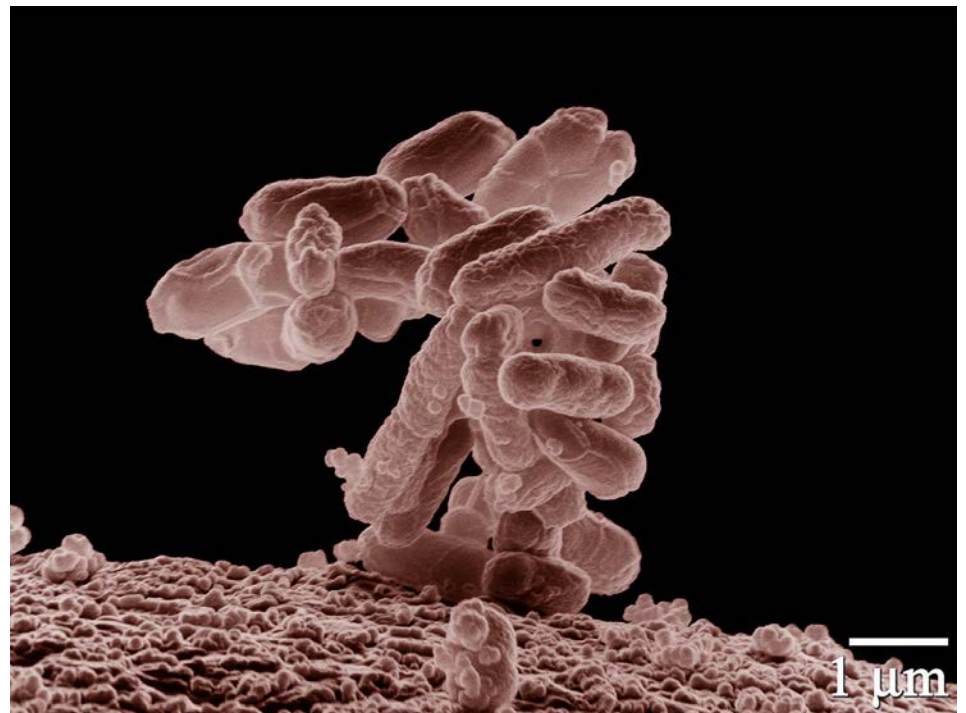


Infeção por Bactérias Produtoras de β -Lactamases de Espectro Estendido em Pacientes com Colecistite Aguda Submetidos a Cirurgia

/67

- /48 Dengue na Ilha da Madeira
- /56 Mono e biterapias na infeção por vírus da imunodeficiência humana – dados de um hospital distrital
- /76 Coabitantes aumentam deteção persistente de RNA de SARS-CoV-2 em profissionais de saúde com COVID-19
- /82 Nocardiose em doente transplantado renal e com infeção por VIH
- /86 Meningite tuberculosa – a importância da suspeição clínica
- /90 Vincent van Gogh: um caso clínico de neuroborreliose de Lyme com ‘pseudotumor cerebri’? – Parte I



READY TO GO!

Symtuza
(darunavir/cobicistate/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 revisto em março de 2021 | CP-216118

janssen Infectious Diseases
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Informações Essenciais Compatíveis com o Resumo das Características do Medicamento

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

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

disponíveis sobre a utilização de Symtuza nesta população. Symtuza deve ser descontinuado em doentes com uma eTFG_{cr} que diminui para valores abaixo de 30 ml/min durante o tratamento. **População pediátrica:** A segurança e a eficácia de Symtuza em crianças com idade entre 3 e 11 anos, ou com peso corporal < 40 kg, ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Symtuza não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 3 anos, devido a questões de segurança. **Gravidez e pós-parto:** O tratamento com darunavir/cobicistate (dois dos componentes de Symtuza) durante a gravidez resulta numa baixa exposição a darunavir. Portanto, a terapêutica com Symtuza não deve ser iniciada durante a gravidez e as mulheres que engravidem durante o tratamento com Symtuza devem ser transferidas para um regime alternativo. **Modo de administração:** Symtuza deve ser tomado por via oral, uma vez por dia, com alimentos. O comprimido não deve ser esmagado. **Contraindicações:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes; Doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh); Administração concomitante com os seguintes medicamentos (potencial para perda do efeito terapêutico): carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, lopinavir/ritonavir, hiperico; Administração concomitante com os seguintes medicamentos (potencial para reações adversas graves e/ou que colocam a vida em risco): alfuzosina, amiodarona, dronedarona, ivabradina, quinidina, ranolazina, colchicina quando utilizado em doentes com compromisso hepático e/ou renal, rifampicina, derivados ergotâmicos (ex.: dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina), dapoxetina, domperidona, naloxegol, pimozida, quetiapina, sertindol, lurasidona, triazolam, midazolam administrado por via oral, sildenafil - quando utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, avanafil, sinvastatina, lovastatina, lomitapida, dabigatran e ticagrelor. **Efeitos indesejáveis:** Muito frequentes: cefaleias, diarreia, erupção cutânea (incluindo erupção cutânea macular, maculopapular, papular, eritematosa e prurítica, erupção cutânea generalizada e dermatite alérgica). Frequentes: anemia, hipersensibilidade (ao fármaco) diabetes mellitus, anorexia, hipercolesterolemia, lipoproteína de baixa densidade aumentada, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, dislipidemia, sonhos anormais, tonturas, vômitos, náuseas, dor abdominal, distensão abdominal, dispepsia, flatulência, enzimas hepáticas aumentadas, prurido, urticária, artralgia, mialgia, astenia, fadiga, aumento da creatinina sanguínea. Pouco frequentes: síndrome inflamatória de reconstituição imunitária, hiperglicemia, pancreatite aguda, enzimas pancreáticas aumentadas, hepatite aguda, hepatite citolítica, angioedema, osteonecrose, ginecomastia. Raros: reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos, Síndrome de Stevens-Johnson. Desconhecido: necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa aguda generalizada. **Notificação de acontecimentos adversos ou outras situações de segurança especiais:** farmacovigilancia_portugal@its.jnj.com ou 214368600. Notificação de reclamações de qualidade: qualidade_janssen@its.jnj.com ou 214368600. **Titular de Autorização de Introdução no Mercado:** Janssen-Cilag Farmacêutica Lda., Lagoas Park, Edifício 9, 2740-262 Porto Salvo. **Medicamento sujeito a receita médica restrita. Antes de prescrever consulte o RCM completo.** IECRCM de Symtuza, Versão 8, revisto em 07/2019.

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

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 de Porto;
Centro Hospitalar de S. João

Prof. Doutora Cândida Abreu
Faculdade de Medicina da Universidade de Porto;
Centro Hospitalar de S. João

Prof.ª Doutora Emília Valadas
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa;
Centro Hospitalar Lisboa Norte

Prof. Doutor Fernando Maltez
Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

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

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

Dra. Graça Ribeiro
Assistente Hospitalar Graduado Sénior (aposentado)

Prof.ª Dra. Helena Ramos

Centro Hospitalar do Porto; Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Prof.ª Doutora Lurdes Santos

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

Dra. Maria José Manata

Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

Doutor Nuno Marques

Hospital Garcia de Orta

Dra. Patrícia Pacheco

Hospital Fernando da Fonseca

Dra. Rosário Serrão

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

Prof. Doutor Rui Sarmento e Castro

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar;
Centro Hospitalar do Porto

Prof.ª Doutora Teresa Marques

Faculdade de Medicina da Universidade Nova de Lisboa;
Aposentada

/ Comissão de Honra Nacional

Dr. Abílio Morgado (Lisboa)

Dr. Alves Pereira (Porto)

Dr. A. Rocha Marques (Porto)

Dr. António Vieira (Coimbra)

Dr. António Malhado (Lisboa)

Prof. Doutor António Meliço-Silvestre (Coimbra)

Prof. Doutor Armando Porto (Coimbra)

Dr. Carlos Araújo (Lisboa)

Prof. Doutor David Morais (Évora)

Dr. Jorge Nóbrega Araújo (Funchal)

Dr. José Neves (Lisboa)

Dr. José Poças (Setúbal)

Prof. Doutor Melo Cristino (Lisboa)

Prof. Doutor Mota Miranda (Porto)

Dr. Nogueira de Lemos (Coimbra)

Dr. Rui Proença (Lisboa)

/ Comissão de Honra Internacional

Prof. Dr. Evelio Perea (Espanha)

Prof. Dr. J. Pedreira Andrade (Espanha)

Prof. Dr. José Ángel García-Rodríguez (Espanha)

Prof. Dr. José Prieto (Espanha)

Prof. Dr. Juan Gestal Otero (Espanha)

Prof. Dr. Juan González-Lahoz (Espanha)

Prof. Dr. Juan Picazo (Espanha)

Prof. Dr. Luis Enrique Morano Amado (Espanha)

Prof. Dr. Roberto Focaccia (Brasil)

Prof. Dr. Rogério Pedro (Brasil)

Prof. Dr. Sérgio Cimerman (Brasil)

Prof. Dr. Vicent Soriano (Espanha)

02/RPDI

Maio > Agosto 2021 / Vol. 16 > N.º 2



Photo by Eric Erbe, digital colorization by Christopher Pooley, both of USDA, ARS, EMU. - ARS Image Gallery Image Number K11077-1 (highres), Domínio público, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=130129>

EDITORIAL / EDITORIAL

- 45** A Pandemia por Vírus da Síndrome Respiratória Aguda (SARS-CoV-2)
/ Rui Sarmento

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

- 48** Dengue na Ilha da Madeira
/ D. Serrano

- 56** Mono e biterapias na infeção por vírus da imunodeficiência humana – dados de um hospital distrital
/ M. Mouro / A. Martins / C. Soeiro / D. Coutinho / J. Velez / F. Freitas / C. Oliveira

- 67** Infeção por Bactérias Produtoras de β -Lactamases de Espectro Estendido em Pacientes com Colecistite Aguda Submetidos a Cirurgia
/ João Carvas / Ana Rodrigues / Júlia Granda / Diego Perez
/ Madalena Alves / Cristina Nunes / Pelicano Borges

- 76** Coabitantes aumentam deteção persistente de RNA de SARS-CoV-2 em profissionais de saúde com COVID-19
/ J. D. Silva / A. Afonso / D. Gomes / M. J. Cavaco / R. B. Silva / V. Pacheco
/ T. Rodrigues / V. Pinheiro / I. Antunes

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

- 82** Nocardiose em doente transplantado renal e com infeção por VIH
/ Margarida Torres / Joana Marques² / Luís Falcão / Luísa Pereira / João Ribeiro
/ Patrícia Cotovio / Cecília Silva / Francisco Remédio / Maria José Manata / Fernando Maltez

- 86** Meningite tuberculosa – a importância da suspeição clínica
/ F. Lima / P. Costa / F. Carreiro / M. Rocha / A. Prisca / L. Dias

HISTÓRIA DA MEDICINA

- 90** Vincent van Gogh: um caso clínico de neuroborreliose de Lyme com ‘pseudotumor cerebri’? – Parte I
/ J. A. David de Moraes

- 97** Agenda / Notebook

- 98** Checklist

EDITORIAL / EDITORIAL

A Pandemia por Vírus da Síndrome Respiratória Aguda (SARS-CoV-2)



/ Professor Rui Sarmiento

Assistente graduado sénior de doenças infecciosas

Diretor do Departamento de Medicina e do Serviço de Doenças Infecciosas do Centro Hospitalar Universitário do Porto

Professor Catedrático Convidado de Doenças Infecciosas do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

No final de 2019 foi divulgada, por entidades sanitárias chinesas, a deteção de casos de infeção por um novo coronavírus que veio a ser designado por SARS-Cov-2. As mesmas autoridades sublinhavam a sua rápida disseminação e a elevada mortalidade, na sua maioria, devido a pneumonias graves.

A hesitação inicial da OMS quanto às medidas a tomar, facilitou a globalização da infeção o que levou a que, em março de 2020, a mesma entidade declarasse que estávamos perante uma pandemia. De início foram indicadas medidas de quarentena impostas a casos positivos ou suspeitos e de outros meios de proteção recomendados aos profissionais que lidavam com os doentes internados, mas pouco mais se fez. A indicação de uso de máscara, o controlo das fronteiras terrestres, marítimas e aéreas, e medidas de confinamento foram recomendadas tardiamente.

A letalidade causada por este vírus levou ao isolamento exacerbado de muitos indivíduos e a um enorme medo de contágio. As autoridades sanitárias aconselharam medidas de teletrabalho, de afastamento dos hospitais e dos centros de saúde. Estas e outras políticas, apesar de necessárias, causaram enormes problemas à economia, dificuldades no contacto com doentes e perturbações nas escolas e em muitas outras áreas.

Nos hospitais, numa fase inicial, o contacto telefónico ou por via digital com os doentes foi muito utilizado, mas, quando se suspeitava de agravamento de infeções ou do estado clínico, os doentes foram observados pelos seus médicos ou no serviços de urgência. Logo que a(s) vaga(s) pandémicas atenuaram, o contacto com os doentes foi retomado e os exames, tratamentos e cirurgias mais urgentes foram recuperados.

No dia 1 de março de 2020 foi registada e confirmada, no CHU Porto, a primeira infeção por SARS-CoV-2 em Portugal. Ao fim de três semanas estavam ocupadas todas as 36 camas disponíveis no Serviço de Doenças Infecciosas. A disseminação deste vírus era muito rápida e, por isso, quatro dias depois estavam ocupadas três enfermarias do hospital num total de 102 camas. Esta primeira vaga abrandou por volta de 10 de abril de 2020 na sequência da implementação de medidas de confinamento.

O mesmo aconteceu por todo o país gerando-se, inicialmente, uma situação complicada por falta de recursos materiais e pessoais e pela necessária adaptação dos profissionais da saúde e das estruturas da saúde a uma doença desconhecida. Para dar resposta a esta súbita invasão foram constituídas, em muitos hospitais, equipas multidisciplinares em que os infeciologistas participaram e, por vezes, com elevado nível de responsabilidade.

Até setembro/outubro de 2020 a pandemia abrandou embora continuassem internados doentes em muitos hospitais. A partir daí o SARS-CoV-2 tornou-se muito mais agressivo com impacto violento em todo o país e causando situações muito complexas pelo excesso de doentes que acorriam às urgências dos hospitais.

Foi muito pesado o esforço realizado pelos médicos dos hospitais, incluindo os

intensivistas, mas temos de sublinhar também o trabalho dos colegas da medicina familiar e da saúde pública. E realçar o empenho de todas as áreas dos profissionais da saúde.

A infeção por SARS-CoV-2 atingiu todos os cantos do Mundo. Globalmente foram registados cerca de 224 milhões de casos de que resultaram cerca de 4,7 milhões de óbitos. Os países que registaram maior número de infeções foram os Estados Unidos da América onde cerca de 40,7 milhões de indivíduos foram atingidos e 653 mil faleceram, a Índia onde foram detetados 33,2 milhões de casos e cerca de 442,8 mil óbitos e o Brasil que registou cerca de 21 milhões de casos e perto de 586 mil mortes (dados da OMS de 13 de setembro de 2021).

Em Portugal, na mesma data, estavam confirmados mais de 1 milhão de casos (1,056) e 17.866 óbitos.

O que aprendemos com a pandemia

- Percebemos que esta pandemia não era uma simples "gripezinha". Os responsáveis que o afirmavam colheram péssimos resultados.
- Concluímos que a doença era mais grave nos idosos, sobretudo nos portadores de comorbilidades.
- Pela sua proliferação desordenada o SARS-CoV-2 original deu lugar a diversas variantes com diferentes características que podem não ser controladas pelas vacinas existentes.
- As grandes medidas de contenção da transmissão do SARS-CoV-2 foram a etiqueta respiratória, as estratégias de confinamento e, particularmente, a vacinação da população.
- O trabalho em equipas multidisciplinares, cruzando diversos saberes, foi frutífero e muito apreciado pelos médicos que nelas participaram.
- Todos lutamos contra a escassez de meios e, particularmente, de camas e, também, de recursos humanos o que impõe que estas carências sejam corrigidas. Não basta reconhecer os médicos e outros profissionais como heróis. É preciso que se criem condições de trabalho mais dignas e mais bem compensadas. O SNS está a perder elementos de grande qualidade!

O que não sabemos

Não são poucas as nossas interrogações:

- Este vírus, com as suas variantes, vai perdurar por longos anos como um vírus influenza?
- As vacinas serão capazes de controlar novas variantes?
- Teremos de tomar uma dose de vacina anualmente?
- Teremos fármacos capazes de erradicar este agente?
- Se não vacinarmos as populações de países em desenvolvimento vamos manter a replicação deste vírus e outras vagas assolarão todo o mundo?
- Os países desenvolvidos vão participar no terreno em ações de imunização em países pobres e de baixo nível cultural.

Os infeciologistas portugueses estiveram, em muitos hospitais, na frente do combate ao coronavírus e participaram nos trabalhos de internamento, em serviços de cuidados intensivos, nos serviços de urgência e também na consulta externa.

Estou certo de que os infeciologistas estarão presentes, sempre que necessário, em Portugal ou noutras áreas, na luta contra este vírus que já matou milhões de indivíduos.

OLÁ VIH/SIDA

ATENÇÃO. NÓS NÃO VAMOS DESISTIR. POR MAIS QUE NOS DESAFIES, VOLTAREMOS MAIS FORTES. MAIS DETERMINADOS EM TRAZER AVANÇOS NA CIÊNCIA E PARCERIAS PARA LUTAR CONTRA TI E CONTRA O QUE TU REPRESENTAS, E, UM DIA, VAMOS ERRADICAR-TE DE VEZ.

**ATÉ ESSE DIA,
SOMOS ViiV HEALTHCARE**

**ESTAMOS AQUI
ATÉ TU NÃO ESTARES.**

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

Dengue na Ilha da Madeira

Dengue in Madeira Island

/ D. Serrano

¹ Instituto de Higiene e Medicina Tropical –
Universidade Nova de Lisboa

Correspondência:

Débora Nicole Pina Serrano
Urbanização Quinta da Cruz de Pau, Rua do
Castelo, lote 34, 1.º Esquerdo
2600-782 Alhandra/São João dos Montes
Lisboa, Portugal
Tel. 968 591 498
Email: deboranpserrano@hotmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por
qualquer entidade.

Artigo recebido em

11/09/2020

Artigo aceite para publicação em

06/02/2021

/ Resumo

Introdução: O dengue é uma infeção viral sistémica, cujo agente etiológico é um arbovírus, designado por vírus de dengue (DENV). O dengue é a infeção viral mais difundida mundialmente e representa uma ameaça à Saúde Pública.

Objetivos: Este artigo pretende abordar a epidemia de dengue que assolou a Madeira em 2012 e avaliar o potencial endémico da ilha.

Métodos: A metodologia utilizada consistiu numa pesquisa bibliográfica e na revisão da literatura com base em artigos de referência publicados na *PubMed*.

Resultados: A ocorrência da primeira epidemia de dengue na Madeira em 2012 resultou do aumento da população de mosquitos da espécie *Aedes aegypti*, bem como da introdução do serotipo DENV-1. Além disso, existe o risco da introdução e disseminação de outros serotipos de DENV nos próximos anos. Num estudo realizado para avaliar o risco da ocorrência de uma epidemia de dengue na Madeira, os resultados demonstraram que ambas as populações de *Aedes aegypti* são muito suscetíveis a infeções pelo vírus DENV-2.

Conclusões: Devido à ameaça global representada pelo Dengue, que está a expandir a sua área de atividade e a atingir zonas que anteriormente eram livres desta arbovirose, é necessário explorar a viabilidade de estratégias inovadoras de controlo de mosquitos.

Palavras-chave: Dengue na Ilha da Madeira; Prevenção do dengue; Estratégias para conter o dengue

/ Abstract

Introduction: *Dengue is a systemic viral infection, whose etiologic agent is an arbovirus, called the Dengue virus (DENV). Dengue is the most widespread viral infection worldwide and represents a threat to Public Health.*

Aim: *This study aims to address the Dengue epidemic that hit Madeira in 2012 and to assess the island's endemic potential.*

Methods: *The methodology used consisted of a literature search and literature review based on reference articles published in the PubMed database.*

Results: *The occurrence of the first Dengue epidemic in Madeira in 2012 resulted from the increase in the population of *Aedes aegypti* mosquitoes, as well as the introduction of the DENV-1 serotype. In addition, there is a risk of the introduction and spread of other DENV serotypes in the coming years. In a study carried out to assess the risk of the occurrence of a Dengue epidemic in Madeira, the results showed that both populations of *Aedes aegypti* are very susceptible to infections by the DENV-2 virus.*

Discussion: *Due to the global threat posed by Dengue, which is expanding its area of activity and reaching areas that were previously free of this arbovirus, it is necessary to explore the feasibility of mosquito control strategies.*

Keywords: *Dengue in Madeira Island; Dengue prevention; Strategies to counter Dengue virus*

/ Introdução

O dengue é uma infecção viral sistêmica, cujo agente etiológico é um arbovírus, designado vírus de dengue (DENV), e o vetor é um artrópode. O DENV é o arbovírus mais prevalente, estimando-se que haja cerca de 50 a 100 milhões de novos casos por ano^{1,2,3}. Este arbovírus pertence ao gênero *flavivirus*, à família *Flaviviridae* e apresenta quatro serotipos distintos (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4), sendo que em 2013 foi descoberto o quinto serotipo^{1,4}. O genoma viral é constituído por uma cadeia simples de RNA, de polaridade positiva que codifica três proteínas estruturais, que compõem a cápside, pré-membrana e envelope, assim como sete proteínas não estruturais^{5,6}.

