brouwer MC, Coutinho JM, van de Beek D. *Clinical characteristics and outcome of brain abscess: Systematic review and meta-analysis*. Neurology. 2014. 82(9):806-13.
8. Southwick FS. *Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of brain abscess*. UpToDate. 2017. Consultado a 16/04/2017.
9. Brouwer MC, van de Beek D. *Epidemiology, diagnosis, and treatment of brain abscesses*. Curr Opin Infect Dis. 2017. 30(1):129-134.
10. Nadvi SS, Nathoo N, van Dellen JR. *Lumbar puncture is dangerous in patients with brain abscess or subdural empyema*. S Afr Med J. 2000. 90(6):609-10.
11. Takeshita M, Kawamata T, Izawa M, Hori T. *Prodromal signs and clinical factors influencing outcome in patients with intraventricular rupture of purulent brain abscess*. Neurosurgery. 2001. 48(2):310-6.
12. Moazzam AA, Rajagopal SM, et al. *Intracranial bacterial infections of oral origin*. J Clin Neurosci. 2015. 22(5):800-6.
13. Saito N, Hida A, et al. *Culture-negative brain abscess with Streptococcus intermedius infection with diagnosis established by direct nucleotide sequence analysis of the 16s ribosomal RNA gene*. Intern Med. 2012. 51(2):211-6.
14. Atiq M, Ahmed US, Allana SS, Chishti KN. *Brain abscess in children*. Indian J Pediatr. 2006. 73(5):401-4.
15. Mishra AK, Fournier PE. *The role of Streptococcus intermedius in brain abscess*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013. 32(4):477-83.
16. Tran MP, Caldwell-McMillan M, Khalife W, Young VB. *Streptococcus intermedius causing infective endocarditis and abscesses: a report of three cases and review of the literature*. BMC Infect Dis. 2008. 8:154.
17. Petti CA, Simmon KE, et al. *Culture-Negative intracerebral abscesses in children and adolescents from Streptococcus anginosus group infection: a case series*. Clin Infect Dis. 2008. 46(10):1578-8018.
19. Southwick FS. *Treatment and prognosis of bacterial brain abscess*. UpToDate. 2017. Consultado a 16/04/2017.
20. Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, Gilbert MR. *Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors*. Cochrane Database Syst Rev 2008. 2:CD004424.
21. Chuang MJ, Chang WN, et al. *Predictors and long-term outcome of seizures after bacterial brain abscess*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=chuang2010+Predictors+and+long-term+outcome+of+seizures+after+bacteria+brain+abscess> 2010 Aug;81(8):91.

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Síndrome de Horner como manifestação neurológica isolada de primo-infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana

Horner's syndrome as the isolated neurologic manifestation of primary HIV-1 infection

/ J. Cabo¹ / D. Póvoas¹ / S. Cardoso¹
/ N. Garrido¹ / F. Maltez¹

¹ Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa.

Correspondência:

João Cabo
Rua da Beneficência, 8, 1068-166 Lisboa –
Portugal
Tel.: 910670386
Email: jcabo44@hotmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em
24/02/2018

Artigo aceite para publicação em
03/05/2018

/ Resumo

A síndrome de Horner resulta do compromisso da inervação simpática da face e globo ocular. Caracteriza-se por envolvimento unilateral da face e as manifestações clínicas clássicas incluem ptose palpebral incompleta, miose e anidrose. São reconhecidas várias etiologias possíveis, algumas potencialmente graves e cuja exclusão é mandatória. A sua associação com a infeção por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) é extremamente rara. A este propósito os autores descrevem um caso de síndrome de Horner transitório no contexto de primo-infecção por VIH-1. Da revisão bibliográfica efetuada, os autores acreditam ser o primeiro caso descrito de síndrome de Horner como manifestação neurológica isolada no contexto de infeção aguda por VIH.

Palavras-chave: síndrome de Horner; primo-infecção por VIH; síndrome retroviral aguda

/ Abstract

Horner's syndrome results from disruption of the oculosympathetic pathway. It is characterized by unilateral involvement and its clinical triad consists of incomplete ptosis, miosis and anhidrosis. Several etiologies are recognized, some of them potentially severe and whose exclusion is mandatory. Its association with human immunodeficiency virus (HIV) infection is extremely rare. In this regard, the authors describe the case of transient Horner's syndrome in the setting of primary HIV-1 infection. After an extensive review of the literature, the authors believe that this is the first report case of Horner's syndrome presenting as the isolated neurologic manifestation in this setting.

Keywords: Horner's syndrome; primary HIV infection; acute retroviral syndrome

/ Caso Clínico

Uma doente de 56 anos foi internada no nosso Serviço por ptose palpebral direita, sensação de diminuição da acuidade visual homolateral, noção de febre não quantificada e tosse esporádica com uma semana de evolução, referindo também astenia, adinamia e anorexia nas três semanas anteriores. Dos antecedentes pessoais constavam dislipidemia, tabagismo ativo e o diagnóstico recente de neoplasia intra-epitelial de alto grau (CIN 3) do colo uterino (T1N0M0), a aguardar conização.

À admissão encontrava-se febril (temperatura auricular 38,3° C) e hemodinamicamente estável. Ao exame neurológico foram constatadas ptose palpebral parcial à direita e discreta anisocoria com miose pupilar à direita, reativa à luz, apenas observável à lâmpada de fenda, sugestivas de Síndrome de Horner agudo. Do restante exame objetivo destaca-se a presença de candidose orofaríngea. Não apresentava gânglios palpáveis nas cadeias periféricas.

Na avaliação laboratorial inicial, da qual se destacavam trombocitopenia ($88 \times 10^9/L$), leucopenia ($4 \times 10^9/L$) e elevação moderada da proteína C reativa (PCR) de 45 mg/L, foi incluído rastreio de infeção por VIH através de ELISA de 4.ª Geração, que se revelou positivo.