O dengue é a infecção viral mais difundida mundialmente e representa uma séria ameaça à Saúde Pública, sobretudo em países tropicais e subtropicais. Por isso, a Organização Mundial de Saúde considerou o dengue uma doença tropical negligenciada^{1,5,7}. A apresentação clínica varia de doença assintomática a síndromes com manifestações clínicas graves, nomeadamente a febre hemorrágica do dengue. Os sintomas do dengue incluem febre alta, cefaleias, náuseas, vômitos, exantema, fotofobia, dor retro-ocular, mialgia e artralgia. A maioria dos indivíduos recupera após uma doença autolimitada, enquanto uma pequena percentagem desenvolve dengue grave, caracterizado principalmente por extravasamento de plasma, que por sua vez pode causar choque^{5,8}.

O DENV consiste num flavivírus que é transmitido aos seres humanos através da picada de mosquitos fêmeas hematófagas infetadas do gênero *Aedes* (*Stegomyia*), que necessitam de realizar refeições sanguíneas para o amadurecimento dos seus ovos. O mosquito *Aedes aegypti* consiste no principal vetor do dengue, sendo encontrado predominantemente nas regiões tropicais e subtropicais^{1,4,5}. *Aedes aegypti* é um mosquito antropofílico, que possui uma estreita associação com seres humanos; é avidamente atraído pelo sangue humano e está altamente adaptado ao ambiente urbano e doméstico, reproduzindo-se e alimentando-se no interior ou na proximidade de residências, sobretudo durante o dia^{9,10,11}. *Aedes albopictus* pode atuar igualmente enquanto vetor, embora seja menos eficiente comparativamente a *Aedes aegypti*^{4,5}. Contudo, o mosquito *Aedes albopictus* possui a capacidade de sobreviver em climas temperados, sendo responsável por um número crescente de epidemias em zonas onde *Aedes aegypti* não está estabelecido^{5,6,9}.

O objetivo desta pesquisa bibliográfica é abordar a arbovirose mais prevalente, o dengue, e esclarecer a transmissão, etiologia e epidemiologia da doença, especificando a epidemia de dengue autóctone que assolou a ilha da Madeira em 2012. Pretende igualmente avaliar o potencial endêmico da ilha, evidenciando a capacidade de populações locais de *Aedes aegypti* transmitirem o arbovírus, bem como perspetivar diversas estratégias para a prevenção e controlo do dengue.

/ Material e métodos

A metodologia utilizada consistiu numa pesquisa bibliográfica e na revisão da literatura com base em artigos de referência publicados na base de dados PubMed, complementada com informação disponível em *sites web* relevantes. Na pesquisa bibliográfica, foi definido previamente um limite temporal: foram selecionados somente artigos compreendidos entre 2012 e 2020 e utilizadas as seguintes palavras-chave na pesquisa: "Dengue", "*Aedes aegypti*", "Madeira" e "Controlo vetorial". A revisão bibliográfica foi posteriormente suplementada com uma análise crítica sobre o tema e com o desenvolvimento de estratégias eficazes de controlo do vetor *Aedes aegypti* e prevenção do dengue.

/ Resultados

O dengue é um exemplo paradigmático de uma infeção reemergente. As espécies invasoras de mosquitos representam uma grave ameaça ao meio ambiente e à Saúde Pública¹⁰. Nos últimos séculos, verificaram-se eventos dramáticos de expansão geográfica de espécies vetoriais *Aedes* spp., sobretudo devido à globalização, viagens, urbanização rápida, comércio e alterações climáticas^{10,12}. Inicialmente, *Aedes aegypti* era um mosquito nativo de África, mas disseminou-se geograficamente e atingiu o território europeu, tendo sido detetado em 2005 na Região Autónoma da Madeira. Após a deteção da presença de *Aedes aegypti* no Funchal, as autoridades de saúde implementaram diversas estratégias de resposta epidémica¹³. Contudo, as intervenções de controlo revelaram-se insuficientes e incapazes de conter a expansão de *Aedes aegypti*¹⁴.

A ocorrência da primeira epidemia de dengue na Madeira em 2012 resultou do aumento da população de mosquitos da espécie *Aedes aegypti*, bem como da introdução do serotipo DENV-1, através da importação de dengue por viajantes virémicos, devido às relações comerciais e sociais entre a ilha e determinados países endémicos de dengue, tais como Brasil e Venezuela. No decorrer desta epidemia na Madeira, registaram-se milhares de casos autóctones de DENV-1. Contrariamente a muitas zonas endémicas de dengue em regiões tropicais, a presença de *Aedes aegypti* na Madeira não está associada à ausência de infraestruturas de água e saneamento básico. A combinação de áreas de elevada densidade populacional com vegetação subtropical rica e abundante proporcionou condições para o estabelecimento e proliferação do mosquito *Aedes aegypti*. Este vetor reproduz-se nas residências em pequenas fontes de água artificiais, nomeadamente copos e garrafas de água, vasos de flores, drenos. Por esse motivo, a prática comum na Madeira de plantar flores em vasos contribuiu para o aumento de potenciais criadouros de mosquitos no interior e na proximidade de habitações^{10,12}. Portanto, é provável que a combinação de elevada densidade vetorial associada à ausência de imunidade da população ao vírus explique a dimensão da epidemia que ocorreu na ilha¹⁵.

Atualmente, este mosquito encontra-se amplamente distribuído ao longo da costa sul da ilha, tornando-se numa das espécies mais abundantes. A densidade populacional atual de *Aedes aegypti* é suficientemente elevada para sustentar a transmissão e causar epidemias de dengue ou de outros arbovírus, como chikungunya e zica^{16,17}. Além disso, existe o risco de introdução e disseminação de outros serotipos de DENV nos próximos anos, devido ao enorme potencial comercial e turístico que a ilha tem sobretudo com a América do Sul, que possui um padrão de transmissão de dengue hiperendémico^{4,15}. Para além da existência de vetores competentes, estão presentes na Madeira outros fatores que potenciam a ocorrência de novas epidemias, tais como casos de dengue importados do Brasil e da Venezuela, uma população humana suscetível ao vírus, assim como condições climáticas favoráveis à proliferação e ao estabelecimento do vetor na ilha, nomeadamente temperatura e precipitação^{2,16}. Deste modo, o clima temperado e subtropical da Ilha da Madeira desempenha um papel fundamental na competência do vetor para a transmissão do arbovírus^{5,16}.

A epidemiologia do dengue é indissociável da ecologia do vetor, verificando-se uma variação sazonal na transmissão de DENV⁹. Por isso, foi realizado um estudo no qual foi analisada a temperatura média registada na Madeira e identificado um intervalo temporal de risco considerável de introdução de um novo serotipo de DENV, designado *Epidemic Window*, que se situa entre abril e outubro. Este período está associado a temperaturas acima dos 15 °C, sugerindo que a temperatura desempenha um papel significativo na dinâmica da transmissão de dengue. Logo, temperaturas elevadas aumentam a reprodução do vírus e reduzem o período de incubação extrínseco, contribuindo para a possibilidade de surgimento de epidemias de dengue^{2,5,12}. Contudo, a Madeira não possui condições para que se torne numa zona endémica de dengue, visto que, fora do *Epidemic Window*, as temperaturas registadas são inferiores a 15 °C, comprometendo a capacidade vetorial de disseminação do DENV^{12,18}.

A introdução de novos serotipos de dengue na Madeira pode resultar na ocorrência de uma epidemia mais nefasta que a de 2012, visto que infeções secundárias por um serotipo viral heterólogo aumentam o risco de desenvolver dengue grave e potencialmente fatal, pois a infeção por DENV-1 não confere imunidade heteróloga cruzada a longo prazo contra os restantes serotipos¹⁵. Num estudo realizado para avaliar o risco de ocorrência de uma epidemia de dengue na Madeira, testou-se a competência vetorial de duas populações locais de *Aedes aegypti*. Uma população de mosquitos foi recolhida no Funchal, considerada a maior área urbana da ilha, e outra população foi recolhida no Paul do Mar, uma área rural. Os resultados demonstraram que ambas as populações de *Aedes aegypti* são muito suscetíveis a infeções pelo vírus DENV-2; os mosquitos conseguiram transmitir o vírus três dias após serem infetados, sugerindo que o período de incubação do vírus no vetor é curto. O DENV-2 foi selecionado para o estudo devido à possibilidade de introdução de um novo serotipo na Madeira¹⁶.

/ Discussão

Devido à ameaça global representada pelo dengue, que está a expandir a sua área de atividade e a atingir zonas que anteriormente eram consideradas livres desta arbovirose, é necessário explorar a viabilidade de estratégias inovadoras de controlo de mosquitos e a adoção de medidas direcionadas à mitigação do impacto de epidemias^{3,5}. Por isso, é fundamental que a ilha da Madeira esteja devidamente preparada para a ocorrência de futuras epidemias de dengue, sobretudo quando se verifica um fluxo superior de passageiros provenientes de países endémicos, nomeadamente durante a primavera e o verão^{12,16}.

De forma a prevenir a transmissão de dengue, no início do *Epidemic Window* e sobretudo no Funchal, devem ser implementadas estratégias sustentadas, eficazes e custo-efetivas de contenção e de erradicação da população de *Aedes aegypti* e que possam ter um impacto rápido^{12,13}. O controlo e prevenção eficaz de dengue exige uma abordagem multifacetada, através da combinação integrada de diversas estratégias¹³. Considerando que não se encontram disponíveis vacinas ou terapêuticas antivirais específicas para o dengue, o controlo vetorial e a vigilância entomológica de populações locais desta espécie de mosquitos invasora, *Aedes aegypti*, devem ser incluídos em qualquer estratégia integrada de prevenção do dengue, a qual deve focalizar-se em três vertentes: desinfestação de larvas e mosquitos, educação ambiental e controlo físico/ambiental^{19,20}. Espera-se que intervenções que reduzam a densidade populacional de mosquitos adultos, a probabilidade diária de sobrevivência e a exposição dos seres humanos a mosquitos representem um maior impacto na diminuição da transmissão de DEVN¹³.

Uma das medidas mais comumente utilizadas no controlo de mosquitos consiste na aplicação de larvicidas e inseticidas contra as formas imaturas e adultas do mosquito. Porém, a utilização contínua e imprudente de inseticidas sintéticos resultou na emergência de resistências a múltiplas classes de inseticidas, constituindo um desafio adicional aos programas de controlo dos vetores^{10,13,16,21}. Por isso, devem ser adotadas novas estratégias que sejam eficazes na contenção da população de mosquitos e consequentemente impeçam a transmissão de DENV. Um método alternativo consiste no investimento em novas formulações de inseticidas já em uso ou em novas classes de inseticidas com outro modo de ação, que possuam longa eficácia residual e efeitos reduzidos fora do alvo¹³. Por exemplo, uma alternativa é o desenvolvimento de inseticidas moleculares que utilizem nanopartículas especialmente projetadas para atingir tecidos específicos dos insetos, sem efeitos ambientais nefastos e sem prejudicar a saúde dos indivíduos^{5,13,21}. Estes inseticidas devem ser aplicados em áreas estratégicas¹⁴.

Todavia, as medidas adotadas devem ser orientadas sobretudo para a erradicação ou redução dos locais de reprodução do mosquito, através da criação de armadilhas para oviposição. Foram realizados diversos estudos que testaram a utilização destas

armadilhas e os resultados apontaram para uma redução significativa na população de *Aedes aegypti* fêmea²². Por esse motivo, a implantação em massa de armadilhas letais de oviposição seria uma boa estratégia a adotar na Madeira. Estas armadilhas permitem reduzir os mosquitos fêmeas adultos, visto que estes têm maior probabilidade de serem infetados com o DENV, devido ao contacto com sangue durante a sua refeição sanguínea. Através de uma infusão ou compostos voláteis que são atraentes para a oviposição, os mosquitos fêmeas são atraídos para a armadilha e destruídos rapidamente, assim como os seus ovos, contribuindo para a redução populacional de fêmeas de *Aedes aegypti*^{13,21,22}. A implantação em massa destas armadilhas deve ser realizada idealmente durante a primavera, de modo a impedir que a população de *Aedes aegypti* cresça exponencialmente e atinja níveis que permita a transmissão de dengue²². Em alternativa às armadilhas, pode recorrer-se ao método de autodisseminação, que consiste na contaminação dos *habitats* aquáticos dos mosquitos através dos seus comportamentos de repouso e oviposição²³. A exposição da população de mosquitos adultos a piriproxifeno (composto que impede o desenvolvimento larval e afeta a fertilidade dos mosquitos fêmeas) é alcançada através de superfícies que se encontram contaminadas com este composto e que atraem os mosquitos que procuram locais de oviposição ou repouso. Os mosquitos contaminados transportam por sua vez as partículas de piriproxifeno para as superfícies que visitam posteriormente. Quando as fêmeas pousam nos reservatórios para oviposição, as partículas do piriproxifeno presente na água são letais para as larvas dos mosquitos. Esta estratégia é particularmente eficaz em *Aedes aegypti*, dado que este mosquito deposita os seus ovos em diversos locais de reprodução, amplificando o impacto desta estratégia²¹.

A redução de fonte de larvas é igualmente uma estratégia eficaz na redução da transmissão de DENV, através da eliminação de recipientes que sejam locais favoráveis à oviposição e ao desenvolvimento dos estádios aquáticos^{11,13,17}. Como parte do ciclo do vetor ocorre em ambientes aquáticos, podem ser introduzidos predadores naturais que se alimentem de larvas e pupas, nomeadamente peixes larvívoros, crustáceos e copépodes, de forma a reduzir a população larval^{5,21}.

As estratégias de gestão ambiental para controlo de vetores não devem ser da responsabilidade exclusiva das autoridades locais de saúde, sendo crucial a colaboração entre diversos setores⁹. O envolvimento sustentado e ativo da comunidade tem um enorme impacto no controlo do dengue, resultando em índices entomológicos reduzidos de *Aedes aegypti* em ambiente doméstico^{19,24}. Por isso, a educação ambiental e a conscientização da comunidade devem ser reforçadas, e devem ser promovidas medidas de proteção individual e de redução de fontes domésticas que constituam potenciais criadouros e *habitats* larvais para o mosquito. A divulgação de informação pode ser feita por meio de folhetos, campanhas publicitárias educativas e meios de

comunicação social, assim como atividades comunitárias, envolvendo escolas e setores da saúde^{14,24}.

Algumas medidas de fácil implementação nas residências para eliminação de criadouros são: remover ervas circundantes de fontes de água; vigiar a densidade de mosquitos em espaços exteriores, como jardins; esvaziar recipientes onde as águas possam ficar estagnadas; eliminar pneus velhos, tanques de roupa, bebedouros de animais, pratos de vasos de plantas; utilizar redes mosquiteiras impregnadas; instalar telas em portas e janelas; e aplicar inseticidas nas residências em locais estratégicos²⁰. A proteção individual dos indivíduos pode envolver a utilização de repelentes tópicos e de roupas que minimizem a exposição da pele aos mosquitos^{4,5}. Contudo, as campanhas de Saúde Pública devem englobar dados entomológicos, de forma a incentivar e a demonstrar a eficácia do controlo peri-doméstico; ou seja, os habitantes por si só podem reduzir significativamente possíveis habitats de *Aedes aegypti* nas suas residências²². São igualmente necessários esforços na deteção precoce e controlo de casos importados de dengue, devendo apostar-se na formação dos profissionais de saúde³. Além disso, podem ser desenvolvidos métodos inovadores e viáveis a longo prazo, para prevenção e controlo do dengue, colmatando determinadas falhas na eficácia de algumas estratégias de controlo convencionais.

O combate genético do mosquito *Aedes aegypti* permite suprimir e exercer uma pressão de seleção sobre uma determinada população-alvo. Esta estratégia consiste na modificação genética de espécies vetoriais, de forma a torná-las inaptas para transmitir o arbovírus ou torná-las portadores de um gene letal que, ao ser introduzido nas populações selvagens, conduz à diminuição e potencial eliminação da espécie e consequentemente impede a transmissão da doença. Os mosquitos geneticamente modificados podem ser criados facilmente e em grande quantidade em laboratório, através da adição de tetraciclina à dieta larval¹³.

A técnica de esterilização de insetos consiste numa tecnologia transgénica promissora que visa suprimir a capacidade reprodutiva dos vetores e por conseguinte controlar a densidade vetorial em ambientes urbanos. Nesta técnica, os vetores machos são expostos a radiações para se tornarem estéreis e de seguida são libertados na população-alvo. Estes mosquitos, ao acasalarem com mosquitos fêmeas selvagens, originam ovos inviáveis, visto que a radiação provoca mutações genéticas letais na descendência das fêmeas com as quais os machos estéreis copulam^{13,21}. Uma estratégia metodologicamente diferente da anterior e que pode ser adotada na Madeira consiste na utilização de agentes bacterianos simbióticos, como *Wolbachia*, que são introduzidos artificialmente no vetor, de forma a colonizar a população de vetores e interferir nos seus mecanismos reprodutivos, tornando-os reprodutivamente incompatíveis com fêmeas selvagens.

Através deste método, é possível suprimir a população de *Aedes aegypti* e assim interromper a cadeia de transmissão do vírus^{5,13,21}.

A estratégia baseada na modificação genética de mosquitos foi testada no Brasil, tendo-se verificado um declínio de 85% da população de *Aedes aegypti*^{13,21,25}. Porém, para que este método seja totalmente eficaz, requer a libertação contínua destes mosquitos durante um período de tempo prolongado, apresentando um impacto tardio na redução de mosquitos adultos. Além disso, a eficácia desta abordagem é superior quando a densidade da população vetora é baixa. Por isso, na Madeira, primeiramente devem ser adotadas medidas que permitam diminuir a densidade da população de vetores e apenas posteriormente proceder à libertação dos mosquitos geneticamente modificados¹³. Provavelmente, estes métodos serão inadequados para o controlo rápido de uma epidemia. Nesse sentido, no caso de uma epidemia de dengue na Madeira, deverá recorrer-se a medidas com maior capacidade de resposta epidémica, ou seja, de rápida e fácil implementação e com um elevado impacto epidemiológico, nomeadamente a utilização de inseticidas moleculares¹³. Por outro lado, a libertação de mosquitos geneticamente modificados apresenta diversas implicações ambientais e éticas, sendo necessário abordar estas questões adequadamente em todos os setores da sociedade, incluindo a comunidade, antes da aprovação governamental e da integração estrutural deste método nos programas de controlo do dengue na Madeira^{21,25}.

Como a Madeira é um importante destino turístico, são igualmente importantes os procedimentos de desinfeção ao nível dos portos marítimos e aeroportos, de modo a reduzir o risco de exportação do vetor de dengue para a Europa Continental. Também devem ser preconizadas medidas de controlo e prevenção noutros países europeus com fortes ligações turísticas e comerciais à Madeira^{10,16}.

O entendimento de como se pode obter a máxima eficácia na aplicação de determinadas estratégias é fundamental. Por isso, devem ser elaboradas diretrizes atualizadas, suportadas em índices epidemiológicos para avaliação rigorosa das intervenções disponíveis que são mais apropriadas, considerando a ecologia local, o comportamento da população-alvo e os recursos disponíveis^{13,26}. É consensual que a eliminação do dengue é somente alcançada através da integração do controlo de vetores e da vacinação. O desenvolvimento e licenciamento de uma vacina tetravalente eficaz num futuro próximo constitui uma ferramenta promissora contra o dengue, visto que permitirá reverter o peso aparentemente inabalável e crescente da infeção e os custos associados à mesma^{9,13,18,19}.