Para esclarecimento das alterações neurológicas, foram realizadas punção lombar para estudo do líquido cefalorraquidiano (LCR – sem alterações citoquímicas, nem identificação de vírus neurotrópicos [pesquisados por técnica de *polymerase chain reaction* HSV-1, HSV-2, VZV, CMV e EBV], e com teste V.D.R.L. negativo), avaliação imagiológica por Tomografia Computorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM) cranioencefálicas, as quais demonstraram apenas discretas alterações compatíveis com focos de isquemia microangiopática crónica, e estudo vascular por Eco-doppler dos vasos supra-aórticos e Doppler transcraniano, que permitiram excluir a presença de dissecção ou estenose hemodinamicamente significativa nos principais eixos vasculares cervicais e intracranianos. Por fim, a ecografia cervical não documentou adenopatias ou outras massas e foi excluída patologia infecciosa ou neoplásica ativa ao nível do ápex pulmonar por TC Torácica e Broncofibroscopia com lavado bronco-alveolar.

O estadiamento da infeção por VIH revelou uma contagem de linfócitos T CD4 de 258 células/ μL (30%) e uma carga vírica de 83 400 000 cópias/ml (7.92 log), evocando a hipótese de infeção em fase aguda/recente. Lamentavelmente não foi possível documentar seroconversão por impossibilidade de realização do teste de pesquisa diferencial de anticorpos anti VIH1 e VIH2 e antígeno p24 concomitantemente com a avaliação inicial. Ao 12.º dia de internamento, constatou-se presença de anticorpos anti-VIH1, quando a carga vírica apresentara já redução significativa (9 050 000 cópias/ml). Admitiu-se risco sexual como categoria de transmissão mais provável, embora não tenha sido possível apurar de forma categórica história de contacto sexual de risco ou outro contexto epidemiológico sugestivo.

Durante o internamento a doente foi medicada com Fluconazol para a candidose orofaríngea, não tendo sido instituída qualquer outra terapêutica específica. Manteve febre diária durante os cinco primeiros dias, com defervescência gradual desde então. Verificou-se resolução completa do quadro neurológico ao final de uma semana. Das alterações analíticas registadas à admissão, houve agravamento inicial da trombocitopenia (até $59 \times 10^9/L$) e subida da PCR até 130 mg/L, com subsequente progressiva normalização espontânea.

Após estudo exaustivo do quadro clínico, a doente teve alta para ambulatório, onde iniciou terapêutica antirretrovírica com emtricitabina/tenofovir e raltegravir, com boa adesão e tolerância, e encontra-se atualmente assintomática e sem alterações ao exame neurológico.

/ Revisão/Discussão

A inervação simpática das estruturas da região cervical e face percorre um trajeto de três neurónios. Os neurónios de primeira ordem consistem nas fibras que partem do hipotálamo, passam pelo tronco cerebral e terminam na coluna lateral da medula espinhal, ao nível de C8–D2. Os neurónios de segunda ordem (pré-ganglionares) abandonam a medula espinhal pelo buraco de conjugação de D1 e são incorporados na cadeia simpática cervical, onde assumem um trajeto ascendente e se encontram em relação direta com o ápex pulmonar e a artéria subclávia. A sinapse com os neurónios de terceira ordem ocorre no gânglio cervical superior, localizado ao nível da bifurcação da carótida comum. A partir deste ponto, as fibras responsáveis pela inervação das glândulas sudoríparas (secreção exócrina) e pela vasodilatação superficial acompanham a artéria carótida externa, enquanto as fibras responsáveis pela inervação do músculo dilatador da íris (importantes para o normal diâmetro pupilar e reflexo fotomotor) e dos músculos de Muller da pálpebra superior e seus análogos da pálpebra inferior (importantes para a manutenção da normal amplitude da fenda palpebral) acompanham a artéria carótida interna. Estas, após a passagem pelo seio cavernoso, penetram na órbita através da fissura superior juntamente, com o ramo oftálmico do nervo trigémeo (nervos ciliares longos)^{1,2}.

O compromisso da transmissão neuronal, em qualquer ponto do seu trajeto, resulta num conjunto de manifestações definidas como síndrome de Horner^{3,2}. A tríade clássica consiste em ptose palpebral parcial, miose (por ausência de oposição ao estímulo parassimpático conservado, sendo por isso mais evidente em condições de baixa luminosidade) e anidrose hemifacial^{3,2}. Este último aspeto pode estar ausente nas lesões do neurónio de terceira ordem a jusante da separação das fibras sudomotoras e vasomotoras.

São reconhecidas várias etiologias possíveis (Tabela 1), algumas potencialmente graves e cuja exclusão é mandatória, nomeadamente as neoplásicas e as vasculares³. De uma forma

TABELA 1 – ETIOLOGIAS DA SÍNDROME DE HORNER, DE ACORDO COM O NEURÓNIO ENVOLVIDO

CENTRAL	PRÉ-GANGLIONAR	PÓS-GANGLIONAR
- Malformação de Arnold-Chiari - Qualquer lesão ocupante de espaço (abscesso; tumoral) envolvendo hipotálamo ou tronco cerebral - Acidente vascular isquêmico (artéria cerebelar postero-inferior ou segmento distal da artéria vertebral) / Síndrome Medular Lateral (Wallenberg) - Doenças desmielinizantes (ex.: Esclerose Múltipla) - Hemorragia intrapontica - Traumatismo cervical - Siringomielia	- Tumor de Pancoast (ápex pulmonar) - Lesão traumática do plexo braquial - Aneurisma / Dissecção da aorta, artéria subclávia ou carótida comum - Iatrogénica (procedimentos invasivos) - Linfadenopatia (doença linfoproliferativa; metastatização; TB; reativo) - Abscesso dentário (mandibular) - Neuroblastoma - Hipertrofia tiroideia	- Dissecção / Aneurisma / Arterite da Artéria Carótida Interna - Síndrome de Raeder - Fístula arteriovenosa (carótida – seio cavernoso) - Enxaqueca ou Cefaleia em salvas - Herpes Zoster - Traumática

(adaptado de *Horner syndrome secondary to internal carotid artery dissection after a short-distance endurance run: A case study and review*. Borgman, Christopher J. 2012, J Optom)

sistemática, podem ser divididas em centrais (neurónios de primeira ordem) e periféricas e, dentro destas últimas, em pré- e pós-ganglionares. De todas, as pré-ganglionares são as mais comuns. Das pós-ganglionares destaca-se a dissecção da artéria carótida interna, a qual deve ser considerada se existir dor retro-orbitária, frontal ou cervical unilateral associada. As centrais, raras, cursam geralmente com alterações neurológicas adicionais⁴.