/ Referencias

1. Uno N, Ross T. Dengue virus and the host innate immune response. *Emerging Microbes & Infections*. 2018;7(1):1-11.
2. Guo C, Zhou Z, Wen Z, et al. Global Epidemiology of Dengue Outbreaks in 1990-2015: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:317.
3. Rezza G. Dengue and chikungunya: long-distance spread and outbreaks in naïve areas. *Pathogens and Global Health*. 2014;108(8):349-355.
4. Dengue and severe dengue [Internet]. Who.int. 2020 [cited 8 April 2020]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.
5. Khetarpal N, Khanna I. Dengue Fever: Causes, Complications, and Vaccine Strategies. *Journal of Immunology Research*. 2016;2016:1-14.
6. Muller D, Depelenaire A, Young P. Clinical and Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infection. *The Journal of Infectious Diseases*. 2017;215(suppl_2):S89-S95.
7. Barnett R. Dengue. *The Lancet*. 2017;390.
8. Guzman M, Harris E. Dengue. *The Lancet*. 2015;385.
9. Castro M, Wilson M, Bloom D. Disease and economic burdens of dengue. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(3):e70-e78.
10. Seixas G, Salgueiro P, Silva A, Campos M, Spenassatto C, Reyes-Lugo M et al. *Aedes aegypti* on Madeira Island (Portugal): genetic variation of a recently introduced dengue vector. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2013;108(suppl 1):3-10.
11. World Health Organization. Global Strategy for Dengue Prevention and Control. 2012.
12. Lourenço J, Recker M. The 2012 Madeira Dengue Outbreak: Epidemiological Determinants and Future Epidemic Potential. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2014;8(8):e3083.
13. Achee N, Gould F, Perkins T, Reiner R, Morrison A, Ritchie S et al. A Critical Assessment of Vector Control for Dengue Prevention. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2015;9(5):e0003655.
14. Rodrigues H, Monteiro M, Torres D, Silva A, Sousa C, Conceição C. Dengue in Madeira Island. *Mathematics of Planet Earth*. 2014.
15. Alves MJ, Fernandes PL, Amaro F et al. Clinical presentation and laboratory findings for the first autochthonous cases of dengue fever in Madeira island, Portugal, October 2012. *Euro Surveill* 2013;18:20398.
16. Seixas G, Jupille H, Yen P, Viveiros B, Failloux A, Sousa C. Potential of *Aedes aegypti* populations in Madeira Island to transmit dengue and chikungunya viruses. *Parasites & Vectors*. 2018;11(1).
17. Seixas G, Salgueiro P, Bronzato-Badial A, Gonçalves Y, Reyes-Lugo M, Gordicho V et al. Origin and expansion of the mosquito *Aedes aegypti* in Madeira Island (Portugal). *Scientific Reports*. 2019;9(1).
18. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen V, Wills B. Dengue. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366(15):1423-32.
19. Katzelnick L, Coloma J, Harris E. Dengue: knowledge gaps, unmet needs, and research priorities. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(3):e88-e100.
20. [Internet]. Dgs.pt. 2020 [cited 8 April 2020]. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0182012-de-31102012-png.aspx>.
21. Rather I, Parry H, Lone J, Paek W, Lim J, Bajpai V et al. Prevention and Control Strategies to Counter Dengue Virus Infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2017;7.
22. Johnson B, Ritchie S, Fonseca D. The State of the Art of Lethal Oviposition Trap-Based Mass Interventions for Arboviral Control. *Insects*. 2017;8(1):5.
23. Seixas G, Paul R, Pires B, Alves G, de Jesus A, Silva A et al. An evaluation of efficacy of the auto-dissemination technique as a tool for *Aedes aegypti* control in Madeira, Portugal. *Parasites & Vectors*. 2019;12(1).
24. Nazareth T, Sousa C, Porto G, Gonçalves L, Seixas G, Antunes L et al. Impact of a Dengue Outbreak Experience in the Preventive Perceptions of the Community from a Temperate Region: Madeira Island, Portugal. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2015;9(3):e0003395.
25. Favia G. Engineered mosquitoes to fight mosquito borne diseases: not a merely technical issue. *Bioengineered*. 2015;6(1):5-7.
26. Lees R, Gilles J, Hendrichs J, Vreysen M, Bourtzis K. Back to the future: the sterile insect technique against mosquito disease vectors. *Current Opinion in Insect Science*. 2015;10:156-162.

POTÊNCIA REDEFINIDA

UM TRATAMENTO INOVADOR PARA
OS DOENTES INFETADOS POR VIH

RECOMENDADO^{1,2,*}

EACS

DHHS

DOVATO é indicado para o tratamento da infeção por VIH-1 em pesem pelo menos 40 kg, sem resistência conhecida ou suspeita

*Recomendado como 1ª linha de tratamento nas:^{1,2}

• **Guidelines EACS:** em doentes com AgHBs negativo, CV de VIH <500,000 cópias/mL e contagem de células CD4⁺ >200 células/mm³.

• **Guidelines DHHS:** em doentes com AgHBs negativo, CV de VIH <500,000 cópias/mL e que apenas iniciem a TARV depois do teste de genotipagem para a transcriptase reversa e teste para VHB.

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

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

As reações adversas mais frequentemente notificadas com DOVATO foram cefaleias (3%), diarreia (2%), náuseas (2%) e insónias (2%).⁵

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

NOME DO MEDICAMENTO: Dovato. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA E FORMA FARMACÉUTICA:** Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de dolutegravir e 300 mg de lamivudina. **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS:** tratamento da infeção pelo VIH-1 em adultos e adolescentes maiores de 12 anos de idade com pelo menos 40 kg, sem resistência conhecida ou suspeita à classe de inibidores da integrase ou à lamivudina. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** deve ser prescrito por médicos experientes no controlo da infeção por VIH. Adultos e adolescentes (maiores de 12 anos de idade com pelo menos 40 kg): um comprimido 1x/dia. Ajustes de dose: está disponível uma formulação separada de dolutegravir quando está indicado um ajuste de dose devido a interações medicamentosas (p. ex., rifampicina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, erva de São João, etravirina (sem inibidores da protease potenciados), efavirenz, nevirapina ou tipranavir/ritonavir). Deverá consultar-se o RCM do dolutegravir. Doses esquecidas: Se o doente se esquecer de tomar uma dose de Dovato, deve tomá-la assim que possível, desde que a próxima dose não esteja prevista no prazo de 4 horas. Se o estiver, não deve tomar a dose esquecida e deve retomar o esquema posológico habitual. Idosos (≥ 65 anos): Os dados disponíveis são limitados. Não é necessário ajuste de dose. Compromisso renal: Não se recomenda com depuração da creatinina < 50 ml/min. Não é necessário ajuste da dose no compromisso renal ligeiro. Compromisso hepático: Não é necessário ajuste da dose no compromisso hepático ligeiro ou moderado (Child-Pugh grau A ou B). Não existem dados disponíveis no compromisso hepático grave (Child-Pugh grau C), pelo que Dovato deve ser utilizado com precaução nestes doentes. População pediátrica: A segurança e eficácia de Dovato em crianças menores de 12 anos ou com peso <40 kg não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. **Modo de administração:** Via oral. Pode ser tomado com ou sem alimentos. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Hipersensibilidade a qualquer das substâncias activas ou excipientes. Administração concomitante com medicamentos com janela terapêutica estreita, que sejam substratos do transportador de catíões orgânicos (OCT)2, incluindo ente outros, a fampridina. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** As reações adversas mais frequentemente notificadas foram cefaleias (3%), diarreia (2%), náuseas (2%) e insónias (2%). A reação adversa mais grave notificada com dolutegravir foi uma reação de hipersensibilidade que incluiu erupção cutânea e efeitos hepáticos graves. **Doenças do sangue e do sistema linfático:** *Pouco frequentes:* neutropenia, anemia, trombocitopenia. *Muito raras:* Aplasia pura dos glóbulos vermelhos. **Doenças do sistema imunitário:** *Pouco frequentes:* hipersensibilidade, síndrome de reconstituição imunológica. **Doenças do metabolismo e da nutrição:** *Muito raras:* acidose láctica. **Perturbações do foro psiquiátrico:** *Frequentes:* depressão, ansiedade, insónia, sonhos anormais; *Pouco frequentes:* ideação suicida ou tentativa de suicídio (principalmente em doentes com história

Dovato

dolutegravir/lamivudina



**EFICÁCIA
ELEVADA
E DURADOURA^{3,4}**



**ELEVADA
BARREIRA
À RESISTÊNCIA^{3,4}**



**MENOR
EXPOSIÇÃO
A ARVs⁵**

**adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade e que
ou suspeita à classe de inibidores da integrase, ou à lamivudina.⁵**

pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica). **Doenças do sistema nervoso:** *Muito frequentes:* cefaleia *Frequentes:* tonturas, sonolência *Muito raras:* neuropatia periférica, parestesia. **Doenças gastrointestinais:** *Muito frequentes:* náuseas, diarreia *Frequentes:* vômitos, flatulência, dor/desconforto abdominal *Raras:* pancreatite. **Afeções hepatobiliares:** *Pouco frequentes:* hepatite *Raras:* insuficiência hepática aguda **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:** *Frequentes:* erupção cutânea, prurido, alopecia *Muito raras:* angioedema. **Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:** *Frequentes:* artralgia, afeções musculares (incluindo mialgia) *Raras:* rabdomiólise. **Perturbações gerais e alterações no local de administração:** *Frequentes:* fadiga. **Exames complementares de diagnóstico:** *Frequentes:* Aumentos da CPK e da ALT/AST *Raras:* aumentos da amilase. **Alterações nos parâmetros bioquímicos laboratoriais:** o dolutegravir foi associado a aumentos na creatinina sérica que ocorreram na primeira semana de tratamento. Durante as primeiras quatro semanas de tratamento com dolutegravir mais lamivudina, ocorreram aumentos na creatinina sérica que se mantiveram estáveis ao longo de 48 semanas. Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes uma vez que não refletem uma alteração na taxa de filtração glomerular. Em alguns doentes com coinfeção por hepatite B e/ou C, foram observados aumentos dos valores bioquímicos hepáticos consistentes com síndrome de reconstituição imunológica, especialmente naqueles em que a terapêutica anti-hepatite B foi suspensa. O peso e os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antiretroviral. Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a TARCs. Em doentes infetados por VIH com deficiência imunológica grave à data de instituição do TARCs, pode ocorrer uma reação inflamatória a patogénios oportunistas assintomáticos ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e hepatite autoimune) também têm sido notificadas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. **TITULAR DA AIM:** ViiV Healthcare BV, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist, Holanda. **DATA DA REVISÃO DO TEXTO:** 01 Abril 2020. Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. O titular de AIM de DOVATO é ViiV Healthcare BV. Para mais informações deverá contactar o representante local do titular da AIM. ViiV HIV, Unipessoal Lda., R. Dr. António Loureiro Borges, nº3, Arquiparque-Miraflores, 1495-131 Algés. NIPC-509117961 | Tel: + 351 21 09 40 801 | Fax: +351 21 09 40 901. Medicamento sujeito a receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Sujeito a regime de avaliação prévia. Para mais informações ou em caso de suspeita de acontecimento adverso contactar o Departamento Médico da ViiV Healthcare - Telf: +351 21 094 08 01.

Referências: 1. Guidelines EACS versão 10.0, novembro 2019. Disponível em: <https://www.eacs-society.org/files/guidelines-10.0-portuguese.pdf>. Consultado em junho, 2020. 2. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. December, 2019. Disponível em: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Consultado em junho, 2020. 3. Cahn P, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2020;83(3):310-318. 4. Van Wyk, et al. AIDS 2019. Slides WEA0403LB. 5. RCM DOVATO, abril 2020.



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

ViiV Healthcare, Unipessoal Lda.
R. Dr. António Loureiro Borges, nº3 | Arquiparque-Miraflores | 1499-013 Algés, Portugal
NIPC-509117961 | TEL: +351 21 094 08 01 | FAX: +351 21 094 09 01 | PM-PT-DUM-ADVT-190001 | junho 2020

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

Mono e biterapias na infecção por vírus da imunodeficiência humana – dados de um hospital distrital

Mono and dual therapies in human immunodeficiency virus infection – data from a district hospital

/ M. Mouro¹ / A. Martins¹ / C. Soeiro¹
/ D. Coutinho¹ / J. Velez¹ / F. Freitas²
/ C. Oliveira¹

¹ Serviço de Infeciologia do Centro Hospitalar do Baixo Vouga, EPE, Aveiro

² Grupo Coordenador Local – Programa de Prevenção e Controlo de Infecção e Resistência aos Antimicrobianos do Centro Hospitalar do Baixo Vouga, EPE, Aveiro

Correspondência:

Margarida Martins Mouro
Avenida Artur Ravara, 3810-164 Aveiro, Portugal
Tel. 917 077 720
Email: 70979@chbv.min-saude.pt

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em
11/11/2020

Artigo aceite para publicação em
16/03/2021

/ Resumo

Introdução: As mono/biterapias têm ganhado relevância no tratamento da infecção por vírus da imunodeficiência humana, seja por efeitos adversos, seja por interações medicamentosas, resistências, simplificação ou prevenção de toxicidade.

Objetivos: Caracterizar a população infetada por vírus da imunodeficiência humana seguida no nosso centro, sob mono/biterapias.

Métodos: Estudo retrospectivo descritivo baseado na análise dos processos dos doentes atualmente seguidos.

Resultados: Dos doentes seguidos, 11,5% (83) encontravam-se sob monoterapia (8) ou biterapia (75). A idade mediana era de 52 [38-80] anos e a maioria (61) eram do sexo masculino. Das comorbilidades encontradas destacam-se doença renal crónica (n=55, 67,3%) e dislipidemia (n=50, 60,2%), seguidas da patologia psiquiátrica e hipertensão arterial (n=25, 30,1% cada). Os esquemas mais utilizados consistiam em inibidores da protéase potenciados com análogos nucleósidos da transcriptase reversa (34) ou inibidores da integrase (18). Todos iniciaram estas terapêuticas em *switch*, 38 deles sob mono/biterapia(s) previamente. Os motivos principais para a alteração foram simplificação (43,3%) e efeitos adversos (25,3%). Nas alterações por efeitos adversos, houve melhoria/resolução em aproximadamente dois terços dos casos. Na última avaliação, a mediana de linfócitos T CD4+ era de 625/mm³ e 94,0% apresentavam viremia indetetável.

Conclusões: Após *switch*, principalmente por simplificação terapêutica, os doentes mantiveram bom controlo imune e virológico.

Palavras-chave: VIH; terapêutica antirretrovírica de alta eficácia

/ Abstract

Introduction: Mono/dual therapies have gained relevance in the treatment of human immunodeficiency virus infection, whether due to adverse effects, drug interactions, resistance, simplification or toxicity prevention.

Objectives: Our goal was to characterize the human immunodeficiency virus infected population, followed in our center, currently undergoing such regimens.

Methods: Descriptive retrospective study based on the analysis of clinical files of patients currently on follow-up.

Results: Amongst the patients followed, 11% (83) were under monotherapy (8) or bitherapy (75), with median age of 52 [38-80] years and predominantly (61) male. Amongst the comorbidities found, we highlight chronic kidney disease (n=55, 67.3%) and dyslipidemia (n=50, 60.2%), followed by psychiatric pathology and arterial hypertension (n=25, 30.1% each). The most commonly used regimens consisted of boosted protease inhibitors with nucleoside reverse transcriptase analogues (34) or integrase inhibitors (18). All patients started these therapies on switch, 38 previously under mono/dual therapy(s). Main reasons for switching were simplification (43.3%) or adverse effects (25.3%). When changing was due to adverse effects, there was an improvement/resolution in approximately two-thirds. At the last laboratory workup, median CD4+ T lymphocyte count was 625/mm³ and 94.0% were undetectable.

Conclusions: After switch, mainly due to therapeutic simplification, patients maintained good tolerance and good immune-virological control.

Keywords: HIV; Antiretroviral Therapy, Highly Active

/ Introdução

Os regimes poupadores de fármacos (mono e, sobretudo, biterapias) têm sido cada vez mais relevantes no tratamento da infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) e uma realidade no quotidiano de muitos doentes. Entre as razões principais para o uso destes esquemas, encontram-se os efeitos adversos da terapêutica antirretrovírica (TARV), as interações medicamentosas, cada vez mais importantes dado o envelhecimento (e polifarmácia) da população que vive com o VIH, e ainda a presença de resistências aos antirretrovíricos.¹⁻³ Realçam-se, igualmente, as estratégias de simplificação e prevenção de toxicidades, importantes pelo aumento da esperança média de vida verificado nos doentes infetados com bom controlo imune e virológico,⁴ com consequente necessidade destas terapêuticas por várias décadas. Decorre daqui a relevância de uma boa adesão e, nesse sentido, a escolha de esquemas mais simples, com eventual redução do número de comprimidos e/ou tomas diárias,⁵ bem como a prevenção de eventuais toxicidades a longo prazo⁶, frequentemente potenciadas pelo uso concomitante de outros fármacos e presença de outras patologias crónicas⁷.

Desde novembro de 2019 que as linhas orientadoras da EACS (European AIDS Clinical Society)⁸ preveem esquemas de biterapia

como primeira linha em doentes *naïfs*. Isto levou-nos a investigar mais aprofundadamente os doentes sob mono/biterapias no sentido de melhor entender quais as características da sua infeção por VIH, e também avaliar os motivos de introdução desses esquemas e o seu impacto no controlo da infeção.

/ Material e métodos

Com o objetivo de caracterizar a população que vive com VIH e que se encontra sob mono/biterapias, os autores realizaram um estudo retrospectivo descritivo baseado na análise dos processos clínicos e dos dados laboratoriais dos doentes atualmente seguidos na consulta de Imunodeficiência. Definiu-se monoterapia como sendo um esquema terapêutico que contém um fármaco antirretrovírico ativo e biterapia aquele que contém dois fármacos antirretrovíricos ativos. Foram incluídos todos os doentes que se encontravam sob mono/biterapias à data da recolha dos dados (13 de dezembro de 2019). A análise descritiva (frequências, percentagens e medidas de tendência central e dispersão – média, mediana, mínimo e máximo) foi realizada com recurso ao programa SPSS, versão 25.0.

/ Resultados

Entre os 719 doentes seguidos, 8 encontravam-se sob monoterapia e 75 sob biterapia, perfazendo 11,5% do total de doentes. Destes, 73,5% (61) eram do género masculino, 90,4% (75) portugueses e 84,3% (70) caucasianos. Três (3,6%) estavam infetados por VIH2 e os restantes por VIH1. A mediana de idades era de 37 [19-70] anos ao diagnóstico da infeção e de 52 [31-80] anos à data da avaliação. Os doentes apresentavam um tempo mediano de diagnóstico de 14 [2-26] anos.

Metade (n=42) dos doentes foi diagnosticada tardiamente e, de entre estes, 76,2% com contagem de linfócitos T CD4+ < 200/mm³. A mediana do nadir de linfócitos T CD4+ foi de 166 [2-586]/mm³ (Quadro I), sendo ainda de referir que 14,5% dos doentes apresentavam, ao diagnóstico, contagem de linfócitos T CD4+ > 500/mm³. Em 20,5% dos casos o valor inicial de linfócitos T CD4+ era desconhecido, em parte devido a início de seguimento noutra hospital. Dezoito doentes (21,6%) apresentaram uma doença definidora de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e 9 (10,8%) duas ou mais destas.

A aquisição da infeção por VIH foi, em 59,0% (n=49), por via sexual (35 heterossexuais e 14 homens que têm sexo com homens), em 9,6% (n=8), no contexto de uso de drogas injetáveis, e em 31,3% (n=26) a via de aquisição era desconhecida.

Entre as principais comorbilidades, destacam-se a função renal alterada (estadio ≥ 2 da classificação de doença renal crónica da *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* – taxa de filtração glomerular < 90 mL/min/1,73m²)⁹ em dois terços (n=55) dos doentes, seguindo-se a dislipidemia (n=50, 60,2%); a patologia psiquiátrica e a hipertensão arterial estavam presentes em 30,1% (n=25) dos casos. Ainda a merecer destaque 16,9% de doentes

que apresentavam alteração da densidade mineral óssea (9 osteopenia e 5 osteoporose), 12,0% com história pessoal de neoplasia (7 neoplasias definidoras e 3 não definidoras de SIDA) e 9,6% com diabetes *mellitus*.

O tempo mediano total de TARV era de 150 [28-276] meses (Quadro II), com uma mediana de 6 [2-43] meses entre o seu início e a indetetabilidade virológica (viremia VIH1 < 40 cópias/mL; viremia VIH2 < 25 cópias/mL).

Todos os 83 doentes iniciaram estas terapêuticas em *switch*, com uma mediana de 3 [1-10] esquemas anteriores. Porém, 38 tinham história prévia de pelo menos uma mono/biterapia. O tempo total mediano sob mono/biterapias foi de 54 [1-142] meses e de 22 [1-71] meses sob terapêutica atual (Quadro II).

Os 8 doentes em monoterapia (Quadro III) estavam medicados com inibidores da protease (IP) potenciados (7 com darunavir – DRV – e 1 com lopinavir – LPV). Metade era do género masculino e todos tinham infeção por VIH1. A mediana de idade foi de 51,5 [38-76] anos, 75% deles com mais de 50 anos, e o tempo mediano de diagnóstico da infeção por VIH foi de 17 [11-25] anos. O valor mediano de linfócitos T CD4+ ao diagnóstico era de 132 [14-227]/mm³, com valor atual de 522 [300-838]/mm³, e variação mediana no último ano de +35 [-413, +222]/mm³. Cinco doentes tinham diagnóstico de SIDA e 6 foram diagnosticados em estágio avançado. A mediana da viremia ao diagnóstico era de 98.400 [44.000-1.180.000] cópias/mL, com tempo mediano até indetetabilidade após início de TARV de 4 [2-7] meses, estando todos indetetáveis na última avaliação. Seis doentes apresentavam dislipidemia, 5 alteração da função renal, 4 doença psiquiátrica, 3 antecedentes de neoplasia (2 definidoras de SIDA), 2 hipertensão, 1 diabetes mellitus e outro osteopenia. Em 6 casos a mudança foi por simplificação,

QUADRO I – EVOLUÇÃO TEMPORAL DA CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4+

Valor de linfócitos T CD4+ ao diagnóstico (/mm ³)		Nadir de linfócitos T CD4+ (/mm ³)		Último valor de linfócitos T CD4+ (/mm ³)	
Mínimo	2	Mínimo	2	Mínimo	101
Máximo	1007	Máximo	586	Máximo	1369
Mediana	267	Mediana	166	Mediana	625
Média	268,8	Média	169,1	Média	651,5

QUADRO II – TEMPO SOB TERAPÊUTICA ANTIRRETROVÍRICA.

Tempo total sob TARV (em meses)		Tempo total sob mono/biterapias (em meses)		Tempo tal sob mono/biterapia atual (em meses)	
Mínimo	28	Mínimo	1	Mínimo	1
Máximo	276	Máximo	142	Máximo	71
Mediana	150	Mediana	54	Mediana	22
Média	150,6	Média	47,4	Média	24,4

QUADRO III – MONO/BITERAPIAS INSTITUÍDAS.

	N	%
Monoterapias		
Inibidores da protease potenciados (n=8)		
DRV/r	4	4,8
DRV/c	3	3,6
LPV/r	1	1,2
Biterapias		
Inibidores da protease potenciados associados a inibidores nucleós(t)idos da transcriptase reversa (n=34)		
DRV/c + 3TC	23	27,7
ATV/r + 3TC	6	7,2
DRV/r + 3TC	4	4,8
DRV/c + TDF	1	1,2
Inibidores da protease potenciados associados a inibidores da integrase (n=18)		
DRV/c + RAL	7	8,4
DRV/r + RAL	7	8,4
DRV/c + DTG	4	4,8
Inibidores da integrase associados a inibidores nucleós(t)idos da transcriptase reversa (n=11)		
DTG + 3TC	11	13,3
Inibidores da protease potenciados associados a inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (n=7)		
DRV/r + ETR	7	8,4
Inibidores da integrase associados a inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (n=5)		
DTG + RPV	4	4,8
RAL + ETR	1	1,2

Legenda: 3TC – lamivudina; ATV – atazanavir; c – cobicistate; DRV – darunavir; DTG – dolutegravir; ETR – etravirina; LPV – lopinavir; r – ritonavir; RAL – raltegravir; RPV – rilpivirina; TDF – tenofovir disoproxil.

noutro por interações medicamentosas e noutro por questões logísticas. Em 3 doentes houve apenas mudança de potenciador (ritonavir para cobicistate) para simplificação para regime de comprimido único, estando os outros 5 previamente sob terapêutica tripla (3 sob IP potenciado). Estes doentes, em mediana, apresentavam 3 [1-10] terapias anteriores, com tempo total mediano sob TARV de 198 [121-246] meses, de 68 [14-71] meses sob mono/biterapias e, com a TARV atual, de 46 [4-71] meses.

Nos 75 doentes em biterapia, 57 eram do género masculino, correspondendo a 76%, com idade mediana de 52 [31-80] anos, 39 deles com mais de 50 anos. Apresentavam um tempo mediano de diagnóstico da infeção por VIH de 14 [2-26] anos; 26 foram diagnosticados em estágio avançado e 42 com SIDA. Quanto ao valor de linfócitos T CD4+, a mediana ao diagnóstico foi de 278 [2-1007]/mm³, a atual de 662 [101-1369]/mm³, e com variação no último ano de +30 [-429,+457]/mm³.

Trinta e quatro doentes (Quadro III) encontravam-se sob esquema de IP potenciado associado a inibidores nucleósidos/nucleótidos da transcriptase reversa (INTR). A maioria destes (28) estava medicada com darunavir potenciado (DRV/p) associado a lamivudina (3TC) (n=27) ou tenofovir disoproxil fumarato (TDF) (n=1) e, em 6 casos, com atazanavir/ritonavir (ATV/r) e 3TC. Todos tinham infeção por VIH1, ao diagnóstico com mediana de linfócitos T CD4+ de 318,7 [9-690]/mm³, sendo o valor atual de 749 [236-1272]/mm³. A viremia mediana ao diagnóstico era de 72.161 [256-1.750.000] cópias/mL, apresentando todos indetetabilidade na última avaliação, atingida num tempo mediano de 7 [2-18] meses após início de TARV. Entre as comorbilidades, há a destacar 22 casos de dislipidemia, 20 de alteração da função renal, 8 de hipertensão, 7 de doença psiquiátrica e 5 de redução da densidade mineral óssea. A mediana de regimes anteriores nestes doentes foi de 3 [1-7], com mediana

de 143 [52-256] meses de tempo total de TARV, 64 [33-142] meses sob mono/biterapias e 22 [2-50] meses sob TARV atual. Em 14 casos substituiu-se apenas o potenciador (DRV/r + 3TC para DRV/c + 3TC). Em 11 casos, a alteração tinha sido feita de monoterapia com DRV/r (darunavir potenciado com ritonavir) para associação de DRV/p (8 com cobicistate, 3 com ritonavir) e 3TC, para maior robustez do esquema em 10 desses casos e, no outro caso, por falência. Nos 9 doentes anteriormente com terapêuticas triplas, 6 estavam com ATV/r + 2 INTR (e mantiveram esquemas com ATV/r), 2 com a associação DTG + 2 INTR e 1 com DRV/r + TDF/FTC. Desconhecia-se a terapêutica prévia num doente sob DRV/c + TDF.

Por sua vez, 18 doentes estavam sob uma associação de DRV/p com inibidor da integrase (INI) – 14 com raltegravir (RAL) e 4 com dolutegravir (DTG), onde se englobavam os 3 doentes com infeção por VIH2. Neste grupo, os esquemas prévios eram demasiadamente diversos para serem caracterizados. A mediana de linfócitos T CD4+ ao diagnóstico era de 85 [2-580]/mm³, com mediana atual de 550 [219-1369]/mm³. Ao momento do diagnóstico, os valores medianos de viremia eram de 238.760 [249-1.977.967] cópias/mL, com tempo até indetetabilidade após início de TARV de 4 [2-43] meses. Na última avaliação, 16 doentes encontravam-se indetetáveis, 1 apresentava *blip* confirmado (118 cópias/mL) e 1 tinha viremia de 1424 cópias/mL. Entre as comorbilidades, destacam-se a alteração da função renal (n=12), a dislipidemia (n=9) e a patologia psiquiátrica (n=7). Estes doentes, em mediana, apresentavam 3 [1-8] terapias anteriores, 165 [59-276] meses de tempo total de TARV, 30 [9-140] meses em mono/biterapias e 22 [5-60] meses sob TARV atual. Foi neste grupo que se verificaram mais alterações por falência terapêutica, correspondendo a 6 casos.

As terapêuticas de associação de INI com inibidores da transcriptase reversa foram instituídas em 16 doentes, 11 com nucleósidos e 5 com não nucleósidos (Quadro III). O primeiro grupo era constituído exclusivamente pelo regime de associação de DTG com 3TC. Nestes, o valor mediano de linfócitos T CD4+ era de 286 [12-1007]/mm³ ao diagnóstico e atual de 685 [399-919]/mm³. A mediana da viremia ao diagnóstico era de 188.825 [1810-3.306.115] cópias/mL, estando todos indetetáveis na última avaliação e tendo um tempo até indetetabilidade após início de TARV de 5 [2-11] meses, em mediana. Destacam-se 8 doentes com dislipidemia e 7 com hipertensão. Estes 11 doentes, em mediana, estiveram sob 3 [2-4] terapias anteriores, com tempo mediano total sob TARV de 108 [33-262] meses, 4 [1-71] meses sob mono/biterapias e 4 [1-10] meses sob TARV atual. A maioria destes doentes (n=6) transitou do esquema DTG + ABC/3TC, com efeitos adversos a justificarem 8 das alterações terapêuticas e a simplificação a motivar as restantes 3.

No grupo dos 5 doentes com associação de INI com INNTR, 80% estavam sob DTG com rilpivirina (RPV). Neste grupo, o valor mediano de linfócitos T CD4+ ao diagnóstico era de 105,5

[62-473]/mm³ e o atual de 384 [101-934]/mm³. A viremia mediana ao diagnóstico foi de 995.607 [190.630-2.520.143] cópias/mL e a indetetabilidade ocorreu, após início de TARV, em 9 [9-15] meses. Três estavam indetetáveis, sendo de referir 1 doente com *blip* confirmado (viremia 41 cópias/mL) e outro com viremia de 50.051 cópias/mL. Todos exibiam alteração da função renal. A mediana de terapias anteriores era de 3 [1-5], com 108 [31-190] meses de tempo total sob TARV, 26 [13-54] meses sob mono/biterapias e 24 [6-28] meses sob TARV atual. Quatro das alterações para estes esquemas deveram-se a efeitos adversos, em 3 dos casos alterações da função renal em doentes com esquema contendo TDF.

Por último, de referir 7 doentes com esquema de IP potenciado em associação a inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (INNTR) – DRV/r associado a etravirina (ETR), 4 deles com esquema prévio de DRV/r + 2 INTR. Estes apresentavam mediana de linfócitos T CD4+ ao diagnóstico de 90,5 [3-546]/mm³ e valor mediano atual de 412 [349-866]/mm³. A mediana da viremia ao diagnóstico foi de 121.734 [70-4.430.000] cópias/mL, com tempo mediano de 14 [5-43] meses até indetetabilidade após iniciada TARV (e todos se encontravam indetetáveis na altura do estudo). A dislipidemia representava a comorbilidade mais frequente, em 3 doentes. Estes 7 doentes, em mediana, apresentavam 3 [1-6] terapias anteriores, 86 [70-196] meses de tempo total sob TARV, 49 [17-61] meses sob mono/biterapias e 48 [3-61] meses sob TARV atual. Nos casos em que tal foi descrito, houve 2 alterações por simplificação de esquemas com DRV/r + 2 INTR e outras 2 por falência.

Comparando os doentes em monoterapia (8) vs aqueles sob biterapia (75), observa-se que 50% e 24% eram do género feminino, respetivamente, com maior representação do género masculino em todos os tipos de biterapia. Quanto à idade mediana dos doentes, não se verificou uma variação relevante consoante a terapêutica instituída. Os valores medianos de linfócitos T CD4+ eram superiores nos doentes atualmente em biterapia, quer ao diagnóstico (278/mm³ vs 115/mm³), quer na sua última avaliação (682/mm³ vs 522/mm³). Quanto à viremia ao diagnóstico apresentava mediana entre as 72.161 [256-1.750.000] cópias/mL nos doentes sob IP + INTR e as 995.607 [190.630-2.520.143] cópias/mL nos doentes com INI + INNTR. Ressalva-se, no entanto, a grande variabilidade no N dos grupos (5-34), exigindo prudência na valorização das diferenças. Em todos os grupos terapêuticos havia doentes com diagnóstico de SIDA.

Relativamente às razões de *switch* para estas terapêuticas (Gráfico I), em 36 (43,3%) casos foi por simplificação e/ou prevenção de toxicidade, em 21 por efeitos adversos/toxicidade, em 11 por maior robustez do novo esquema, e em 9 casos o motivo foi a falência terapêutica (7 com resistência documentada). De referir ainda um caso de interação medicamentosa (inibidores da bomba de prótons com ATV, com *switch* de ATV/r + 3TC/AZT para DRV/r) e outro para facilitar

cedência mais prolongada de medicação (alteração de terapêutica tripla para LPV/r). Em 4 doentes não era evidente a razão para alteração da TARV, pois provinham de outros hospitais já sob o esquema em questão (2 com DRV/p associado a INTR, um associado a INNTR e outro a INI).

Quanto às alterações devido a simplificação e/ou prevenção de toxicidades, em 17 dos 36 casos houve apenas alteração do potenciador ritonavir para cobicistate, numa estratégia de redução do número de comprimidos (14 destes casos com DRV/r associado a INI (RAL ou DTG) e em 3 casos monoterapia com DRV/r). Acrescem 10 casos com alteração de terapêuticas triplas com 2 INTR – 7 casos de IP potenciado (6 ATV/r e 1 DRV/r), que ficaram associados apenas a 3TC, bem como 3 esquemas de DTG + ABC/3TC que passaram a DTG/3TC. Em 3 casos, a terapêutica tripla passou a monoterapia com DRV/p. Em 4 situações com esquema de DRV/r em associação com 2

INTR, houve ajuste para DRV/r e DRV/c associados a RAL ou ETR, semelhante ao que ocorreu num esquema com ABC/3TC + AZT. Por último, a registar uma alteração de DRV/r + ETR para DTG/RPV.

No que concerne aos 25,3% de modificações efetuadas por toxicidade dos antirretrovíricos, destacam-se a alteração da função renal em 7 doentes, queixas gastrointestinais em 5 (diarreia em 2, náuseas e vômitos noutra, e em 2 casos não explicitado), alterações ósseas (osteopenia/osteoporose) e dislipidemia, cada uma com 4 casos, e ainda 1 doente com bicitopenia (Gráfico IIa). Dos 7 doentes com toxicidade renal, 4 estavam sob TDF (1 associado a DTG), 1 com DTG, outro com o potenciador ritonavir e outro com o esquema ABC/3TC + NVP. Os esquemas preferidos para *switch* foram INI + INNTR (3 casos), DTG + 3TC (2 casos) e DRV/c + RAL ou DRV/c + 3TC (1 caso cada). As queixas gastrointestinais verificaram-se em 3 doentes sob IP

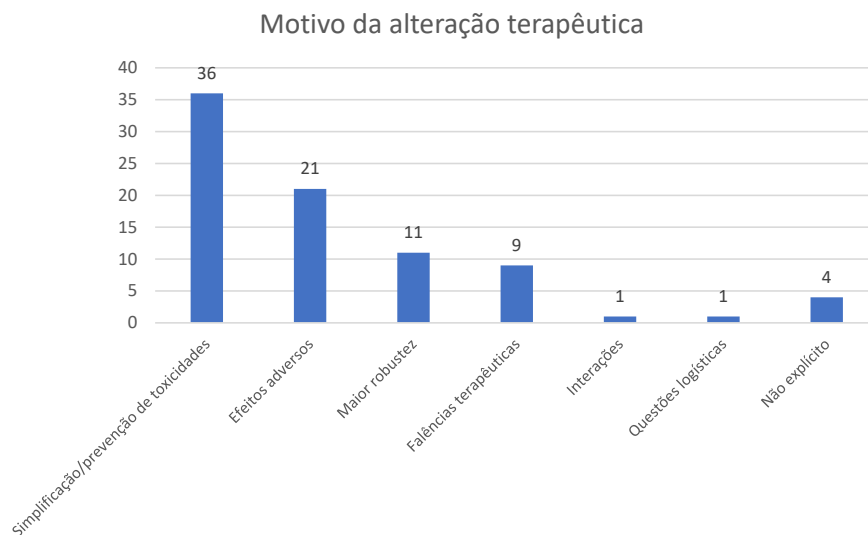
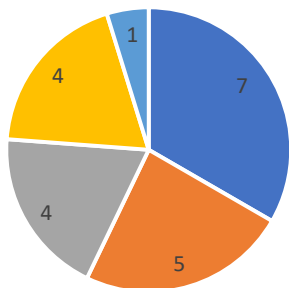
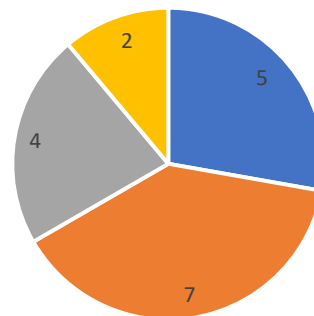


Gráfico I – Motivos da alteração terapêutica.

A



B



■ Renal ■ Gastrointestinal ■ Óssea ■ Metabólica ■ Hematológica ■ Resolução ■ Melhoria ■ Estabilização ■ Agravamento

Gráfico II – Toxicidades que condicionaram alteração terapêutica (a) e sua evolução posterior (b)

potenciados, 1 com esquema com abacavir (ABC) e outro sob tenofovir alafenamida/emtricitabina (TAF/FTC) + RPV. Em 2 doentes a opção foi por DTG/3TC, num por DTG/RPV, noutro houve alteração do potenciador para esquema de DRV/c + 3TC e noutro alterou-se a terapêutica tripla para DRV/r + ETR. Todos os 4 doentes com toxicidade óssea estavam sob TDF (3 casos de associação de 2 INTR com INNTR e, noutro, associação com DRV/r), sendo 2 alteradas para DTG/3TC e 2 para DRV/r + RAL. No que diz respeito à dislipidemia, 3 doentes estavam sob DRV/r e outro com efavirenz (EFV + TDF/FTC), com substituição do potenciador nos primeiros 3 casos (ficando sob DRV/c + 3TC) e alteração do esquema para DRV/c + DTG, no outro. Por último, 1 doente sob DTG + ABC/3TC apresentou toxicidade hematológica, passando para biterapia com DTG/3TC.

Quanto à evolução do impacto do *switch* nos efeitos adversos/toxicidades, avaliada em 18 casos com tempo suficiente de seguimento após alteração, verificou-se resolução em 5 casos (4 de queixas gastrointestinais e 1 de alteração da função renal) e melhoria em 7 (3 de alterações da função renal, 2 de dislipidemia, 1 de alteração da densidade mineral óssea e 1 de queixas gastrointestinais). Houve ainda 4 estabilizações (toxicidade renal, hematológica, óssea e dislipidemia) e agravamento em 2 doentes com toxicidade renal (Gráfico IIb). Nas situações de persistência ou agravamento mantido da função renal, o esquema atual era DTG/3TC, sem toxicidade renal óbvia, atribuindo-se o agravamento a outro motivo que não a TARV.

Nos 11 casos de robustecimento do esquema terapêutico, houve ajuste de monoterapias com DRV/r para associações de DRV/p + 3TC em 10 casos (8 com o potenciador cobicistate); no outro (sob DRV/r + RPV), a RPV foi alterada para ETR.

Nos 9 doentes com *switch* por falência terapêutica, 1 deles, sob DRV/r e ao qual se associou 3TC, não apresentava quaisquer resistências. Noutro, sem teste de resistências efetuado, foi alterado o esquema de EFV + TDF/FTC para DRV/c + RAL. Dos outros 7 salienta-se que 85,7% (n=6) apresentavam resistências implicadas na falência à TARV instituída. Um doente, sob ATV/r + TDF/FTC, apresentava a mutação M184V, bem como outras que conferiam resistência aos INNTR, sendo a terapêutica alterada para DRV/c + RAL. Um doente sob LVP/r + ABC/TDF, com modificação para DRV/r + RAL, apresentava várias mutações de resistência, nomeadamente aos INTR (M184V e a K70R) e aos IP (F53L e a L90M). Outro doente, sob ABC/3TC + ATV/r, tinha a mutação M184I, a conferir resistência a alguns INTR, e a mutação I50L, a conferir resistência ao ATV, tendo-se alterado o esquema para DRV/c + DTG. Num doente sob NVP + ABC/3TC registaram-se 2 mutações a conferir resistência aos INTR (M184V e L74V) e outra conferindo resistência aos INNTR (K103N) – este doente ficou com esquema de DRV/r + RAL. Um doente sob DRV/r + TDF/FTC passou para DRV/r + ETR, após documentação da M184I. Acresce ainda 1 doente, com *switch* de EFV + TDF/FTC para DRV/r + ETR, em que se documentaram as

mutações M184I, K103N e, também, V108I e P225H (resistência de menor grau aos INNTR). Noutro doente, sob DRV/r + ETR, ajustou-se para DRV/r + RAL, apesar de não haver qualquer mutação a conferir resistência aos INNTR ou aos IP (embora com mutações de resistência para outras classes). Um dado importante a realçar é que apenas 1 destes doentes estava sob monoterapia, outro sob biterapia, e os restantes 7 sob terapêutica tripla.

Praticamente todos os doentes (n=79, 95,2%) tinham viremia VIH indetetável na última medição, com apenas 2,4% (2) entre as biterapias com viremia acima de 1000 cópias/mL, sob esquemas de RAL + ETR e DRV/c + DTG. Os outros 2 eram casos de *blips* posteriormente confirmados. A mediana de linfócitos T CD4+ foi de 625 [101-1369]/mm³, com 661,5 [101-1369]/mm³ nas biterapias e de 522 [300-838]/mm³ nas monoterapias. A variação mediana de linfócitos T CD4+ foi de +30,5 [-429,+457]/mm³ no último ano, nos 68 doentes em que foi possível esta avaliação (+30 [-429, +457]/mm³ nas biterapias e +35 [-413, +222]/mm³ nas monoterapias). No total, houve aumento mediano de +93 [4-457]/mm³, em 43 casos, e uma diminuição mediana de -59 [-429,-9]/mm³, em 25 casos, 23 destes sob biterapia.

/ Discussão

Os doentes sob mono ou biterapia avaliados correspondiam a 11,5% do total dos doentes em seguimento, esquemas sempre iniciados em regime de *switch*. Destacamos que todos tinham diagnóstico de infeção por VIH há pelo menos 2 anos, com mediana de tempo de diagnóstico de cerca de 14 anos. Este tempo de seguimento permitiu selecionar os doentes mais cumpridores, minimizando o risco de má adesão e, logo, de falência terapêutica. Iguamente tratava-se de doentes suprimidos a longo prazo, correspondendo ao perfil ideal dos candidatos a estes esquemas.¹⁰ Por outro lado, o longo tempo de seguimento decorrente da eficácia da TARV e consequente aumento da esperança média de vida acarreta dificuldades crescentes na gestão terapêutica (pelas comorbilidades, polifarmácia e eventuais interações medicamentosas).¹¹ Neste contexto, as estratégias de simplificação, e particularmente a biterapia, podem ajudar a atenuar essas dificuldades.

Constatou-se um diagnóstico tardio em cerca de metade dos doentes, contrariamente ao desejável. No entanto, tal não é contraindicação para terapêuticas de simplificação com biterapia,¹² comprovando-se nesta amostra os bons resultados da implementação desta estratégia. Quanto às comorbilidades evidenciadas, merecem destaque a alteração da função renal (66,2% dos casos) e a dislipidemia (60,2% dos casos), quer pela sua prevalência, quer pelas implicações na escolha da TARV, nomeadamente no uso de TDF na presença de alterações da função renal e/ou de alterações da densidade mineral óssea,¹³⁻¹⁵ ou eventualmente de ABC ou IP na presença de doença cardíaca isquémica e dislipidemia.¹²

O facto de estes doentes estarem sob mono/biterapia e sob TARV atual há 54 [1-142] e 22 [1-71] meses de mediana, respetivamente (Quadro II), bem como 94,0% apresentarem viremia VIH indetetável e mediana de linfócitos T CD4+ de 625 [101-1369]/mm³, com variação de +30,5 [-429,+457]/mm³ no último ano, dá-nos alguma segurança quanto à tolerância e eficácia destes esquemas.