A associação entre Síndrome de Horner e infeção por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) é rara, e a sua descrição na literatura limita-se a casos esporádicos enquadrados em intercorrências infecciosas por agentes oportunistas (tuberculose ganglionar; toxoplasmose cerebral; infeção por citomegalovírus)^{5,6,7}. Apesar de a neuropatia periférica transitória, nomeadamente sob a forma de mononeuropatia uni ou multifocal (mononeurite múltipla) e com envolvimento de pares cranianos, ser uma manifestação reconhecida na primo-infeção por VIH^{8,9}, não se encontra descrita a síndrome de Horner como achado neurológico isolado neste contexto.

No caso descrito, apesar de a seroconversão não ter sido documentada, os autores consideram provável a infeção por VIH em fase aguda, com base na cinética da carga vírica e nas alterações laboratoriais (nomeadamente hematológicas) apresentadas à admissão, assim como na sua normalização

espontânea. Pelo seu carácter igualmente agudo, autolimitado e transitório, e excluídas outras causas (lesão ocupante de espaço, infeção oportunista ou concomitante, causa vascular ou patologia ativa do ápex pulmonar), as manifestações compatíveis com síndrome de Horner foram enquadradas no quadro clínico de primo-infeção por VIH. Face à ausência de anidrose hemifacial, admite-se compromisso pós-ganglionar, nomeadamente por envolvimento neurológico diretamente associado ao VIH (mononeurite) ou por compressão extrínseca por adenomegalia cervical profunda não identificada ecograficamente. O início da terapêutica antirretrovírica foi diferido, numa primeira fase, pela necessidade de exclusão de outras causas. Uma vez excluídas, a resolução espontânea do quadro já ocorrera e, existindo dúvidas quanto ao potencial de adesão à terapêutica, optou-se pela sua introdução em ambulatório.

Um estudo prospetivo publicado recentemente coloca em evidência a frequência significativa (um terço dos casos) e a multiplicidade de manifestações atípicas associadas à síndrome retroviral aguda, com especial destaque para aquelas dos foros gastrointestinal e neurológico¹⁰. Como tal, os autores consideram importante contemplar a exclusão de infeção por VIH em todos os quadros neurológicos de carácter transitório.

/ Bibliografia

1. Ropper AH, Brown RH. Disorders of ocular movement and pupillary function. Adam's and Victor's Principles of Neurology (8th ed). New York: McGraw-Hill Professional, 2005, pp. 222-45.
2. Patel S. Acquired Horner's syndrome: clinical review. 2003;74(4):245-56.
3. Borgman CJ. Horner syndrome secondary to internal carotid artery dissection after a short-distance endurance run: A case study and review. 2012;5:209-16.
4. Walker L, French S. Horner's Syndrome: A case report and review of the pathophysiology and clinical features. 2014;63(3):278.
5. Harada H, Tamaoka A, Yoshida H, Ohkoshi N, Mochizuki A, Hayashi A, Shoji S. Horner's syndrome associated with mononeuritis multiplex due to cytomegalovirus as the initial manifestation in a patient with AIDS. 1998, Jan 21;154(1):91-3.
6. Freercks R., Sonderup M. Tuberculous lymphadenitis and Horner's syndrome. 2011, Jun. vol. 101 n.6.
7. Ali R, Raja A, Mohtar I. Endogenous endophthalmitis and Horner's syndrome secondary to brain abscess in HIV patient. 2011;1:3;251-252.
8. Wulff EA, Wang AK, Simpson DM. HIV-associated peripheral neuropathy: epidemiology, pathophysiology and treatment. 2000, Jun;59(6):1251-60.
9. Gabbai A, Castelo A, Oliveira A. HIV peripheral neuropathy. 2013;vol:115 (515-529).
10. Braun D, et al. Frequency and Spectrum of unexpected clinical manifestations of primary hiv-1 infection. Clinical Infectious Diseases. 2015;61(6):1013-21.

**EVENTOS NACIONAIS DA
ESPECIALIDADE >>****/ Pandemias na era da globalização**

Coimbra, Hotel Vila Galé. 30-31 de Maio de 2019

**EVENTOS INTERNACIONAIS DA
ESPECIALIDADE >>****/ Conference on Retroviruses and
Opportunistic Infections**

Seattle, Washington. 4-7 de março de 2019

**/ British HIV Association 25th Annual
Conference 2019**

Bournemouth, UK. 2-5 abril de 2019

**/ EASL. The International Liver Congress
2019**

Viena, Áustria. 10-14 de abril de 2019

**/ 29th European Congress of Clinical
Microbiology and Infectious Diseases 2019**

Amesterdão, Holanda. 13-16 de abril de 2019

/ ASM- Microbe

São Francisco, Califórnia. 20-24 de Junho de 2019

**/ 10th IAS Conference on HIV Science (IAS
2019)**

México, México. 21-24 de julho de 2019

/ IDWeek 2019

Washington, DC. 2-6 de Outubro de 2019

**RPDI Revista Portuguesa
de Doenças Infecciosas**

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa
de Doenças Infecciosas
e Microbiologia Clínica

Checklist destinada aos Autores

Título do manuscrito:

Nome do primeiro Autor:

- ☐ O manuscrito não foi, nem vai ser, enviado para publicação em qualquer outro meio de divulgação médica.
- ☐ O Autor que consta no endereço postal será o responsável pela realização das eventuais correções que venham a ser propostas pelos revisores do artigo e aceites pelos Autores e também pela revisão das provas, que deve estar concluída até 5 dias úteis após a notificação.
- ☐ O suporte financeiro, assim como as organizações envolvidas, foram declarados no manuscrito.
- ☐ Os Autores declararam, em documento a enviar como anexo a esta *checklist*, todos os conflitos de interesses que possam envolver este manuscrito.
- ☐ Sempre que esteja em causa um projeto de investigação, a aprovação da comissão de ética foi referida no texto do manuscrito.
- ☐ Autorização por escrito, assinada por todos os Autores, cedendo à *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* a propriedade dos artigos (enviar como documento anexo a esta *checklist*).
- ☐ As referências bibliográficas seguem a norma internacional e foi confirmada a sua correção – informações no site <http://www.icmje.org/index.html>.

Nota: para informações complementares sobre as normas de publicação, consulte o site da SPDIMC
<http://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: / /

DOLUTEGRAVIR, O CORE DO MEU TRATAMENTO

O ÚNICO INIBIDOR DA INTEGRASE SIMULTANEAMENTE COM:



EFICÁCIA
SUPERIOR^{1,6}

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



ELEVADA BARREIRA
À RESISTÊNCIA^{1,6}

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



SEM
POTENCIADOR^{1,2}

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

BASEIO O MEU REGIME TERAPÊUTICO EM DOLUTEGRAVIR



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

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

Antes do início da terapêutica com medicamentos contendo abacavir, deve ser realizado o teste de deteção do alelo HLA-B*5701 em qualquer doente infetado por VIH, independentemente da sua origem étnica. O abacavir não deve ser utilizado em doentes com presença do alelo HLA-B*5701.²

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver sítio da internet do INFARMED: <http://extranet.infarmed.pt/page.seraam.frontoffice.seraam-homepage>; E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt. **NOME DO MEDICAMENTO:** Triumeq. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA, FORMA FARMACÉUTICA:** Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de dolutegravir (sob a forma de sódio), 600 mg de abacavir (sob a forma de sulfato) e 300 mg de lamivudina. **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS:** Tratamento de adultos e adolescentes infetados com o VIH com mais de 12 anos de idade e que pesem pelo menos 40 kg. Antes do início da terapêutica com medicamentos contendo abacavir, deve ser realizado o teste para deteção da presença do alelo HLA-B*5701 em qualquer doente infetado por VIH, independentemente da sua origem étnica. O abacavir não deve ser utilizado em doentes que se saiba possuírem o alelo HLA-B*5701. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** Deve ser prescrito por um médico experiente no controlo da infeção por VIH. **Adultos e adolescentes (>40 kg):** Um comprimido 1x/dia. Não deve ser administrado a adultos ou adolescentes com peso <40 kg, porque a dose do comprimido é fixa e não pode ser reduzida. Não deve ser prescrito a doentes que necessitem de ajuste da dose. Estão disponíveis formulações separadas de dolutegravir, abacavir ou lamivudina para os casos em que está indicada a interrupção ou ajuste de dose de uma das substâncias ativas. O médico deverá consultar os respetivos RCMs. **Doses esquecidas:** Caso o doente se esqueça de tomar uma dose, deve-a tomar o mais rapidamente possível, desde que a próxima dose não esteja prevista no prazo de 4 horas. Se a dose seguinte estiver prevista num prazo de 4 horas, o doente não deve tomar dose esquecida e deve, simplesmente, retomar o esquema posológico habitual. **Idosos (> 65 anos):** Os dados disponíveis são limitados. Não existe evidência de que requeiram uma dose diferente da dos doentes adultos jovens. Recomenda-se precaução especial neste grupo etário devido às alterações associadas com a idade, tais como a diminuição na função renal e alterações dos parâmetros hematólogicos. **Compromisso renal:** Não se recomenda a utilização em doentes com ClCr < 50 ml/min. **Compromisso hepático:** O abacavir é metabolizado principalmente pelo fígado. Não existe informação clínica disponível em doentes com compromisso hepático moderado ou grave, e por isso não se recomenda a utilização de Triumeq, a menos que se considere necessário. É necessário monitorizar cuidadosamente os doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação de Child-Pugh 5-6), incluindo monitorização dos níveis plasmáticos de abacavir se possível. **População pediátrica:** Não existem dados disponíveis. **Modo de administração:** Via oral. Pode ser tomado com ou sem alimentos. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade ao dolutegravir, abacavir ou lamivudina ou a qualquer um dos excipientes. Administração concomitante com 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 possuem o alelo HLA-B*5701. Contudo, foram notificadas reações de hipersensibilidade com abacavir numa baixa frequência em doentes que não possuem este alelo. O estado de HLA-B*5701 deve ser sempre documentado antes de se iniciar a terapêutica. Triumeq nunca deve ser iniciado em doentes com presença do alelo HLA-B*5701, nem em doentes negativos para a presença do alelo HLA-B*5701 que tiveram uma suspeita de reação de hipersensibilidade ao abacavir num regime anterior contendo abacavir. **Triumeq tem de ser interrompido imediatamente**, mesmo na ausência do alelo HLA-B*5701, se