Quanto aos regimes de mono/biterapia usados no nosso centro, 8 doentes encontravam-se sob monoterapia, nomeadamente IP potenciado (em 7 deles DRV). Dos estudos previamente efetuados sobre a eficácia da monoterapia vs. terapêutica tripla, verificaram-se menores taxas de supressão virológica na primeira.¹⁶⁻¹⁸ Relativamente ao surgimento de resistências nos doentes em falência sob monoterapia, existem dados discordantes: trabalhos relatando a sua ausência no uso de IP potenciados,^{16,17} por contraponto com autores que descrevem resistências aos INI, nomeadamente com o uso de DTG.¹⁹ Com efeito, houve 11 doentes com alteração de monoterapia para terapêutica dupla (todos sob DRV/r + 3TC), em 10 dos casos por maior robustez e apenas num doente por falência. Porém, todos os 8 doentes sob monoterapia se mantiveram virológicamente suprimidos. Assim, verificou-se alguma relutância, nos doentes suprimidos e com excelente tolerância, em alterar estes esquemas terapêuticos.

Quanto à terapêutica dupla, havia 34 doentes com IP + INTR (33 com 3TC e 1 com TDF). A este propósito, destaca-se a não inferioridade da terapêutica dupla em termos de eficácia, em 4 estudos que compararam esquemas de 2 INTR + 1 IP potenciado vs. terapêutica com 1 INTR (concretamente 3TC) + 1 IP potenciado (LPV/r,¹⁶ ATV/r^{20,21} ou DRV/r²²). Em 2 dos estudos verificou-se mesmo o não surgimento de mutações de resistência.^{20,22} Por outro lado, outro estudo demonstrou que o *switch* para terapêutica dupla com ATV/r + 3TC a partir de terapêutica tripla incluindo TDF levou a uma melhoria da função renal, ainda que à custa de um agravamento do perfil lipídico e de hiperbilirrubinemia.²³

Há várias evidências da não inferioridade da terapêutica dupla com DTG + 3TC vs. terapêutica tripla, tanto em doentes suprimidos,²⁴ como em naïfs.²⁵ Aliás, é já um dos esquemas recomendados nas linhas orientadoras da EACS de 2019 para doentes naïfs.⁸ De forma concordante, verificámos que os 11 doentes sob esta terapêutica estavam suprimidos e com boa tolerância.

Os 45,8% (38) de doentes sob regimes poupadores de análogos nucleósidos, à altura do estudo, representavam um aumento relativamente aos 28 doentes nesses regimes previamente à alteração para a terapêutica atual. Oito desses doentes com regimes poupadores de INTR estavam sob monoterapia, e os restantes 30 sob biterapia. Nestes últimos destacavam-se 18 sob esquema de IP + INI, todos com DRV/p e, na maioria dos casos (n=14, 78%), associado a RAL. Calza et al.²⁶ fizeram um estudo prospetivo observacional em 82 doentes, com *switch* de 2 INTR + IP/r para RAL + DRV/r, motivado por toxicidade/efeitos adversos

(renais, ósseos, gastrointestinais e dislipidemia) e presença de resistência aos análogos nucleót(s)idos. Às 48 semanas verificou-se que 92,7% dos doentes se mantinham suprimidos, com boa tolerância e melhoria das toxicidades renal/óssea e dislipidemia.

No nosso centro havia ainda 7 doentes com esquemas de IP potenciado associados a INNTR, todos sob DRV/r + ETR. Há descritos 21 casos de doentes experimentados (média de 9 TARV prévias), suprimidos, que iniciaram este esquema por necessidade de regimes poupadores de INTR, toxicidade ou simplificação, com a quase totalidade (20) a manter a supressão virológica, sem deterioração imunológica significativa.²⁷

Por último, de referir 5 doentes sob terapêutica com INI e INNTR, 1 sob RAL + ETR e os restantes com DTG + RPV. Revuelta-Herrero et al.,²⁸ num estudo observacional prospetivo com 35 doentes experimentados para avaliar a eficácia, segurança e custos associados à simplificação para este último regime, demonstraram, à semana 48, supressão virológica em 91,4% dos doentes (tal como na *baseline*). Houve apenas 2 descontinuações (por intolerância e por interação medicamentosa). Apesar da ausência de melhorias no perfil renal, lipídico ou hepático, a adesão à TARV aumentou de 65,6% para 93,8%.

A principal razão de *switch* verificada nos nossos doentes foi a simplificação e/ou prevenção de toxicidades em praticamente metade dos casos, seguida da alteração por efeitos adversos/toxicidades, em 25,3%, o que corrobora o verificado no estudo SWITCHART.²⁹ De igual modo, já fora previamente demonstrado que a redução no número de comprimidos e/ou do número de tomas diárias leva a melhoria da adesão, sendo relevante para o sucesso do tratamento.⁵

Entre os efeitos adversos motivadores da alteração (Gráfico IIa), destacam-se as alterações da função renal em 7 casos. Todos estes doentes estavam com esquemas potencialmente causadores de toxicidade renal¹², como sejam 4 sob TDF (1 deles em associação a DTG), outro com esquema que incluía DTG e outro incluindo ritonavir. De referir ainda 1 doente sob NVP + ABC/3TC com alteração da função renal (embora a associação ABC/3TC não seja tida como nefrotóxica, é desaconselhado o seu uso em doentes com *clearance* de creatinina <50 mL/min).³⁰ Em todos os doentes com efeitos gastrointestinais parecia haver relação com os esquemas terapêuticos, na medida em que 3 estavam com IP potenciado e outro sob ABC, com toxicidade gastrointestinal descrita, e ainda outro sob RPV + TAF/FTC, sendo a diarreia um efeito adverso menos comum da RPV. Mais uma vez, o TDF condicionou alteração terapêutica nos 4 doentes com toxicidade óssea, com comprovada relação estabelecida.¹² Nos 4 doentes com aparecimento ou agravamento da dislipidemia, 3 estavam com IP potenciados (DRV/r) e outro sob EFV, ambos com associação descrita a alterações lipídicas.¹² Por último, o doente que apresentou bicitopenia estava sob DTG + ABC/3TC, estando a linfopenia descrita como possível efeito adverso para a associação ABC/3TC.³⁰

Em dois terços dos 18 casos com alteração terapêutica condicionada pelos efeitos adversos, houve resolução e/ou melhoria, o que parece demonstrar uma associação causa-efeito. Isto ocorreu nos 5 doentes com queixas gastrointestinais, em 4 dos que apresentavam alterações da função renal, em metade (n=2) daqueles em que surgiu/houve agravamento da dislipidemia e num caso com alterações da densidade mineral óssea.

No entanto, parece-nos importante realçar os 6 casos com mediana de diagnóstico de infeção por VIH de 11,7 [8-17] anos em que o *switch* não levou a melhoria, embora em 4 deles se tenha verificado estabilização. Os 3 doentes com alterações renais eram todos hipertensos e dislipidémicos, tendo o mais velho 67 anos. Este doente, contrariamente aos outros 2, que mantiveram agravamento, apresentou estabilização da função renal. O doente com alterações hematológicas, estabilizadas 6 meses após *switch*, era um homem de 76 anos, tendo sido diagnosticado com infeção por VIH1 14 anos antes, em estágio de SIDA. A mulher de 67 anos com alterações da densidade mineral óssea, com estabilização após *switch*, tinha diagnóstico de infeção por VIH1 há 11 anos, na altura com contagem de linfócitos T CD4+ de 10/mm³. Quanto à doente com agravamento da hipercolesterolemia, estabilizada após alteração terapêutica, tinha sido diagnosticada com infeção por VIH1 há também 11 anos e estava sob estatina. Assim, verifica-se que nestes 6 doentes as toxicidades eram de causa multifatorial e não apenas secundárias à TARV instituída, provável razão da ausência de melhoria após *switch*.

Em 9 doentes houve necessidade de alteração da terapêutica devido a falência, 7 com documentação de resistências (apenas 1 estava sob monoterapia, não tendo apresentado surgimento de resistências). Esta é a situação em que a alteração do regime terapêutico se torna mais desafiante, sobretudo se documentadas resistências, pela menor panóplia de opções eficazes.³¹

Quanto ao tempo sob TARV, destacamos medianas de tempo total tão díspares como 86 [70-196] meses nos doentes sob IP + INNTR e 198 [121-246] meses naqueles sob IP potenciado, o que poderá ter relação com a duração conhecida da infeção por VIH, com mediana superior (17 anos) no grupo das monoterapias. Por sua vez, o tempo sob mono/biterapias e sob a terapêutica atual foi também superior nas monoterapias (67,5 vs. 50 meses e 45,5 vs. 21 meses, respetivamente). Mais interessante é comparar a variação mediana de linfócitos T CD4+ no último ano consoante os diferentes regimes. Verificaram-se variações positivas em todos os grupos (+20 até +101/mm³), a mais elevada registada nos doentes sob IP + INNTR, sem aparente diferença entre biterapias (+30/mm³) e monoterapias (+35/mm³).

Quanto aos motivos de alteração, a simplificação predominou (superior nas monoterapias, 75% vs. 40%), seguindo-se a toxicidade, em 28%, nas biterapias. Verificou-se predominância da alteração por toxicidade para esquemas de INI + INNTR (80%) e INI + INTR (72,7%). Nos restantes grupos, houve maior dispersão quanto ao motivo de alteração, destacando-se a simplificação (50%) e a robustez (29,4%) no grupo de IP + INTR, esta última explicada pela alteração de DRV/p para a associação DRV/p + 3TC. Embora sem destaque dentro do grupo, dois terços do total das alterações por falência, correspondendo a 6 casos, encontram-se naqueles atualmente sob IP + INI, o que se pode explicar por serem esquemas terapêuticos com fármacos mais recentes (logo menor tempo de uso), com elevada barreira genética em geral, destacando-se alguns IP e o DTG, levando a menos ocorrência de resistências e,³²⁻³⁴ como tal, biterapias de escolha para doentes experimentados com falência aos esquemas prévios, sobretudo na presença de mutações de resistência.

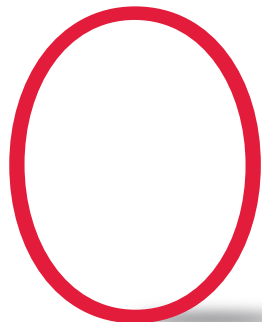
/ Referências

1. Negro E, Back D, Blanco JR, Blanco J, Erlandson KM, Garolera M, et al. Aging in HIV-infected subjects: A new scenario and a new view. *BioMed Research Int.* 2017;2017:1-9.
2. Allavena C, Hanf M, Rey D, Duvivier C, Banisadr F, Poizot-Martin I, et al. Antiretroviral exposure and comorbidities in an aging HIV-infected population: The challenge of geriatric patients. *PLoS One.* 2018;13:1-11.
3. National VIH Curriculum [Internet]. Switching or Simplifying Antiretroviral Therapy Overview. [cited 2020 Oct 16]. Available from: <https://www.hiv.uw.edu/custom/antiretroviral-therapy/switching-antiretroviral-therapy>.
4. Marcus JL, Chao CR, Leyden WA, Xu L, Quesenberry CP, Klein DB, et al. Narrowing the gap in life expectancy between HIV-infected and HIV-uninfected individuals with access to care. *JAIDS Journal of Acq Imm Def Syn.* 2016;73:39-46.
5. Nachega JB, Parienti J-J, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE, et al. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Inf Dis.* 2014;58:1297-307.
6. Guaraldi G, Falutz J, Mussi C, Silva A, editors. *Managing the older adult patient with HIV.* Switzerland: Springer International Publishing; 2016.
7. Nozza S, Malagoli A, Maia L, Calcagno A, Focà E, Socio GD, et al. Antiretroviral therapy in geriatric HIV patients: the GEPPCO cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(10):2879-2866.
8. European AIDS Clinical Society. Guidelines 10.0 [e-book]. EACS Society; 2019 [cited 2020 Oct 16]. Available from: https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter., Suppl.* 2013;3:1-150.
10. Soriano V, Fernandez-Montero JV, Benitez-Gutierrez L, Mendoza C, Arias A, Barreiro P, et al. Dual antiretroviral therapy for HIV infection, *Exp Op on Drug Safety.* 2017;16(8):923-932.
11. Guaraldi G, Palella FJ Jr. Clinical implications of aging with HIV infection: perspectives and the future medical care agenda. *AIDS.* 2017;31:5129-35.
12. European AIDS Clinical Society. Guidelines 10.1 [e-book]. EACS Society; 2020 [cited 2020 Oct 16]. Available from: https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1_5.pdf.

13. Quesada P, Esteban L, García J, Sánchez R, García T, Alonso-Vega G, et al. Incidence and risk factors for tenofovir-associated renal toxicity in HIV-infected patients. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(5):865-72.
14. Woodward C, Hall A, Williams I, Madge S, Copas A, Nair D, et al. Tenofovir-associated renal and bone toxicity. *HIV Medicine*. 2009;10:482-487.
15. Casado JL. Renal and bone toxicity with the use of tenofovir: understanding at the end. *AIDS Reviews*. 2016;18(2):59-68.
16. Arribas JR, Girard PM, Landman R, Pich J, Mallolas J, Martínez Rebollar M, et al. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(7):785-92.
17. Paton NI, Stohr W, Arenas-Pinto A, Fisher M, Williams I, Johnson M, et al. Protease inhibitor monotherapy for long-term management of HIV infection: a randomised, controlled, open-label, noninferiority trial. *Lancet HIV*. 2015;2:e417-26.
18. Girard P, Antinori A, Arribas J, Ripamont D, Bicer C, Netzle-Sveine B, et al. Week 96 efficacy and safety of darunavir/ritonavir monotherapy vs. darunavir/ritonavir with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in the PROTEA trial. *HIV Med*. 2017;18(1):5-12.
19. Hocqueloux L, Raffi F, Prazuck T, Bernard L, Sunder S, Esnault JL, et al. Dolutegravir monotherapy versus dolutegravir/abacavir/lamivudine for virologically suppressed people living with chronic human immunodeficiency virus infection: the randomized noninferiority monotherapy of TiviCAY Trial. *Clin Infect Dis*. 2019;69(9):1498-1505.
20. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suárez-Lozano I, Riera M, et al. Simplification to dual therapy (atazanavir/ritonavir+lamivudine) versus standard triple therapy [atazanavir/ritonavir+two nucleos(t)ides] in virologically stable patients on antiretroviral therapy: 96 week results from an open-label, non-inferiority, randomized clinical trial (SALT study). *J Antimicrob Chemother*. 2016;72(1):246-53.
21. Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Quiros Roldan E, Latini A, D'Ettorre G, Antinori A, et al. Treatment simplification to atazanavir/ritonavir+lamivudine versus maintenance of atazanavir/ritonavir+ two NRTIs in virologically suppressed HIV-1-infected patients: 48 week results from a randomized trial (ATLAS-M). *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(4):1163-71.
22. Pulido F, Ribera E, Lagarde M, Perez-Valero I, Palacios R, Iribarren JA, et al. Dual therapy with darunavir and ritonavir plus lamivudine vs triple therapy with darunavir and ritonavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine or abacavir and lamivudine for maintenance of human immunodeficiency virus Type 1 viral suppression: randomized, open-label, noninferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 trial. *Clin Infect Dis*. 2017;65(12):2112-2118.
23. Fabbiani M, Gagliardini R, Ciccarelli N, Quiros Roldan E, Latini A, d'Ettorre G, et al. Atazanavir/ritonavir with lamivudine as maintenance therapy in virologically suppressed HIV-infected patients: 96 week outcomes of a randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:1955-1964.
24. Taiwo B, Marconi VC, Berzins B, Moser CB, Nyaku AN, Fichtenbaum CJ, et al. Dolutegravir plus lamivudine maintains human immunodeficiency virus-1 suppression through week 48 in a pilot randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2018;66(11):1794-1797.
25. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet*. 2019;393(10167):143-155.
26. Calza L, Danese I, Magistrelli E, Colangeli V, Manfredi R, Bon I, et al. Dual raltegravir-darunavir/ritonavir combination in virologically suppressed HIV-1-infected patients on antiretroviral therapy including a ritonavir-boosted protease inhibitor plus two nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors. *HIV Clinical Trials*. 2016;17(1):38-47.
27. Tyrer M, Swaden L, Marshall N, Johnson M. Switching to dual therapy with darunavir/ritonavir and etravirine: a simplification strategy. *J Int AIDS Soc*. 2010;13:51.
28. Revuelta-Herrero JL, Chamorro-De-Vega E, Rodríguez-González CG, Alonso R, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Sáez M. Effectiveness, safety, and costs of a treatment switch to dolutegravir plus rilpivirine dual therapy in treatment-experienced HIV patients. *Annals of Pharmacotherapy*. 2017;52(1):11-8.
29. Carrero-Gras A, Antela A, Muñoz-Rodríguez J, Díaz-Menéndez M, Viciano P, Torrella-Domingo A, et al. Nuke-sparing regimens as a main simplification strategy and high level of toxicity resolution after antiretroviral switch: the SWITCHART study. *J Int AIDS Soc*. 2014;17:19819.
30. Kivexa, INN-abacavir-lamivudine [resumo das características do medicamento]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kivexa-epar-product-information_pt.pdf.
31. Pandit NS, Chastain DB, Pallotta AM, Badowski ME, Huesgen EC, Michienzi SM. Simplifying ARV therapy in the setting of resistance. *Curr Infect Dis Rep*. 2019;21(10):38.
32. Blanco JL, Whitlock G, Milinkovic A, Moyle G. *Expert Opin. Pharmacother*. 2015;16(9):1313-1324.
33. Messiaen P, Wensing AM, Fun A, Nijhuis M, Brusselsaers N, Vandekerckhove L. Clinical use of HIV integrase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(1):e52562.
34. Wensing AM, van Maarseveen N, Nijhuis M. Fifteen years of HIV protease inhibitors: raising the barrier to resistance. *Antiviral Research*. 2010;85:59-74.



BIKTARVY[▼]
bictegravir 50mg/emtricitabina 200mg/
tenofovir alafenamida 25mg comprimidos



CASOS

DE EMERGÊNCIA DE
RESISTÊNCIA COM BIKTARVY^{®▼}

INCLUINDO RESISTÊNCIAS AOS INSTI E INTR

em ensaios clínicos em doentes com VIH-1 *naïve* e com supressão virológica^{1,4}



Fala por si.

CONFIANÇA na **EFICÁCIA** de **BIKTARVY**^{®▼1,2}

BIKTARVY^{®▼} é indicado para o tratamento de adultos infetados com o vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1) sem evidência atual ou passada de resistência viral à classe dos inibidores da integrase, à emtricitabina ou ao tenofovir.

A eficácia e a segurança de BIKTARVY^{®▼} foi avaliada em 4 estudos de Fase 3, aleatorizados: 2 em dupla ocultação, em doentes adultos *naïve*, dados às 144 semanas (Estudo 1489 [BIKTARVY^{®▼} vs ABC/3TC/DTG, n=629] e o estudo 1490 [BIKTARVY^{®▼} vs DTG + FTC/TAF, n=645]) e 2 estudos em doentes adultos virológicamente suprimidos, dados às 48 semanas (Estudo 1844 [em dupla ocultação, doentes em tratamento prévio com DTG + ABC/3TC ou ABC/3TC/DTG que mudaram para BIKTARVY^{®▼}, n=563] e o estudo 1878 [aberto, doentes em tratamento prévio com ABC/3TC ou FTC/TDF mais atazanavir ou darunavir (potenciado com cobicistate ou ritonavir) que mudaram para BIKTARVY^{®▼}, n=577]). O *endpoint* primário dos estudos 1489 e 1490 foi ARN VIH-1 < 50 cópias/ml às 48 semanas e o *endpoint* primário dos estudos 1844 e 1878 foi ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml às 48 semanas.^{3,4} Eficácia definida como carga vírica <50 cópias/ml.

INSTI - Inibidores da Integrase; **INTR** - Inibidores nucleos(t)ídeos da transcriptase reversa.

Referências: 1. Workowski et al. Four-Year Outcomes of B/F/TAF in Treatment-Naïve Adults, Presented at Virtual CROI 2021, March 6–10, 2021; 2. RCM BIKTARVY^{®▼} (BIC/FTC/TAF) maio 2021. Disponível em www.ema.europa.eu; 3. Daar ES, et al. Lancet HIV 2018, 5 : e347-e356; 4. Molina JM, et al. Lancet HIV. 2018 ; 5 : e357-e365.

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. Peça-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:** Biktary 50 mg/200 mg/25 mg comprimidos revestidos por película. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Cada comprimido revestido por película contém bictegravir sódico equivalente a 50 mg de bictegravir, 200 mg de emtricitabina (FTC) e tenofovir alafenamida fumurato (TAF) equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida. Para informação sobre excipientes, consultar o RCM completo. **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS:** tratamento de adultos infetados com o VIH-1 sem evidência atual ou passada de resistência viral à classe dos inibidores da integrase, à emtricitabina ou ao tenofovir. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** Um comprimido tomado uma vez por dia, por via oral, com ou sem alimentos. Os comprimidos não devem ser mastigados, esmagados ou divididos. Não é necessário um ajuste posológico de Biktary em doentes idosos, em doentes com uma depuração da creatinina (ClCr) estimada ≥ 30 ml/min ou em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Não é necessário um ajuste posológico em doentes adultos com doença renal terminal (ClCr estimada < 15 ml/minuto) sujeitos a hemodiálise crónica. No entanto, de uma forma geral Biktary deve ser evitado e apenas utilizado nestes doentes, caso se considere que os potenciais benefícios superam os potenciais riscos. Deve-se evitar iniciar-se Biktary em doentes com uma ClCr estimada ≥ 15 ml/min e < 30 ml/min, ou < 15 ml/min que não estejam sujeitos a hemodiálise crónica. A utilização de Biktary não é recomendada em doentes com compromisso hepático grave. A segurança e eficácia de Biktary em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes. Coadministração com rifamicina e hipericão. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO:** O risco de transmissão sexual não pode ser excluído. Existem dados limitados sobre a segurança e eficácia de Biktary em doentes coinfectados pelo VIH-1 e vírus da hepatite C. O TAF é ativo contra o vírus da hepatite B (VHB). A descontinuação do tratamento com Biktary em doentes coinfectados pelo VIH e VHB pode estar associada a exacerbações agudas graves de hepatite. A segurança e a eficácia de Biktary em doentes com doenças hepáticas significativas subjacentes não foram estabelecidas. 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. Foi notificada a ocorrência de doenças autoimunes (como a doença de Graves e a hepatite autoimune). Os doentes em tratamento com Biktary 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 Biktary. Recomenda-se avaliação da função renal em todos os doentes antes ou aquando do início do tratamento, bem como a sua monitorização durante o tratamento, conforme clinicamente adequado. Doentes que desenvolvam uma diminuição clinicamente significativa da função renal ou evidências de tubulopatia renal proximal, deve considerar-se a descontinuação de Biktary. As implicações do aumento da exposição à emtricitabina em doentes adultos com doença renal terminal (ClCr estimada < 15 ml/minuto) sujeitos a hemodiálise crónica tratados com Biktary permanecem desconhecidas. Biktary não deve ser coadministrado simultaneamente com antiácidos contendo magnésio/alumínio ou suplementos de ferro em jejum. Biktary deve ser administrado, pelo menos, 2 horas antes ou com alimentos 2 horas depois de antiácidos contendo magnésio e/ou alumínio. Biktary deve ser administrado, pelo menos, 2 horas antes de suplementos de ferro ou tomado juntamente com alimentos. Biktary contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio". **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO:** O bictegravir é um substrato do CYP3A, da UGT1A1 e da gp-P e da BCRP. Biktary não é inibidor ou indutor do CYP *in vivo*. Biktary pode ser coadministrado com substratos do OCT2 e do MATE1. A coadministração de FTC com medicamentos que são eliminados por secreção tubular ativa pode aumentar as concentrações da FTC e/ou do medicamento coadministrado. Os medicamentos que diminuem a função renal podem aumentar as concentrações da FTC. O tenofovir alafenamida é transportado pela gp-P e pela BCRP. O tenofovir alafenamida não é um inibidor ou indutor do CYP3A *in vivo*. Biktary não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos contendo tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, lamivudina ou adfovir dipivoxil utilizados para o tratamento da infeção pelo VHB. Não se recomenda a coadministração de alguns medicamentos com Biktary: atazanavir, carbamazepina, cidofovir (via IV ou oral), oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifapentina ou sucralfato. Biktary não deve ser coadministrado com outros medicamentos antirretrovíricos. Recomenda-se precaução quando bictegravir é associado com medicamentos conhecidos por inibirem a gp-P e/ou a BCRP (p. ex., macrólidos, cidofovir, verapamil, dronedrona, glecaprevir/pibrentasvir). **EFETOS INDESEJÁVEIS:** **BA** frequentes: depressão, sonhos anormais, cefaleias, tonturas, diarreia, náuseas e fadiga; **RA** pouco frequentes: anemia, ideação suicida, tentativa de suicídio (particularmente em doentes com história preexistente de depressão ou doença psiquiátrica), ansiedade, perturbações do sono, vômitos, dor abdominal, dispepsia, flatulência, hiperbilirrubinemia, angioedema, erupção cutânea, prurido, urticária e artralgia; **RA** raros: síndrome de Stevens-Johnson. Foi demonstrado que o bictegravir aumenta a creatinina sérica devido à inibição da secreção tubular da creatinina, no entanto, estas alterações não são consideradas como sendo clinicamente relevantes, uma vez que não refletem uma alteração da taxa de filtração glomerular. O perfil de segurança de Biktary em doentes adultos coinfectados pelo VIH/VHB foi semelhante ao de doentes com monoinfeção pelo VIH-1. Para mais informação, consultar o RCM completo disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/biktary>. Data de aprovação do RCM: maio 2021

▼ 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 Biktary devem ser notificadas à Gilead Sciences, Lda., via e-mail para portugal.safety@gilead.com ou telefone para +351217928790 e/ou ao INFARMED, LP., através do sistema nacional de notificação, via e-mail para farmacovigilancia@infarmed.pt ou telefone para +351217987373.

PARA MAIS INFORMAÇÕES DEVERÁ CONTACTAR O TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO. MEDICAMENTO DE RECEITA MÉDICA RESTRITA. DE UTILIZAÇÃO RESERVADA A CERTOS MEIOS ESPECIALIZADOS. MEDICAMENTO COM AVALIAÇÃO PRÉVIA CONCLUÍDA AO ABRIGO DO ART.º 25º DO DECRETO-LEI Nº 97/2015 DE 1 DE JUNHO PARA A APRESENTAÇÃO DE 30 COMPRIMIDOS EM FRASCO.



Gilead Sciences, Lda, Atrium Saldanha, Praça Duque de Saldanha nº 1 – 8º A e B, 1050-094 Lisboa - Portugal. Tel.: 21 792 87 90 | Fax: 21 792 87 99 – N.º de contribuinte: 503 604 704. Informação Médica através do nº verde 800 207 489 ou departamento.medico@gilead.com. Poderá comunicar informação de segurança, incluindo acontecimentos adversos a medicamentos ou situações especiais (ex. gravidez, má utilização, erros de medicação, utilização fora das indicações aprovadas, falta de efeito/eficácia) à Gilead Sciences por telefone, fax ou correio eletrónico para portugal.safety@gilead.com e/ou ao INFARMED através de <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submitsoorarn>. Data de preparação: julho 2021 | FT-BVY-0104

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

Infeção por Bactérias Produtoras de β -Lactamases de Espectro Estendido em Pacientes com Colecistite Aguda Submetidos a Cirurgia

Infection by Extended-Spectrum Beta-lactamase producing Bacteria in Patients with Acute Cholecystitis Treated with Surgery

/ João Carvas¹ / Ana Rodrigues¹
/ Júlia Granda¹ / Diego Perez¹
/ Madalena Alves² / Cristina Nunes³
/ Pelicano Borges¹

¹ Serviço de Cirurgia Geral, Unidade Local de Saúde do Nordeste, Bragança, Portugal

² Serviço de Patologia Clínica, Unidade Local de Saúde do Nordeste, Bragança, Portugal

³ GCL-PPCIRA, Unidade Local de Saúde do Nordeste, Bragança, Portugal

Correspondência:

João Miguel Carvas, MD, PhD
Hospital de Bragança, Unidade Local de Saúde do Nordeste.
Serviço de Cirurgia Geral
5300 Bragança, Portugal
Email: joao.carvas@ulnse.min-saude.pt

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em
20/09/2020

Artigo aceite para publicação em
23/03/2021

/ Resumo

Introdução: A colecistite aguda (CA) pode levar a infeções retrógradas da via biliar. O seu tratamento é primariamente cirúrgico, mas o uso inicial de antibióticos é recomendado para todos os graus de gravidade. O crescente isolamento de estirpes bacterianas resistentes aos antibióticos mais utilizados torna essencial a compreensão do perfil microbiológico nesta patologia.

Métodos: Foram analisados retrospectivamente os processos dos pacientes submetidos a colecistectomia urgente por colecistite aguda no Serviço de Cirurgia Geral do Hospital de Bragança, no período de 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2017.

Resultados: Neste período foram realizadas 259 colecistectomias por colecistite aguda. A maioria dos doentes era do sexo masculino (60%) com uma mediana de idade de 73 anos (variação: 19-98 anos). Quanto a comorbilidades, 21,4% dos pacientes apresentavam *diabetes mellitus* e mais de metade hipertensão arterial. Os valores de Índice de Comorbilidade de *Charlson* mostraram que 45% apresentavam valores iguais ou superiores a quatro. Foram colhidas amostras de líquido biliar em 45,4% dos doentes operados, com isolamentos de microrganismos em 51,7% destes. Foram isoladas vinte estirpes diferentes de bactérias, na sua maioria Gram-negativo (80,3%), nomeadamente *Escherichia coli* (45,5%), *Enterobacter cloacae* (10,6%) e *Klebsiella pneumoniae* (10,6%). Verificou-se o isolamento de bactérias produtoras de ESBL (ESBL+) em quatro doentes (6,6%), apenas um com infeção claramente associada aos cuidados de saúde. Para além destas, isolaram-se seis estirpes com resistências a fluoroquinolonas e a cefalosporinas de 3.ª geração não-ESBL+. A presença de uma estirpe com resistência antibiótica alargada (ESBL+ ou não ESBL) associou-se a um tempo de internamento mais prolongado e a mais complicações no internamento.

Conclusão: Existe uma elevada prevalência de CA na nossa instituição, com uma baixa incidência de isolamentos microbiológicos biliares de bactérias ESBL+. A sua

baixa incidência não suporta a ideia de recomendar a sua cobertura de maneira empírica. Apesar disso, a presença de bactérias resistentes associou-se a tempos de internamento mais longos e mais complicações.

Palavras-chave: ESBL; Colectomia; Microbiologia; Colectite aguda

/ Abstract

Introduction: *Acute cholecystitis can lead to a retrograde infection of the biliary tree. Its treatment is primarily surgical, but early antibiotic therapy is recommended for every degree of severity. Increasingly, bacteria that are resistant to the most common antibiotics, are isolated from these patients making microbiological information in this pathology essential.*

Methods: *The clinical files of patients submitted to urgent cholecystectomy for acute cholecystitis in the General Surgery Department of Bragança Hospital, from 01 January of 2015 to 31 Decembr of 2017, where retrospectively analyzed.*

Results: *In the study period 259 cholecystectomies were performed in patients with acute cholecystitis. The majority of patients were male (60%) with a median age of 73 years old (variation: 19-98 years old). As for comorbidities, 21,4% presented diabetes mellitus and more than half high blood pressure. The Charlson Comorbidities Index was high, with more than 45% of patients presenting values greater than 4. Biliary samples were collected in 45,4% of operated patients. Of these 51,7% presented positive microbial isolation. Twenty-four different strains of bacteria were isolated, the majority of which Gram-negative (80,3%), namely *Escherichia coli* (45,5%) and *Enterobacter cloacae* (10,6%) and *Klebsiella pneumoniae* (10,6%). In four patients (6,6%), there was a positive isolation of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL+) producing bacteria, and in only one of these a healthcare associated infection was clearly present. Additionally, six strains of resistant bacteria were isolated, namely to fluoroquinolones and 3rd generation cephalosporins (non-ESBL+). The presence of a strain with increased antibiotic resistance (ESBL+ or non-ESBL+) was associated to a prolonged in-hospital time or to complication in the postoperative period.*

Conclusion: *The is a high prevalence of acute cholecystitis in our institution, with a low incidence of microbiological isolates of ESBL+ bacterial strains. This low incidence does not allow for the recommendation of empiric coverage of these bacteria for all patients. Nonetheless, the presence of resistant bacteria strains was associated with increased in-hospital time and postoperative complications.*

Keywords: ESBL; Cholecistectomy; Microbiology; Acute cholecystitis

/ Introdução

A colecistite aguda (CA) afeta 2-4% da população ao longo da sua vida. A vesícula inflamada é mais suscetível à infecção bacteriana e representa uma das causas mais frequentes de infecção intra-abdominal. O tratamento eficaz de uma CA complicada implica o controlo do foco infeccioso e terapêutica antimicrobiana. O tratamento insuficiente ou inadequado *ab initio* representa um dos principais fatores de mau prognóstico dos doentes com infecções graves^[1].

Nas últimas décadas assistimos à emergência de estirpes bacterianas resistentes aos antibióticos mais utilizados, nomeadamente bactérias da família das *Enterobacteriaceae*, uma família heterogênea de bacilos Gram-negativo muito prevalentes nas infecções intra-abdominais adquiridas na comunidade. Em especial, a resistência relacionada com a produção de β -lactamases de espectro alargado (ESBL) e carbapenemases (KPC) têm-se mostrado as mais preocupantes^[2]. A escolha de um antibiótico deve basear-se no conhecimento dos perfis de sensibilidade locais, nomeadamente na prevalência de isolados ESBL+ e KPC+ em amostras intra-abdominais. É assim importante conhecer esta informação ao nível local, para uma escolha racional dos antibióticos^[3]. Em doentes com CA a literatura mostra taxas de isolamentos bacterianos em amostras de líquido biliar em 41-63% dos doentes^[4]. Apesar disso, os estudos que caracterizam a flora microbiológica da bile destes pacientes são escassos, muitos deles remontando ao século passado^[5, 6, 7].

O objetivo deste estudo é o de caracterizar os isolados microbiológicos em doentes submetidos a colecistectomia urgente/emergente e com o diagnóstico de colecistite aguda, num serviço de Cirurgia Geral de um hospital periférico.

/ Métodos

Trata-se de um estudo observacional, unicêntrico, retrospectivo. Os dados foram recolhidos através da análise dos processos informáticos dos doentes. Foram analisados os processos clínicos de todos os pacientes submetidos a uma colecistectomia urgente por colecistite aguda, num Serviço de Cirurgia Geral de um hospital terciário, desde 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2017.

Os dados recolhidos incluíram: dados demográficos e clínicos, como sexo e idade, comorbilidades, tipo de infecção (adquirida na comunidade ou associada a cuidados de saúde); e dados microbiológicos, como a identificação de agentes na bile recolhida intraoperatoriamente e suscetibilidades antibióticas (testes de sensibilidade antibiótica). A análise de comorbilidades envolveu a determinação de um índice de mortalidade, o Índice de Comorbilidade de *Charlson* (CCI), que se relaciona com a mortalidade aos 10 anos de um determinado paciente à admissão^[8]. Na nossa instituição a colheita de líquido biliar é feita de maneira asséptica na altura da cirurgia. A sua recolha ficou dependente da decisão de cada cirurgião.

Os dados foram introduzidos numa base de dados, e a análise estatística foi feita usando o Statistical Package for the Social Sciences® (versão 25.0, SPSS®50). A comparação entre grupos foi realizada através do teste t Student e Mann-Whitney para variáveis contínuas e o Chi-quadrado ou Teste exato de Fisher para variáveis categóricas. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Devido à natureza observacional do estudo, foi considerada desnecessária a obtenção de consentimento informado aos doentes.

/ Resultados

Durante o período considerado (janeiro de 2015 a dezembro de 2017), 259 pacientes com o diagnóstico de colecistite aguda foram submetidos a colecistectomia (86 por ano), 155 homens (59,8%) e 104 mulheres (40,2%). A mediana de idades foi de 73 anos (variação 19-98 anos). Houve um aumento do número de casos com o aumento da faixa etária considerada, atingindo-se um pico na oitava década de vida. Mais de 150 doentes apresentavam uma idade igual ou superior a 70 anos (57,9%) (Tabela 1). A quase totalidade dos doentes era proveniente do serviço de urgência (96%) e os restantes (4%) do internamento de Cirurgia Geral e de outras especialidades. Na apresentação 99% dos doentes apresentavam dor localizada ao hipocôndrio direito, 61,2% náuseas e/ou vômitos e 35% febre. Dos doentes operados, em nove foi iniciado tratamento conservador com antibioterapia. A razão apresentada para a colecistectomia posterior foi o agravamento clínico/analítico (n=7), realização de CPRE (n=1) e escolha do doente (n=1).

As comorbilidades dos pacientes, juntamente com o cálculo do Índice de Comorbilidades de *Charlson* (ICC), encontram-se na Tabela 1. Na altura do diagnóstico 21,4% dos doentes apresentavam *diabetes mellitus*, 51,5% hipertensão arterial e 32,1% dislipidemia (Tabela 1). Relativamente ao ICC, 30% dos doentes apresentavam um ICC de 0-1, 26,2% um ICC de 2-3. Mais de 44% dos doentes apresentavam ICC iguais ou superiores a 4, indicando múltiplos fatores de mau prognóstico.

Foram colhidas amostras de líquido biliar intraoperatoriamente, por punção asséptica da vesícula biliar, em 118 pacientes (45,6%). Destas colheitas obtiveram-se isolamentos positivos em 61 amostras, o que representa um rendimento de 51,7% (Tabela 2). Foram isoladas no total 20 estirpes bacterianas. A grande maioria dos isolamentos correspondeu a bactérias *Gram-negativo* da família das *Enterobacteriaceae* (82,8%), nomeadamente *Escherichia coli*, que foi a mais representada com 30 amostras positivas (Tabela 2). Em seguida as estirpes mais isoladas foram *Klebsiella spp.* e *Enterobacter cloacae*. Não foram isoladas estirpes anaeróbias, nem fungos.

Em cinco pacientes isolaram-se duas estirpes na mesma amostra: um doente com *Citrobacter brakkii* e *Enterobacter aerogenes*; um

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS DOENTES NA ALTURA DA ADMISSÃO. DP – DESVIO PADRÃO, ICC – ÍNDICE DE COMORBILIDADES DE CHARLSON. CA – COLECISTITE AGUDA. * DE ACORDO COM^[9]

Característica	n	(%)
Total	259	100
Sexo		
Masculino	155	59,8
Feminino	104	40,2
Idade (anos) – mediana ± var	73,0	19-98
10-19 anos	2	0,8%
20-29 anos	4	1,5%
30-39 anos	15	5,8%
40-49 anos	21	8,1%
50-59 anos	35	13,5%
60-69 anos	32	12,4%
70-79 anos	71	27,4%
80-89 anos	66	25,5%
90-99 anos	13	5,0%
Comorbilidades		
<i>Diabetes mellitus</i>	134	51,5
Hipertensão arterial	54	20,9
Dislipidemia	83	32,1
ICC		
0 – 1	77	29,8
2 – 3	67	25,9
4	68	26,4
5 – 7	43	16,5
≥8	4	1,5
Ano	Colecistectomias	Colheitas
	N=269	N=118, n (%)
2015	94	47 (50,0%)
2016	104	41 (39,4%)
2017	61	30 (49,2%)

TABELA 2 – ESTIRPES BACTERIANAS ISOLADAS DAS AMOSTRAS DE LÍQUIDO BILIAR DE PACIENTES SUBMETIDOS A COLECISTECTOMIA POR COLECISTITE AGUDA.

Bactérias isoladas (n=66)		n	%
Bactérias Gram-negativo (n=53; 80,3%)	<i>Escherichia coli</i>	30	45,5
	<i>Enterobacter cloacae</i>	7	10,6
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	6,1
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	4,6
	<i>Raoutella ornithinolytica</i>	3	4,6
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	3,0
	<i>Hafnia alvei</i>	1	1,5
	<i>Proteus mirabilis</i>	1	1,5
	<i>Citrobacter freundii</i>	1	1,5
	<i>Citrobacter braakii</i>	1	1,5
Total		53	
Bactérias Gram-positivo (n=13; 19,7%)	<i>Enterococcus faecalis</i>	2	3,0
	<i>Enterococcus hirae (grupo D)</i>	2	3,0
	<i>Enterococcus casseliflavus</i>	1	1,5
	<i>Enterococcus faecium</i>	1	1,5
	<i>Streptococcus sp.</i>	2	3,0
	<i>Streptococcus pluranimalium</i>	1	1,5
	<i>Streptococcus gordonii</i>	1	1,5
	<i>Streptococcus salivarius</i>	1	1,5
	<i>Streptococcus sanguis</i>	1	1,5
	<i>Rhizobium radiobacter</i>	1	1,5
Total		13	

doente com *Escherichia coli* e *Klebsiella oxytoca*; um doente com *Enterococcus hirae* e *Streptococcus gordonii*; um doente com *Escherichia coli* e *Enterobacter cloacae* e outro com *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis*.

Das bactérias isoladas verificaram-se ser produtoras de β -lactamases de espectro estendido (ESBL+) quatro amostras (6,6% dos isolamentos), duas *Escherichia coli* e duas *Klebsiella pneumoniae*.

Em seguida caracterizamos os quatro doentes com isolamentos de ESBL+:

Doente 1 – Mulher com 87 anos, com ICC avaliado em 7 (idade, HTA, dislipidemia, DM2, ICC, DPOC). Apresentava clínica de dor, febre, náuseas e vômitos com cinco dias de evolução. Apresentava critérios clínicos, analíticos e imagiológicos de CA litiásica, grau 3 de gravidade segundo os critérios Tokyo 2013 (Tabela sup1). Foi submetida a colecistectomia laparoscópica convertida a cirurgia aberta por dificuldades na identificação das estruturas anatómicas. Intraoperatoriamente apresentava empiema vesicular. Foi isolada uma *E. coli* ESBL+ no líquido biliar, resistente a ampicilina, amoxicilina/clavulanato, cefuroxíma, ceftriaxone, gentamicina, tobramicina,

levofloxacina. Foi admitida em UCI no pós-operatório imediato com recuperação paulatina. O tempo de internamento foi de 20 dias.

Doente 2 – Homem com 80 anos, com ICC avaliado em 7 (idade, HTA, dislipidemia, DM2, ICC, demência). Na entrada apresentava clínica de dor, náuseas e vômitos com 12 horas de evolução. Foi diagnosticada CA, grau 2 de gravidade. Foi submetido a colecistectomia laparoscópica. Intraoperatoriamente, apresentava áreas de necrose da parede vesicular. No estudo microbiológico do líquido biliar foi isolada *Klebsiella pneumoniae* ESBL+ apenas sensível a meropenem. O pós-operatório foi complicado de coleção da loca de colecistectomia local, resolvida com drenagem percutânea. O tempo de internamento foi de 64 dias.