se suspeitar de uma reação de hipersensibilidade. Um atraso na interrupção no tratamento após o início da hipersensibilidade pode resultar numa reação imediata e potencialmente fatal. Deve ser monitorizado o estado clínico incluindo aminotransferases hepáticas e bilirrubina. Após interromper o tratamento devido a uma suspeita de uma reação de hipersensibilidade, **Triumeq ou qualquer outro medicamento contendo abacavir ou dolutegravir não pode nunca ser reiniciado**. Reintroduzir medicamentos contendo abacavir após uma suspeita de reação de hipersensibilidade com abacavir pode resultar num regresso imediato dos sintomas em poucas horas. Esta recorrência é geralmente mais grave do que a forma inicial e poderá incluir hipotensão potencialmente fatal e morte. Ocorreram poucas frequentemente reações semelhantes após o reinício de abacavir em doentes que tiveram apenas um dos sintomas chave de hipersensibilidade antes de interromperem abacavir, e foram observados, em ocasiões muito raras, em doentes que reiniciaram a terapêutica sem sintomas precedentes de uma reação de hipersensibilidade (i.e., doentes anteriormente considerados como sendo tolerantes ao abacavir). A fim de evitar a reiniciação de abacavir e dolutegravir, os doentes que tenham apresentado uma suspeita de reação de hipersensibilidade devem ser instruídos a deslazar-se dos comprimidos de Triumeq não utilizados. **Descrição clínica das reações de hipersensibilidade:** Notificadas reações de hipersensibilidade em <1% dos doentes tratados com dolutegravir em estudos clínicos, caracterizadas por erupção cutânea, alterações constitucionais e, por vezes, disfunção orgânica, incluindo reações hepáticas graves. As reações de hipersensibilidade ao abacavir foram bem caracterizadas ao longo dos estudos clínicos e durante o acompanhamento pós-comercialização. Os sintomas aparecem normalmente nas primeiras seis semanas (média do tempo para início de 11 dias) após início do tratamento com abacavir, **embora estas reações possam ocorrer em qualquer altura durante a terapêutica**. Quase todas as reações de hipersensibilidade ao abacavir irão incluir febre e/ou erupção cutânea (normalmente maculopapular ou urticária) como parte da 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 **podem confundir o diagnóstico de reação de hipersensibilidade com doença respiratória (pneumonia, bronquite, faringite) ou gastroenterite**. Os sintomas relacionados com esta reação de hipersensibilidade agravam-se com a continuação da terapêutica e **podem ser potencialmente fatais**. Estes sintomas normalmente resolvem-se com a descontinuação de abacavir. Raramente, os doentes que pararam de tomar abacavir por razões que não os sintomas de reação de hipersensibilidade também tiveram reações potencialmente fatais horas após o reinício da terapêutica com abacavir. Nestes doentes, o reinício de abacavir tem de ser feito num local em que a assistência médica seja facilmente disponibilizada. **Peso e parâmetros metabólicos:** Durante a terapêutica antirretrovírica pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lipídios e glicose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lipídios, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lipídios e glicose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado. **Doença hepática:** A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em doentes com disfunção hepática subclínica significativa. Não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado a grave. Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica ativa, têm um aumento da frequência de anomalias da função hepática durante TAR e devem ser monitorizados de acordo com a prática padronizada. Se se verificar um agravamento da doença hepática nestes doentes, terá de ser considerada a interrupção ou descontinuação do tratamento. **Doentes com hepatite B ou C crónica:** Risco acrescido de reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. No caso de terapêutica antirretrovírica concomitante para a hepatite B ou C, consultar o RCM para estes medicamentos. Triumeq inclui lamivudina, que é ativa contra a hepatite B. O abacavir e o dolutegravir não possuem tal atividade. A monoterapia com lamivudina não é habitualmente considerada um tratamento adequado para a hepatite B, uma vez que o risco de desenvolvimento de resistência à hepatite B é elevado. Se Triumeq for utilizado em doentes coinfectados com hepatite B, normalmente é necessário um antivírico adicional. Devem consultar-se as linhas de orientação de tratamento. Caso Triumeq seja inter-

rampido em doentes coinfectados pelo vírus da hepatite B, recomendando-se a monitorização periódica das lesões 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 infectados por VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da TARV, 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 o início da TARV. Exemplos relevantes: reinite por *Chlamydia trachomatis*, infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais, pneumonia causada por *Pneumocystis carinii*. Quaisquer sintomas de inflamação devem ser avaliados e, quando necessário, instituído o tratamento. Tem sido notificada a ocorrência de doenças autoimunes (tais como Doença de Graves) no contexto de reativação imunológica; contudo, o tempo notificado para o início é mais variável e estas situações podem ocorrer vários meses após o início do tratamento. No início da terapêutica com dolutegravir, foram observados em alguns doentes com coinfeção por hepatite B e/ou C, aumentos dos valores das análises hepáticas consistentes com síndrome de reativação imunológica. Recomenda-se a monitorização dos parâmetros bioquímicos hepáticos em doentes com coinfeção por hepatite B e/ou C. **Distúrbio mitocondrial após exposição *in utero*:** Os análogos dos nucleosídeos e nucleotídeos podem, num grau variável, ter um impacto na função mitocondrial, o qual é mais pronunciado com o 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; estes estavam relacionados predominantemente com regimes contendo zidovudina. As principais reações adversas notificadas são afecções hematológicas (anemia, neutropenia) e doenças metabólicas (hipercalcemia, hiperliposemia). Estas reações foram com frequência transitórias. Foram notificados raramente algumas afecções neurológicas da infância tardia (hipertonia, convulsões, comportamento anormal). 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 incluíam principalmente doentes com experiência prévia de TAR. Dados dos ensaios clínicos mostraram um número limitado de enfartes do miocárdio e não conseguiram excluir um pequeno aumento do risco. No conjunto, os dados disponíveis dos estudos coorte observacionais e de ensaios aleatorizados mostram alguma inconsistência pelo que não podem confirmar ou refutar a relação de causalidade entre o tratamento com abacavir e o risco de enfarte do miocárdio. Não foi encontrado nenhum mecanismo biológico para explicar um potencial aumento do risco. Quando preservar Triumeq devem ser tomadas ações para tentar minimizar todos os fatores de risco modificáveis (ex. fumar, hipertensão e hiperlipidemia). **Osteonecrose:** Notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a TARV, apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo utilização de corticosteróides, bifosfonatos, consumo de álcool, imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintom mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos. **Infeções oportunistas:** Triumeq não é uma cura para a infeção por VIH, pelo que os doentes podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção por VIH. **Resistência ao medicamento:** Uma vez que a dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg 2x/dia em doentes com resistência aos inibidores da integrase, a utilização de Triumeq não é recomendada em doentes com resistência a inibidores da integrase. **Interações medicamentosas:** Uma vez que a dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg 2x/dia quando administrado concomitantemente com etravina (sem inibidores da protease potenciados), efavirenz, nevirapina, ritonavir, lopinavir/ritonavir, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e eva de S. João, a utilização de Triumeq não é recomendada em doentes a tomar estes medicamentos. Triumeq não deve ser administrado concomitantemente com antiácidos contendo cátiões polivalentes. Recomenda-se que Triumeq seja administrado 2 horas antes ou 6 horas após estes agentes e após tomar suplementos de cálcio ou de ferro. Dolutegravir aumentou as concentrações de 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 recomenda-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%), fadiga (6%) e cefaleia (6%). Muitas das reações adversas listadas ocorrem frequentemente (náuseas, vômitos, diarreia, febre, letargia, erupção cutânea) em doentes com hipersensibilidade ao abacavir. Os doentes com qualquer um destes sintomas devem ser cuidadosamente avaliados para a presença desta hipersensibilidade. Foram notificados casos muito raros de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson ou neurtose epidérmica tóxica em que a hipersensibilidade ao abacavir não pôde ser excluída. Nestas situações os medicamentos contendo abacavir devem ser interrompidos permanentemente. O acontecimento adverso mais grave possivelmente relacionado com o tratamento com dolutegravir e abacavir/lamivudina, visto em doentes individuais, foi uma reação de hipersensibilidade que incluiu erupção cutânea e efeitos hepáticos graves. **Doenças do sangue e do sistema linfático:** Pouco frequentes: neutropenia, anemia, trombocitopenia. **Muito raros:** Aplasia pura dos glóbulos vermelhos. **Doenças do sistema imunitário:** Frequentes: hipersensibilidade. **Pouco frequentes:** síndrome de reativação imunológica. **Doenças do metabolismo e da nutrição:** Frequentes: anorexia. **Pouco frequentes:** hiperglicidemia, hiperglicemia. **Muito raros:** acidose láctica. **Perturbações do foro psiquiátrico:** **Muito frequentes:** insónia. Frequentes: sonhos anormais, depressão, pesadelos, perturbação do sono. **Pouco frequentes:** ideação suicida ou tentativa de suicídio (principalmente em doentes com história pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica). **Doenças do sistema nervoso:** **Muito frequentes:** cefaleia. Frequentes: tonturas, sonolência, letargia. **Muito raros:** neuropatia periférica, parestesia. **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:** Frequentes: tosse, sintomas nasais. **Doenças gastrointestinais:** **Muito frequentes:** náuseas, diarreia. Frequentes: 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 raros:** eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, neurtose 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 do CPK, aumentos do 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 urticaral). **Trato gastrointestinal:** **Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal**, ulceração na boca. **Trato respiratório:** **Dispepsia, tosse**, garganta irritada, síndrome de dificuldade respiratória do adulto, insuficiência respiratória. **Diversos:** **Febre, letargia, mal-estar geral**, edema, linfadenopatia, hipotensão, conjuntivite, anafilaxia. **Neurológicas/Psiquiátricas:** **Cefaleia**, parestesia. **Hematológicas:** Linfopenia. **Fígado/pâncreas:** **Aumento dos testes da função hepática:** hepatite, insuficiência hepática. **Musculoesqueléticas:** **Mialgia**, raramente mielite, artralgia, aumento da creatina fosfoquinase. **Urológica:** Aumento da creatinina, insuficiência renal. **Alterações nos parâmetros químicos laboratoriais:** Durante a primeira semana de tratamento com dolutegravir ocorreram aumentos da creatinina sérica que se mantiveram estáveis ao longo de 96 semanas. Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes uma vez que não refletem uma alteração na taxa de filtração glomerular. Foram também notificados aumentos assintomáticos na CPK principalmente em associação com exercício com a terapêutica com dolutegravir. **População pediátrica:** Não existem dados sobre os efeitos de Triumeq na população pediátrica. **TITULAR DA AIM:** ViiV Healthcare UK Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Reino Unido. **DATA DA REVISÃO DO TEXTO:** janeiro de 2017. Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Para mais informações deverá contactar o representante local do titular da AIM. Medicamento sujeito a receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Para mais informações e em caso de suspeita de acontecimento adverso ou de outra informação de segurança, contactar o Departamento Médico da ViiV Healthcare – Tel: +351 21 094 08 01. Sujeito ao regime de avaliação prévia.