Doente 3 – Homem com 89 anos, com ICC avaliado em 4 (idade, HTA, dislipidemia, histórias de EAM), deu entrada com clínica de dor no hipocôndrio direito com 24 horas de evolução. Foi internado inicialmente por alterações imagiológicas e analíticas compatíveis com pancreatite e colecistite agudas litiásicas. Realizou CPRE antes da cirurgia com limpeza da via biliar principal, que foi complicada de pancreatite pós-CPRE. Foi depois submetido a colecistectomia

TABELA SUP1 – GRAVIDADE DA COLECISTITE AGUDA. * BASEADO NAS NORMAS CLÍNICAS TOKIO 2013^[9]

Grau da Colecistite	Critérios
Colecistite aguda Grau I (ligeira)	Sem critérios de grau II ou grau III
Colecistite aguda Grau II (moderada)	Colecistite aguda associada a um dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> - Leucocitose (>18'000/mm³); - Massa dolorosa palpável no hipocôndrio direito; - Queixas com mais de 72 horas de evolução; - Inflamação local marcada (colecistite gangrenosa, abscesso pericolecístico, abscesso hepático, peritonite biliar, colecistite enfisematosa).
Colecistite aguda Grau III (severa)	Colecistite aguda associada a disfunção de um dos seguintes órgãos/sistemas: <ul style="list-style-type: none"> - Disfunção cardiovascular: hipotensão a necessitar de dopamina ou noradrenalina; - Disfunção neurológica: diminuição do nível de consciência; - Disfunção respiratória: PaO₂/FiO₂<300; - Disfunção renal: oligúria, creatinina sérica >2mg/dL; - Disfunção hepática: INR>1,5; - Disfunção hematológica: trombocitopenia (< 100'000/mm³).

TABELA 3 – CARACTERÍSTICAS DOS ISOLADOS MICROBIOLÓGICOS RESISTENTES. ESBL – B-LACTAMASE DE ESPECTRO ESTENDIDO

	Estirpe resistente	n
Infeção associada a cuidados de Saúde	<i>Escherichia coli</i> ESBL ⁺ resistente a cefalosporinas de 3.ª geração	1
	<i>Escherichia coli</i> ESBL ⁺ resistente a cefalosporinas de 3.ª geração	1
Infeção da comunidade	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL ⁺	2
	<i>Enterobacter cloacae</i> resistente a cefalosporinas de 3.ª geração	2
	<i>Enterobacter aerogenes</i> resistente a cefalosporinas de 3.ª geração	1
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a fluoroquinolonas	1
	<i>Escherichia coli</i> resistente a fluoroquinolonas	1
	<i>Hafnia alvei</i> resistente a cefalosporinas de 3.ª geração	1

laparoscópica, e do estudo microbiológico do líquido biliar foi isolada uma *Klebsiella pneumoniae* ESBL⁺ apenas sensível a meropenem e ertapenem. O tempo total de internamento foi de 19 dias.

Doente 4 – Homem com 75 anos, ICC avaliado em 3 (idade, HTA e dislipidemia) com clinica de dor, febre e náuseas e vômitos com 24 horas de evolução. Foi diagnosticado com colecistite aguda grau 2 de gravidade. No estudo microbiológico do líquido biliar foi isolada *E. coli* apenas sensível a gentamicina e com sensibilidade intermédia a ceftazidima. No pós-operatório imediato houve a necessidade de internamento em UCI, com recuperação favorável. O tempo total de internamento foi de 12 dias.

Apenas um destes doentes teve uma infeção claramente associada aos cuidados de saúde (IACS), tendo os outros infeção da comunidade. Tratou-se de uma doente submetida previamente a uma instrumentação das vias biliares por CPRE. Não se verificou o isolamento de bactérias produtoras de carbapenemases ou de estirpes Gram-positivo resistentes.

Para além das ESBL⁺, houve também em seis doentes o isolamento de estirpes com perfil de resistências mais alargado, por exemplo a cefalosporinas de 3.ª geração, ou a quinolonas, mas sem a expressão de genes ESBL ou KPC (Tabela 3).

Analisando os doentes com isolamentos, não se verificaram diferenças demográficas entre o grupo com bactérias multissensíveis *versus* o grupo com isolados resistentes (ESBL+ ou não ESBL+). Verificou-se, no entanto, uma diferença estatisticamente significativa entre os tempos de internamento destes dois grupos. O tempo de internamento foi mais curto nos pacientes com isolados multissensíveis (mediana: 5,5 dias) do que no grupo dos isolamentos com germes resistentes (mediana: 19,0 dias) ($p=0,001$). Também a incidência de complicações no pós-operatório foi superior nestes doentes.

/ Discussão

A colecistite aguda cursa frequentemente com uma infeção bacteriana retrógrada. Na escolha de um agente antimicrobiano é crucial haver informação institucional atualizada sobre a flora microbiológica local. As normas clínicas para a abordagem da colecistite aguda, *Tokyo* 2013, atualizadas em 2018, recomendam o uso de antibioterapia de maneira empírica nas primeiras seis horas após o diagnóstico, independentemente do grau de gravidade da colecistite aguda^[9]. O tratamento com antibiótico leva à recidiva das CA em 2,5–22% dos doentes, e por isso o tratamento deve ser sempre complementado com cirurgia^[4]. Apesar de não ter sido possível quantificar a gravidade da CA de todos os doentes, a população apresenta elevada carga de comorbilidades, com mais de 44% a apresentarem um ICC igual ou superior a 4, o que representa uma sobrevida aos 10 anos inferior a 50%. Trata-se também de uma população idosa com quase 60% com mais de 70 anos. Estes fatores são conhecidos como fatores de risco para infeção bacteriana e justificam o uso de antibioterapia precocemente^[10]. De facto, no nosso estudo apenas um quarto dos doentes iniciou antibioterapia nas primeiras seis horas após o diagnóstico (dados não apresentados).

As infeções associadas aos cuidados de saúde (IACS) por agentes multirresistentes têm vindo a aumentar. Neste estudo consideramos IACS em doentes com antecedentes de internamento ou antibioterapia recente. Em apenas oito doentes se verificou um internamento prévio ou antibioterapia nos três meses anteriores ao evento índice. Destes houve colheita de bile em quatro doentes e o isolamento em três: *E. coli* e *E. faecalis* multissensíveis e *Escherichia coli* ESBL+. Os restantes três casos de isolamentos ESBL+ não apresentaram critérios para serem classificadas como IACS, admitindo-se por isso serem de facto infeções adquiridas na comunidade (IAC).

A taxa de isolamento microbiológico neste estudo foi de 51,7% das amostras enviadas para o laboratório. Este valor vai ao encontro do que está publicado na literatura, onde são reportadas taxas isolamento em 41–63% dos doentes^[4]. Foram isoladas maioritariamente bactérias Gram-negativo, da família das *Enterobacteriaceae*, nomeadamente *E. coli*, *Klebsiella spp.* e *Enterobacter cloacae*. Estes são também os agentes mais frequentemente isolados noutros trabalhos, independentemente

da duração da CA^[4]. A emergência na comunidade de estirpes de *E. coli* e *Klebsiella (ESBL+)* tem vindo a complicar o tratamento dos doentes, nomeadamente na seleção empírica do antibiótico. Estas estirpes são resistentes a todas as cefalosporinas, derivados da penicilina ou fluoroquinolonas. Tem sido sugerido que em centros com mais de 10–20% de isolamentos destas bactérias, a cobertura antibiótica empírica os deverá ter em conta até os dados mostrarem uma TSA que permita escalar do antibiótico para um agente com menor espectro^[9]. Neste estudo foram isoladas estirpes (ESBL+) em quatro pacientes (dois com *E. coli* e dois com *Klebsiella pneumoniae*), o que representa 6,6% dos isolamentos. Para além das ESBL+, outros perfis de resistência foram observados noutras estirpes (Tabela 3). Nenhum dos nossos doentes apresentou bactérias Gram-positivo com um perfil de resistência antibiótica. A baixa incidência de ESBL+ não permite neste momento recomendar a cobertura antibiótica destas estirpes (ESBL+) em todos os doentes. Ainda assim, não podemos excluir que a nossa estimativa seja conservadora: a colheita dependeu da decisão do cirurgião e não seguiu qualquer protocolo local de atuação ou índice de gravidade da doença. Para além disso, outros grupos, utilizando métodos mais sensíveis, mostraram valores muito superiores de isolamentos de estirpes ESBL+^[11]. Em Portugal, em 2013 a taxa nacional de resistência de *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina foi de 20,2% colocando Portugal nos cinco países europeus com valores mais altos^[12]. Na nossa série, houve o isolamento de *Enterococcus faecium* em apenas um paciente, sendo este sensível à vancomicina. A prevalência de *Enterobacteriaceae* ESBL+ tem aumentado também na comunidade. A maioria destas bactérias foi inicialmente encontrada em infeções do trato urinário, sendo no entanto crescente o seu isolamento em infeções gastrointestinais da comunidade^[2]. Para além da resistência a quase todos os antibióticos b-lactâmicos, as *Enterobacteriaceae* têm vindo a desenvolver também resistência a carbapenemos, que, a nível nacional, se cifra em 3,4% para *Klebsiella spp.*^[12]. Não foi isolada qualquer estirpe resistente aos carbapenemos na nossa série. Estes dados reforçam a necessidade de continuar a recolher líquido biliar nas colecistectomias urgentes (ou na drenagem percutânea), mantendo assim uma vigilância epidemiológica ativa e permitindo uma intervenção antibiótica dirigida em complicações futuras.

Outra observação interessante neste estudo é a elevada incidência desta patologia biliar no Nordeste transmontano. Observou-se um número importante de colecistites agudas operadas ($n=260$), a uma média de 87 por ano, num hospital que abrange uma população de 130 000 pessoas. Estes números contrastam, por exemplo, com os apresentados por Teixeira *et al.* numa análise aos números de colecistectomias no Centro Hospitalar de São João e que contabilizam como 520 colecistectomias (abertas e laparoscópicas) em sete anos, perfazendo 74 por ano, para uma população abrangida incomparavelmente superior à do Nordeste transmontano^[13]. A análise das razões para esta disparidade sai fora do âmbito deste trabalho.

Este trabalho apresenta algumas limitações, desde logo por ser retrospectivo na sua natureza. A seleção dos doentes baseou-se na existência de uma cirurgia, e, assim, os doentes cujo controlo de foco foi feito unicamente por tratamento antibiótico ou por drenagem percutânea não foram analisados. Estes seriam teoricamente os doentes mais graves, ou com mais comorbilidades, e que por isso não foram candidatos a cirurgia. Outra limitação do estudo é a falta de informação sobre a gravidade da colecistite aguda para todos os doentes – critérios definidos pelas normas clínicas Tokyo 2013^[3]. A terapêutica antimicrobiana recomendada nas normas Tokyo 2013 segue o enquadramento da gravidade da CA de grau I-III^[3]. Mais estudos sobre este tema são ainda necessários, para continuar a caracterizar estes doentes e o perfil microbiológico local.

/ Conclusão

A prevalência de estirpes bacterianas multirresistentes nas colecistites agudas na nossa instituição foi baixa, excluindo a necessidade de as incluir na abordagem antimicrobiana empírica inicial. Ainda assim, em doentes com apresentações agressivas da doença (grau de gravidade 2/3), ou em doentes com múltiplas comorbilidades (por ex., ICC≥4 e/ou ASA≥3), o tratamento antibiótico inicial deve ser agressivo de largo espectro e deve cobrir estirpes ESBL+ e KPC+.

TABELA 4 – CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS ENTRE DOENTES COM ISOLAMENTOS MICROBIOLÓGICOS DE ESTIPES MULTISSENSÍVEIS (GRUPO 1) E RESISTENTES ESBL+/OUTRAS (GRUPO 2). ESBL – B-LACTAMASE DE ESPECTRO ESTENDIDO; AIQ – AMPLITUDE INTERQUARTIL

Característica	Grupo 1 (n=52)	Grupo 2 (n=10)	p
Sexo, n(%)			
Masculino	34 (65,4)	7 (70)	n.s.
Feminino	18 (34,6)	3 (30)	n.s.
Idade (anos) (mediana (AIQ))	76,5 (20)	77,5 (6)	n.s.
Tempo de internamento (dias) (mediana (AIQ))	5,5 (4)	19 (12)	p=0,007
Complicações (n) (mediana (AIQ))	8 (15,4)	7 (70)	p=0,001

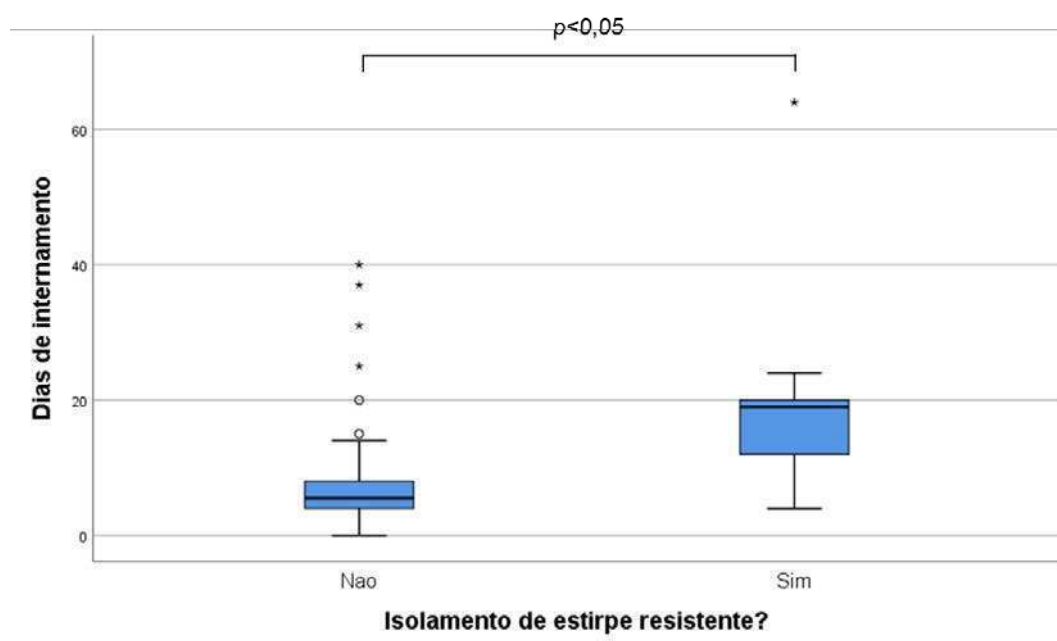


Gráfico 1 – Gráfico de caixas representando os dias de internamento nos casos com isolamentos positivos de estirpe não resistente, ESBL+ ou resistente não ESBL.

/ Referencias

- [1] Alemi F, Seiser N, Ayloo S. Gallstone Disease: Cholecystitis, Mirizzi Syndrome, Bouveret Syndrome, Gallstone Ileus. *Surg Clin North Am*. 2019;99(2):231-244. doi:10.1016/j.suc.2018.12.006.
- [2] Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control*. 2006;34(5 Suppl 1):S20-S73.
- [3] Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25(1):3-16.
- [4] Fuks D, Cossé C, Régimbeau JM. Antibiotic therapy in acute calculous cholecystitis. *J Visc Surg*. 2013 Feb;150(1):3-8.
- [5] Claesson B, Holmlund D, Matzsch T. Biliary microflora in acute cholecystitis and the clinical implications. *Acta Chir Scand*. 1984;150:229-237.
- [6] Thompson JE Jr, Bennion RS, Doty JE, Muller EL, Pitt HA. Predictive factors for bactibilia in acute cholecystitis. *Arch Surg*. 1990;125:261-264.
- [7] Asai K, Watanabe M, Kusachi S, et al. Bacteriological analysis of bile in acute cholecystitis according to the Tokyo guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012;19(4):476-486.
- [8] Quan H, Li B, Couris CM, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol*. 2011;173(6):676-682.
- [9] Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, et al. TG13: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013;20(1):1-7.
- [10] Kanafani ZA, Khalifé N, Kanj SS, Araj GF, Khalifeh M, Sharara AI. Antibiotic use in acute cholecystitis: practice patterns in the absence of evidence-based guidelines. *J Infect*. 2005;51(2):128-134.
- [11] Kujiraoka M, Kuroda M, Asai K, et al. Comprehensive Diagnosis of Bacterial Infection Associated with Acute Cholecystitis Using Metagenomic Approach. *Front Microbiol*. 2017;8:685. Published 2017 Apr 20.
- [12] A saúde dos portugueses, Portugal, Direção-Geral da Saúde, Lisboa, 2016, ISSN: 2183-5888.
- [13] Teixeira J, Ribeiro C, Moreira LM, et al. Colectomia por laparoscopia e por laparotomia na colecistite aguda: Análise crítica de 520 casos [Laparoscopic cholecystectomy and open cholecystectomy in acute cholecystitis: critical analysis of 520 cases]. *Acta Med Port*. 2014;27(6):685-691.

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

Coabitantes aumentam deteção persistente de RNA de SARS-CoV-2 em profissionais de saúde com COVID-19

Cohabitants increase the persistence of SARS-CoV-2 RNA detection in healthcare professionals with COVID-19

/ J. O. Silva¹ / A. Afonso¹ / D. Gomes¹
/ M. J. Cavaco¹ / R. B. Silva¹ / V. Pacheco¹
/ T. Rodrigues¹ / V. Pinheiro¹ / I. Antunes¹

¹ Serviço de Saúde Ocupacional do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Correspondência:

Joana Oliveira e Silva

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra,
Praceta Prof. Mota Pinto 3000-075 COIMBRA

Tel.: 968 538 473

Email: jmrfos@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por
qualquer entidade.

Artigo recebido em

25/02/2021

Artigo aceite para publicação em

04/05/2021

/ Resumo

Introdução: Os profissionais de saúde, pela sua exposição, estão sujeitos a um risco superior de desenvolver COVID-19. Inicialmente, aqueles que tiveram resultado positivo para SARS-CoV-2, foram colocados em isolamento e só retornaram ao trabalho após dois testes consecutivos de PCR negativos, com um intervalo mínimo de 24 horas. A deteção prolongada de RNA viral tem sido associada a vários fatores, nomeadamente idade, género e resposta imune.

Objetivos: Analisar o papel das medidas de isolamento na deteção prolongada de RNA de SARS-CoV-2. Procurámos ainda analisar outras características dos profissionais de saúde.

Métodos: Realizámos uma análise retrospectiva baseada nos registos clínicos dos profissionais de saúde de um grande hospital da Região Centro de Portugal, com teste positivo para SARS-CoV-2. Recolhemos dados demográficos, comorbilidades, categoria profissional, existência de coabitantes e medidas de isolamento.

Resultados: A mediana do período de isolamento foi 35 dias. As mulheres tiveram períodos de isolamento mais longos que os homens. Verificámos ainda que os profissionais de saúde que não praticavam medidas de isolamento na habitação tiveram períodos de isolamento mais prolongados que aqueles que se isolaram ou viviam sozinhos.

Conclusões: Os nossos resultados sugerem que as medidas de isolamento podem ter um impacto importante na redução do período de deteção de RNA.

Palavras-chave: deteção de RNA prolongado, profissionais de saúde, medidas de isolamento

/ Abstract

Background: *Healthcare workers are at increased risk of infection with COVID-19, due to their greater exposure. In the beginning, those who tested positive, were asked to stay in isolation, and were only allowed to return to work after two consecutive negative RT-PCR tests from a respiratory sample with a minimum 24 hours interval. Prolonged RNA detection has been associated with disease severity, age gender and immune response.*

Objective: *We aim to evaluate the impact of isolation measures in prolonged RNA detection. We also aim to study health care workers characteristics.*

Methods: *We performed a retrospective analysis based on the healthcare workers records, from a large hospital in the Center Region of Portugal, who tested positive for COVID-19. During the follow up we collected demographic data, comorbidities, professional category, the existence of cohabitants and isolation measurements.*

Results: *We found an average isolation period of 35 days. Women took longer than men to be discharged. We also found that healthcare workers who did not isolate themselves from their cohabitants took longer than those who did and those who lived alone.*

Conclusions: *Isolation measurements may have an important impact on the reduction of RNA detection period.*

Keywords: *prolonged RNA detection, health care workers, isolation measures*

/ Introduction

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is a single-stranded RNA virus that caused the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in humans.¹ It is responsible for an acute infection, with a broad clinical spectrum, that includes an asymptomatic infection, mild upper respiratory tract illness, a severe viral pneumonia with respiratory failure and even death.^{2,3} The average incubation period is 5 days, with an interquartile range (IQR) of 2-7 days. Most patients develop symptoms within 12 days.³

Viral RNA levels are detectable in the respiratory tract 2-3 days before symptoms appear, peak at symptoms' onset⁴⁻⁶ and decline over the next 7-8 days in most patients.³⁻⁶ SARS-Cov-2 RNA can be detected for 20 days or longer.^{4,7,8}

Healthcare workers (HCW) are potentially at increased risk of infection with COVID-19 and may transmit the disease to vulnerable patients.⁹ Those who test positive for SARS-CoV-2 via reverse transcriptase PCR (RT-PCR) of nasopharyngeal and/or oropharyngeal swab specimens are asked to stay in isolation provided that they don't need specialized care.