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

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

Tabela 1. Recomendações da dose pediátrica

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

Deve ser seguida a recomendação específica da dosagem para os comprimidos de 10 mg, tal como descrito na Tabela 1. Assim, a dose de 50 mg 1x/dia não deve ser dada como cinco comprimidos de 10 mg. **Doses esquecidas:** Caso o doente se esqueça de tomar uma dose, deve tomar Tivicay o mais rapidamente possível, desde que a próxima dose não esteja prevista no prazo de 4h. Se a dose seguinte estiver prevista num prazo de 4h, o doente não deve tomar a dose esquecida e deve retomar o esquema posológico habitual. **Idosos:** A quantidade de dados disponíveis em doentes de idade ≥65 anos é limitada. **Compromisso renal:** Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (CrCl <30 ml/min, que não estão a fazer diálise). **Compromisso hepático:** Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (Child-Pugh grau A ou B). Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh grau C); por esse motivo dolutegravir deve ser usado com precaução nestes doentes. **População pediátrica:** A segurança e eficácia de dolutegravir em crianças com <6 anos de idade ou com peso <15 kg não foram ainda estabelecidas. Não pode ser feita qualquer recomendação posológica. **Modo de administração:** Via oral. Pode ser tomado com ou sem alimentos. Na presença de resistência à classe das integrases, para aumentar a exposição, deve ser tomado preferencialmente com alimentos (particularmente em doentes com mutações Q148). **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Administração concomitante com didanosina. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO:** Embora uma supressão vírica eficaz com terapêutica antiretroviral tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. **Resistência à classe das integrases:** A atividade de dolutegravir é consideravelmente comprometida para estirpes víricas que incluem a mutação Q148+22 mutações secundárias de G140A/C/S, E138A/K/T/L74I. **Reações de hipersensibilidade:** Caracterizadas por erupção cutânea, alterações constitucionais e, por vezes, distúrbio orgânico, incluindo reações hepáticas graves. Caso se desenvolvam sinais ou sintomas de reações de hipersensibilidade, dolutegravir e outros fármacos suspeitos devem ser imediatamente suspensos. Deve ser monitorizado o estado clínico incluindo aminotransferases hepáticas e bilirrubina. A demora em suspender o tratamento com dolutegravir ou outras substâncias ativas suspeitas pode resultar numa reação alérgica com risco de vida. **Síndrome de Reativação Imunológica:** Em doentes infectados por VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da TARV, pode ocorrer uma reação inflamatória a patógenos oportunistas assintomáticos ou residuais e causar situações clínicas graves, ou agravamento dos sintomas (tipicamente durante as primeiras semanas ou meses após o início da TARV). São exemplos relevantes a reinite por *Chlamydia trachomatis*, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia causada por *Pneumocystis jirovecii*. Doenças autoimunes, tal como a Doença de Graves, também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunológica; o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. No início da terapêutica com dolutegravir, em alguns doentes coinfectados com hepatite B e/ou C, foram observados aumentos na bioquímica hepática consistentes com síndrome de reativação imunológica. Recomenda-se a monitorização dos parâmetros bioquímicos hepáticos em doentes com coinfeção por hepatite B e/ou C. Iniciar ou manter terapêutica efetiva para a hepatite B quando se inicia dolutegravir em doentes coinfectados com hepatite B. **Infeções oportunistas:** Os doentes devem ser alertados de que dolutegravir não é uma cura para a infeção por VIH e que podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção por VIH. **Interações medicamentosas:** Na presença de resistência à classe das integrases devem ser evitados fatores que reduzam a exposição ao dolutegravir incluindo a administração concomitante com medicamentos que reduzam a exposição ao dolutegravir (ex. antiácidos com alumínio/magnésio, suplementos de ferro e cálcio, multivitáminas e agentes indutores, efavirenz, sem inibidores da protease potenciados), lopinavir/ritonavir, ritonavir, eva de S. João e outros medicamentos antiépilepticos. Dolutegravir aumentou as concentrações de metformina. Para manter o controlo glicémico, deve ser considerado um ajuste de dose de metformina quando se inicia e interrompe a administração concomitante de dolutegravir. A metformina é eliminada por via renal. É importante monitorizar a função renal quando existe tratamento concomitante com dolutegravir. Esta combinação pode aumentar o risco de acidose láctica em doentes com compromisso renal moderado (estádio 3a da depuração da creatinina [CrCl] 45–59 ml/min) e recomenda-se uma abordagem cautelosa. A redução da dose da metformina deve ser fortemente considerada. **Osteonecrose:** Foram notificados casos de osteonecrose em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a TARV. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** **Doenças do sistema imunitário:** Pouco frequente: Hipersensibilidade, síndrome de reativação imunológica. **Perturbações do foro psiquiátrico:** Frequentes: Insónia, sonhos anormais, depressão. **Pouco frequente:** ideação suicida ou tentativa de suicídio (principalmente em doentes com história pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica). **Doenças do sistema nervoso:** **Muito frequente:** Cefaleia. Frequentes: tonturas. **Doenças gastrointestinais:** **Muito frequente:** Náuseas, diarreia. Frequentes: Vômitos, flatulência, dor abdominal alta, dor e desconforto abdominal. **Afecções hepatobiliares:** **Pouco frequente:** Hepatite. **Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:** Frequentes: Erupção cutânea, prurido. **Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:** **Pouco frequente:** Artralgia. **Perturbações gerais e alterações no local de administração:** Frequentes: Fadiga. **Exames complementares de diagnóstico:** Frequentes: Aumentos da ALT e/ou AST e CPK. **Alterações nos parâmetros bioquímicos laboratoriais:** Durante a primeira semana de tratamento ocorreram aumentos da creatinina sérica que se mantiveram estáveis ao longo de 48 semanas (alteração média de 9,96 µmol/dl desde a linha de base). Os aumentos da creatinina foram comparáveis entre vários regimes de base. Estas alterações não refletem uma alteração na taxa de filtração glomerular. **TITULAR DA AIM:** ViiV Healthcare UK Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Reino Unido. **DATA DA REVISÃO DO TEXTO:** julho 2017. Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Para mais informações deverá contactar o representante local do titular da AIM ViiV HIV, Unipessoal Lda, R. Dr. António Loureiro Borges, nº 3, Arquiparque-Miraflares, 1499-013 Algés, Portugal. NIPC: 509117961 | TEL: +351 21 094 08 01 | FAX: +351 21 094 09 01. Arquiparque-Miraflares, 1495-131 Algés, NIPC: 509117961. Medicamento sujeito a receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Para mais informações e em caso de suspeita de acontecimento adverso contactar o Departamento Médico da ViiV Healthcare – Tel: +351 21 094 08 01. Sujeito ao regime de avaliação prévia.

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

Referências: 1. Resumo das características do medicamento TIVICAY – julho 2017. 2. Resumo das características do medicamento TRIUMEQ – janeiro 2017. 3. Wolinsky S, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015;70(5):S15-S19. 4. Molina J-M, et al. Lancet HIV. 2015;2:e127-e136. 5. Orrell C, et al. The Lancet HIV. 2017. doi:10.1016/s2352-3018(17)30095-4. 6. Raffi F, et al. Lancet Infect Dis. 2013;13(11):927-935.

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



ViiV HIV Healthcare, Unipessoal, Lda.
R. Dr. António Loureiro Borges, nº 3, Arquiparque-Miraflares, 1499-013 Algés, Portugal
NIPC: 509117961 | TEL: +351 21 094 08 01 | FAX: +351 21 094 09 01

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



JÁ CONHECE O ViiV EXCHANGE?

viiV exchange



www.viivexchange.pt



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^{®1,2,3}



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**



TAF

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 Genvoya[®] às semanas 48 e 96³
- Aprovado para doentes***** infetados 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; *ARN VIH-1 <50 cópias/ml; **A 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 infeção pelo VIH-1, sem quaisquer mutações conhecidas associadas a resistência à classe dos inibidores da integrase, emtricitabina ou tenofovir.

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver RCM completo. **NOME DO MEDICAMENTO E FORMA FARMACÉUTICA:** Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimidos revestidos por película. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Cada comprimido contém 150 mg de elvitegravir, 150 mg de cobicistate, 200 mg de emtricitabina, tenofovir alafenamida fumurato 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 TERAPÉUTICAS:** Tratamento de adultos e adolescentes (com 12 anos de idade ou mais, com um peso corporal de, pelo menos, 35 kg), com infeção pelo VIH-1, sem quaisquer mutações conhecidas associadas a resistência à classe dos inibidores da integrase, emtricitabina ou tenofovir. **POSOLÓGIA 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 Genvoya em doentes idosos. **Compromisso renal:** Genvoya não deve ser iniciado em doentes com uma ClCr estimada <30 ml/min e deve ser descontinuado em doentes com uma ClCr estimada que diminui para valores abaixo de 30 ml/min durante o tratamento. Genvoya não deve ser mastigado, esmagado ou dividido. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer dos excipientes. Coadministração com alifusosina, amiodarona, quinidina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, di-hidroergotamina, ergometrina, ergotamina, cisaprida, hiperico (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 Genvoya 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 Genvoya 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 lípidos e glucose no sangue. Os análogos dos nucleosídeos e nucleótidos podem, num grau variável, ter um impacto na função mitocondrial. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos dos nucleosídeos. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento. Os doentes em tratamento com Genvoya ou outra TA podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção pelo VIH. Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a TA combinada. Não se pode excluir um risco potencial de nefrotoxicidade com Genvoya. Genvoya não deve ser administrado com outros medicamentos antirretrovirais. A coadministração de Genvoya 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 Genvoya e de antiácidos e suplementos multivitamínicos em, pelo menos, 4 horas. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO:**

Ver utilização concomitante contraindicada na secção "Contraindicações". Utilização concomitante não recomendada: rifabutina, boceprevir e corticosteroides (exceto produtos de uso cutâneo) metabolizados pelo CYP3A. Outras interações possíveis: cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, fluconazol, claritromicina, telitromicina, fluticasona, metformina, digoxina, disopiramide, flecaína, lidocaína sistémica, mexiletina, propafenona, metoprolol, timolol, amlodipina, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil, bosentano, varfarina, dabigatran, salmeterol, rosuvastatina, atorvastatina, pitavastatina, pravastatina, fluvastatina, sildenafil, tadalafil, vardenafil, escitalopram, trazodona, ciclosporina, sirolimus, tacrolimus, buspirona, clonazepam, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam administrado por via intravenosa e colchicina. Desconhece-se se a coadministração de Genvoya e de inibidores da xantina oxidase (p. ex., febuxostat) aumentará a exposição sistémica ao tenofovir. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** As reações adversas (RA) notificadas mais frequentemente em estudos clínicos com Genvoya em doentes sem terapêutica prévia foram náuseas (11%), diarreia (7%) e cefaleias (6%). Podem ocorrer alterações na creatinina sérica e nas análises laboratoriais dos lípidos. **RA muito frequentes:** náuseas. **RA frequentes:** sonhos anormais, cefaleias, tonturas, diarreia, 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 Genvoya devem ser notificadas à Gilead Sciences, Lda., via e-mail para portugal.safety@gilead.com ou telefone para +351217928790 e/ou ao INFARMED, I.P., através do sistema nacional de notificação, via e-mail para farmacovigilancia@infarmed.pt ou telefone para +351217987373.

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

Referências: 1. RCM Genvoya[®]. Disponível em: www.ema.europa.eu; 2. Da Jesus 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. Ambias 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): 1896-1906; 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.medico@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 | GNN/PT/17-07/PRV1239

READY TO GO!

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



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

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

janssen  Infectious Diseases
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 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 cobicistat, 200 mg de emtricitabina e 10 mg de tenofovir alafenamida (na forma de fumarato). **Indicações terapêuticas:** Symtuza® é indicado para o tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1) em adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos, com um peso corporal de, pelo menos 40 kg). Os testes genotípicos devem orientar a utilização de Symtuza®. **Posologia e modo de administração:** A dose recomendada em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, pesando pelo menos 40 kg, é de um comprimido, tomado uma vez por dia, com alimentos. **Doentes sem terapêutica antirretroviral (TAR) prévia:** A dose recomendada é de um comprimido revestido por película de Symtuza®, tomado uma vez por dia, com alimentos. **Doentes previamente submetidos a TAR:** Os doentes previamente expostos a medicamentos antirretrovirais que não tenham desenvolvido mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-MARs: DRV-MARs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH-1 < 100.000 cópias/ml e número de células CD4+ ≥ 100 células x 106/l podem utilizar um comprimido revestido por película de Symtuza®, tomado uma vez por dia, com alimentos. **Aconselhamento relativo à omissão de doses:** Se uma dose de Symtuza® for omitida durante as 12 horas após a hora em que habitualmente é tomada, os doentes devem ser instruídos a tomar a dose prescrita de Symtuza®, com alimentos, assim que for possível. Se tiver decorrido mais de 12 horas após a hora habitual da toma, a dose omitida não deve ser tomada e o doente deve retomar o esquema posológico habitual. **Populações especiais: Idosos:** A informação disponível nesta população é limitada e, portanto, Symtuza® deve ser utilizado com precaução em doentes com idade superior a 65 anos. **Compromisso hepático:** Não é necessário ajuste da dose de Symtuza® em doentes com compromisso hepático 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 cobicistat, são metabolizados pelo sistema hepático. Symtuza® não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh), assim, Symtuza® não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave. **Compromisso renal:** Não é necessário ajuste da dose de Symtuza® em doentes com taxa de filtração glomerular estimada (eTFGCG) ≥ 30 ml/min, de acordo com a fórmula Cockcroft-Gault. Symtuza® não deve ser iniciado em doentes com uma eTFGCG < 30 ml/min, uma vez que não existem dados disponíveis sobre a utilização de Symtuza® nesta população. Symtuza® deve ser descontinuado em doentes com uma eTFGCG que diminui para valores abaixo de 30 ml/min durante o

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