Return to work and discharge strategies can be symptom or test based.¹⁰ Center for Disease Control and Prevention (CDC) recommends a 10-day isolation from symptom onset (including

>24 hours since resolution of fever and improvement of symptoms) for mild-moderately ill patients without severely immunocompromising conditions. Moreover, CDC recommends up to 20 days for patients with severe illness or severely immunocompromising conditions.¹¹ HCW who were asymptomatic throughout their infection may return to work when at least 10 days have passed since the date of their first positive viral diagnostic test or two consecutive negative RT-PCR tests.¹¹ A test based strategy requires resolution of fever and symptoms improvement and at least two consecutive negative results from respiratory specimens collected ≥ 24 hours apart for SARS-CoV-2 RNA.^{10,11} World Health Organization (WHO) allows countries to choose either symptom or a test based strategy.¹²

In Portugal, a test-based strategy was in place until recently.¹³ In the general population, clinically recovered COVID-19 patients who have one negative test where discharged,¹⁴ while HCW could only return to work after two consecutive negative RT-PCR tests from respiratory specimens with a minimum 24 hours interval, as previously suggested by CDC.¹⁰

This approach, could be overestimating the length of infectious spreading by detecting non-infectious viral shedding,^{3,15} since the ability of SARS-CoV-2 to replicate in cultured cells is a better surrogate for infectivity.¹⁵

Prolonged RNA detection has been associated with disease severity, age, gender and immune response.^{6,7,15} We hypothesize that there could also be an association with the fact that there are cohabitants who are also potentially infected and the isolation measures at home. Until this moment, there are no studies in the literature exploring this specific topic. This study aims to evaluate the HCW characteristics and its potential association with prolonged RNA detection, in order to provide a better understanding of SARS-CoV-2's viral clearance profile.

/ Methods

We performed a retrospective analysis based on HCW records. The data was collected during the COVID-19 follow up from a large hospital in the Center Region of Portugal.

The diagnosis was established after a positive detection of SARS-CoV-2 through a semi quantitative RT-PCR targeting SARS-CoV-2 on nasopharyngeal and/or oropharyngeal swab samples. The ones who tested positive were accompanied by the Occupational Health Department (OHD) until the moment of discharge and return to work, which was established by achieving two consecutive negative tests from respiratory specimens with a minimum 24-hour interval.

During this period, data regarding age, gender, comorbidities, professional category, the existence of cohabitants, and isolation measures were collected. Professional categories were divided into physicians, nurses, health care assistants and others, which includes technical assistants, diagnosis and therapeutic technicians and pharmaceuticals. We analyzed data collected between 14 of March and 15 of June of 2020.

The statistical analysis was performed using SPSS 26.0 (IBM, USA). Quantitative variables were tested for normality using Shapiro Wilk test. Comparisons between groups were performed using t-student, Mann-Whitney or Kruskal-Wallis. Correlation between quantitative variables was analyzed with Spearman's Correlation Coefficient. The significance level was established at 0.05.

/ Results

Between March 14 and June 15 of 2020, 208 out of 8037 HCW from tested positive for SARS-CoV-2. From those, 172 were included in the analysis, since 8 were still positive at the time of the analysis. Four were possible false positive results, as they repeated the test right after and were negative, and therefore were excluded. Finally, 24 did not have enough information on their clinical file and, consequently, were excluded. There were only two HCW that required specialized care and were hospitalized, but happily none in an intensive care unit.

The average age of our sample was 43.34 ± 10.56 years, ranging from 19 to 65 years old. Mostly women ($n=135$; 78.45%). We found that the most affected group were nurses ($n= 88$; 51.16%), followed by health care assistants ($n=42$; 24.42 %), physicians

($n=28$; 16.28%) and finally others ($n=14$; 8.14%), as shown in Table I. The isolation period lasted 37.08 ± 14.63 days on average, ranging from 11 to 78 days.

Interestingly, we found significantly less time to discharge men than women ($P=0.03$). In women, it took 36 days (IQR 26 – 48) to achieve two negative test results, while in men it took 31 days (IQR 21.4 – 42.5). There was no correlation between age groups and the isolation period (Spearman's $\rho=0.067$, $P>0.05$).

Most workers had cohabitants during the time of disease ($n=149$; 86.63% versus $n=23$; 13.37%). Those with (36 days, IQR 26-47.5) or without (32 days, IQR 21 - 42) cohabitants took a similar amount of time to achieve two negative consecutive tests, $P>0.05$, but that ignores the role of isolation. Regarding those with cohabitants, 124 (83.22%) were isolated from them and 25 (16.78%) were not. The ones who didn't perform any isolation measures at home took 47 days (IQR 32-55) to discharge, which was significantly longer than those who did (34.5 days IQR 26-45; $P=0.042$) and those who lived alone (32 days IQR 21-42; 0.015). No differences were found between the group that lived alone and the ones who performed isolation measures, $P>0.05$.

Most HCW did not have cohabitants with a diagnosis for COVID-19 ($n=120$, 69.77% vs $n=29$, 16.86%). Furthermore, no differences were found between the ones who had a known positive inhabitant (41 days IQR 32-52.5), and those who did not (34.5 days IQR 26-47) and those who lived alone (32 days IQR 21-42). The group with a positive inhabitant took longer than the other groups to achieve 2 consecutive negative tests, but the difference was not statistically significant, $P>0.05$.

No differences were found in HCW with comorbidities, as represented in Table II. Moreover, we also did not find differences between workers without any comorbidity (35 days IQR 23-48), having one (35 days IQR 26-46.5) or two or more (36 days IQR 25.5-44.25), $P>0.05$. The same happened between smokers (36 days IQR 24-44) and non-smokers (35 days IQR 26-47), $P>0.05$.

/ Discussion

Several studies, using a test based strategy, showed that viral SARS-CoV-2 RNA can be detected in nasopharynx for 20 days or longer,^{4,7,8} but we found a higher period of time, with HCW taking 35 days (IQR 26 – 46.75) between the moment of diagnosis and achieving 2 consecutive negative tests at least 24 hours apart.

Women took longer to achieve two consecutive negative tests than men. Our results are in accordance with Zheng et al.⁶ but in disagreement with Vaz et al.⁷. There is also evidence suggesting a higher proportion of males among severe cases¹⁶⁻¹⁸, even though this difference seems to be attenuated by adjustments for age and comorbidities.¹⁸

We did not find differences between age groups or correlation between age and time needed to test negative. There is some

TABLE I – GENERAL CHARACTERISTICS OF HCW WITH CONFIRMED COVID-19

		Physicians	Nurses	Healthcare assistants	Others	Total
Gender N (%)	Female	20 (71.43)	68 (77.27)	34 (80.95)	13 (93.86)	135 (78.45)
	Male	8 (28.57)	20 (22.72)	8 (19.05)	1 (7.14)	37 (21.51)
Age (years) Average \pm SD		41.86 \pm 14.46	40.97 \pm 8.96	48.43 \pm 9.93	46 \pm 8.65	43.34 \pm 10.56
Total N (%)		28 (16.28)	88 (51.16)	42 (24.42)	14 (8.14)	172 (100)

Abbreviations: HCW, healthcare workers; COVID-19, coronavirus disease 2019; SD, standard deviation.

TABLE II – CHARACTERISTICS OF HCW CONFIRMED WITH COVID-19 AND TIME NEEDED TO ACHIEVE 2 CONSECUTIVE TESTS PERFORMED AT LEAST 24 HOURS APART

		N (%)	Isolation period, Median (IQR)	P value*
Gender	F : M	135 (78.45) : 37 (21.51)	36 (26 - 48) : 31 (21.4 - 42.5)	0.03
Age (years)	< 20	1 (0.58)	34 (-)	0.272
	20 - 29	19 (11.05)	33 (21 - 43)	
	30 - 39	46 (26.74)	35 (23 - 44.35)	
	40 - 49	50 (29.10)	39.5 (27.75 - 53)	
	50 - 59	43 (25.0)	33 (26 - 46)	
	\geq 60	13 (7.56)	33 (28 - 45)	
With comorbidities: Without comorbidities	Hypertension	22 (13.02) : 147 (86.98)	33.3 (26.75 - 43.5) : 35 (26 - 47)	0.556
	Diabetes	3 (1.78) : 166 (98.22)	35 (-): 35 (26 - 47)	0.564
	Other cardiovascular disease	7 (4.14) : 162 (95.86)	30 (27 - 52) : 35 (26 - 46.25)	0.972
	Immunosuppression	2 (1.18) : 167 (98.82)	26.5 (-) : 35 (26 - 47)	0.285
	Chronic respiratory disease	35 (20.71) : 134 (79.29)	35 (24 - 43) : 35.3 (26 - 47.25)	0.279
	Obesity	27 (15.98) : 145 (85.80)	36 (27 - 46) : 30 (25 - 47)	0.427
Number of comorbidities	None	82 (48.52)	35 (23 - 48)	0.956
	1	69 (40.83)	35 (26 - 46.5)	
	\geq 2	18 (10.65)	36 (25.5 - 44.25)	
Smoker	Yes	21 (12.21)	36 (24 - 44)	0.905
	No	151 (87.79)	35 (26 - 47)	
Cohabitant	Yes	149 (86.63)	36 (26 - 47.5)	0.103
	No	23 (13.37)	32 (21 - 42)	
Isolation measures	Isolated from cohabitants	124 (72.09)	34.5 (26 - 45)	0.013
	Not isolated from cohabitants	25 (14.53)	47 (32 - 55)	
	Without cohabitant	23 (13.37)	32 (21 - 42)	
Cohabitant with COVID-19	Yes	29 (16.86)	41 (32 - 52.5)	0.07
	No	120 (69.77)	34.5 (26 - 47)	
	Without cohabitant	23 (13.37)	32 (21 - 42)	
Total		172(100)	35 (26 - 46.75)	-

Abbreviations: F, female; M, Male; COVID-19, Coronavirus disease 2019; IQR, Inter-Quartile range.

* Non-parametric tests comparing the isolation period between groups. The isolation period corresponds to the number of days between the diagnosis and the achievement of two consecutive negative tests results, performed at least 24 hours apart.

The bold values represent the level of significance is 0.05 (5%).

evidence suggesting that patients older than 60–65 years' experience more severe¹⁶ and longer disease^{6,7}, but since our sample is taken from a working-age population that difference may not be as evident. We did not perform an analysis for severity of illness, since only two of the 172 HCW required inpatient care, although there is evidence suggesting that patients with severe disease took longer to test negative than those with mild disease.⁷

We compared the time needed to achieve two negative consecutive tests with the isolation measures at home. We found that HCW who did not isolate themselves from their cohabitants took longer than those who did and those who lived alone. We did not find differences between the group that lived alone and the ones who performed isolation measures. This suggests that the isolation measures may be an epidemiologic factor with relevance in the time needed to achieve two consecutive negative tests, with potential impact on planning of end of isolation and return to work.

We also found that the group with a positive inhabitant took longer than the other groups to achieve two consecutive negative tests, but the difference was not statistically significant. Since we do not have direct control over the screening of relatives who are not CHUC HCW, we cannot confirm if the testing was performed. More studies would be needed to exclude the importance of this factor in the disease duration and virus detection.

Previous studies found evidence suggesting that hypertension^{16,19–21} (particularly in patients over 60 years old¹⁹), diabetes^{20,21}, other cardiovascular diseases^{20,21}, chronic obstructive pulmonary disease^{21,22} and obesity^{18,23–25} have been associated with worse clinical outcome. However, we didn't find any differences on the time needed to achieve two consecutive negative tests in HCW with or without co-morbidities like hypertension, diabetes, other cardiovascular diseases, immunosuppression, chronic

respiratory disease, or obesity. We also did not find differences between workers without comorbidities, with one comorbidity, or two or more. The same happened between smokers and non-smokers. Accordingly, results regarding smoking have been contradictory.^{22,26} It is important to consider that the population we analyzed has been associated with a higher proportion of non-severe cases.¹⁶ It may be due to the younger nature of our population, as they are all active people. The prevalence and severity of these comorbidities might be different from the general population, and therefore their effect may be understated.

It is also important to consider that our study reflects a very specific population, of working age, and with sociodemographic characteristics that may limit the generalization of its conclusions to the general population.

In conclusion, our study suggests that SARS-CoV-2 viral RNA may persist for a long period in respiratory samples, and that isolation measures may have an important impact on the duration of that period.

Our study has several limitations. Firstly, polymerase chain reaction (PCR) cannot distinguish between viable and non-viable virus and does not reflect the replication level of the virus. Secondly, isolation measures at home, based on the report of the HCW, were not verified by the investigator. Therefore, there could be other factors regarding housing conditions with impact on duration of test positivity, such as number of inhabitants, ventilation conditions, and so on.

Further investigation is needed to better understand how isolation measures influence temporal dynamics in viral shedding and if there is any impact on transmissibility of COVID-19.

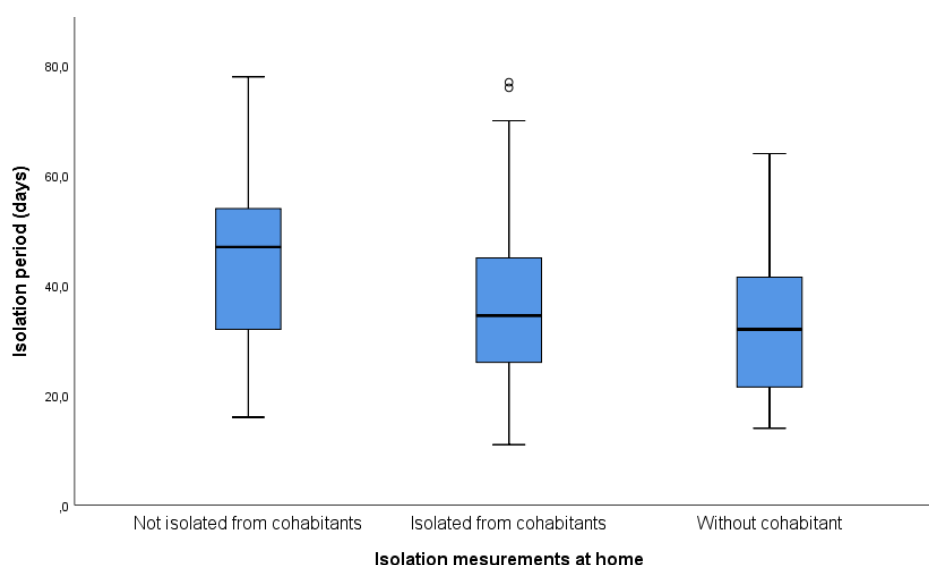


Fig. 1 – Boxplot representing the time needed to achieve 2 consecutive negative tests at least 24 hours apart according to the isolation measures performed.

/ References

1. Wu Y, Chen C, Chan Y. The outbreak of COVID-19 : An overview. *J Chinese Med Assoc.* 2019;217-220. doi:10.1097/JCMA.000000000000270>Wu.
2. Cevik M, Bamford C, Ho A. COVID-19 pandemic - A focused review for clinicians. *Clin Microbiol Infect.* 2020;(20):6-13. doi:10.1016/j.cmi.2020.04.023.
3. Rhee C, Kanjilal S, Baker M. Duration of SARS-CoV-2 Infectivity: When is it Safe to Discontinue Isolation? *Oxford Univ Press Infect Dis Soc Am.* 2020.
4. To KK, Tak O, Tsang Y, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):565-574. doi:10.1016/S1473-3099(20)30196-1.
5. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1175-1177. doi:10.1056/NEJMc2000231.
6. Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: Retrospective cohort study. *BMJ.* 2020;369(March):1-8. doi:10.1136/bmj.m1443.
7. Vaz JP, Morais C, Coelho A, Camilo E, Silva C. Clearance and persistence of SARS-CoV-2 RNA in patients with COVID-19. *J Med Virol.* 2020;(June). doi:10.1002/jmv.26103.
8. Gombar S, Chang M, Hogan CA, et al. Persistent detection of SARS-CoV-2 RNA in patients and healthcare workers with COVID-19. *J Clin Virol J.* 2020;129(January).
9. Keeley AJ, Evans C, Colton H, et al. Roll-out of SARS-CoV-2 testing for healthcare workers at a large NHS Foundation Trust in the United. *Eurosurveillance.* 2020;(March):1-4.
10. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Criteria for Return to Work for Healthcare Personnel with Confirmed or Suspected COVID-19 (Interim Guidance) Return to Work Criteria for HCP with Confirmed or Suspected COVID-19. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/healthcare-facilities/hcp-return-work.html>. Published 2020. Accessed June 28, 2020.
11. Discontinuation of Transmission-Based Precautions and Disposition of Patients with COVID-19 in Healthcare Settings (Interim Guidance): Updated August 10, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html>. Published 2020.
12. Criteria for releasing COVID-19 patients from isolation. WHO. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/criteria-for-releasing-covid-19-patients-from-isolation>. Published 2020.
13. Direção-Geral da Saúde. Norma n.º 019/2020 de 26/10/2020: Estratégia Nacional de Testes para SARS-CoV-2. 2020.
14. Direção-Geral da Saúde. Norma n.º 004/2020 de 23/03/2020 Atualizada a 31/08/2020: Abordagem do Doente com Suspeita ou Infecção por SARS-CoV-2.; 2020. <https://covid19.min-saude.pt/normas/>.
15. Chang D, Zhao P, Zhang D, Dong J, Xu Z, Yang G. Persistent Viral Presence Determines the Clinical Course of the Disease in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pr.* 2020;1-8. doi:10.1016/j.jaip.2020.06.015.
16. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):110-118. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.006.
17. Klein SL, Morgan R. The impact of sex and gender on immunotherapy outcomes. *Biol Sex Differ.* 2020;11(1):1-13. doi:10.1186/s13293-020-00301-y.
18. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. *medRxiv.* 2020;(646). doi:https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20057794.
19. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis. *Polish Arch Intern Med.* 2020;130(4):304-309. doi:10.20452/pamw.15272.
20. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(5):531-538. doi:10.1007/s00392-020-01626-9.
21. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19. *Aging (Albany NY).* 2020;12(7):6049-6057. doi:10.18632/aging.103000.
22. Olloquequi J. COVID-19 Susceptibility in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest.* 2020. doi:10.1111/eci.13382.
23. Tadic M, Cuspidi C, Sala C. COVID-19 and diabetes: Is there enough evidence? *J Clin Hypertens.* 2020;22(6):943-948. doi:10.1111/jch.13912.
24. Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):895-896. doi:10.1093/cid/ciaa409.
25. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity.* 2020;28(7):1195-1199. doi:10.1002/oby.22831.
26. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis.* 2020;18(March):1-4. doi:10.18332/tid/119324.

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Nocardiose em doente transplantado renal e com infeção por VIH

Nocardiosis in a renal transplant recipient with HIV infection

/ Margarida Torres¹ / Joana Marques²
/ Luís Falcão³ / Luísa Pereira³
/ Sara Pereira¹ / João Ribeiro¹
/ Patrícia Cotovio² / Cecília Silva⁴
/ Francisco Remédio⁴ / Maria José Manata¹
/ Fernando Maltez¹

¹ Serviço de Doenças Infecciosas

² Serviço de Nefrologia

³ Unidade de Cuidados Intensivos

⁴ Unidade de Transplante Renal

Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar
Universitário de Lisboa Central

Correspondência:

Margarida Torres

Email: margarida.torres@chlc.min-saude.pt

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por
qualquer entidade.

Artigo recebido em

16/11/2020

Artigo aceite para publicação em

20/01/2021

/ Resumo

As bactérias do género *Nocardia* são bacilos Gram-positivo fastidiosos. *Nocardia farcinica* parece ser a mais virulenta do seu género, apresentando um perfil de resistência antimicrobiana específico. A infeção por este agente permanece rara, mas os doentes imunocomprometidos são um grupo de risco. As manifestações clínico-radiológicas são inespecíficas, sendo a apresentação pulmonar a mais comum, com rápida evolução para doença disseminada em alguns casos. O diagnóstico, muitas vezes difícil, pode ser realizado por exame cultural e por técnicas de biologia molecular. Apresenta-se um doente com história de infeção por vírus da imunodeficiência humana, com bom controlo imunoviológico, infeção por vírus da hepatite C tratada e doença renal terminal, submetido a transplante renal e imunossuprimido. Três anos após transplante foi internado por febre e diarreia, com evolução para insuficiência respiratória. Isolou-se *Nocardia farcinica* em exame cultural de lavado bronco-alveolar. Após revisão da literatura, iniciou antibioterapia com imipenem endovenoso e trimetoprim/sulfametoxazol *per os*, com prolongamento do último durante 6 meses, com boa evolução clínica e imagiológica.

Palavras-chave: Nocardia; Nocardiose pulmonar; Transplante de órgão sólido; Imunocomprometido; Vírus da imunodeficiência humana

/ Abstract

The bacteria from the genus *Nocardia* are Gram-negative fastidious bacilli. *Nocardia farcinica* seems to be the most virulent within this group, showing a specific antimicrobial resistance profile. Infection by these agents is rare, but immunocompromised patients are a risk group. Clinical and radiological manifestations are non-specific. Pulmonary disease is the most common presentation, and fast progression into disseminated disease can occur in some cases. The diagnosis is often difficult but can be made by microbial cultures and by molecular biology techniques. Here we present a patient with a history of human immunodeficiency virus infection, with good immune and virologic control, treated hepatitis C virus infection and end-stage renal disease submitted to a kidney transplant and being immunosuppressed. Three years post-transplant, he was admitted for fever and diarrhoea, progressing to respiratory failure. *Nocardia farcinica* was isolated in bronchoalveolar lavage cultures. After literature review, the patient started therapy with intravenous imipenem and oral trimethoprim/sulfamethoxazole, extending the last for 6 months, with clinical and imagiologic improvement.

Keywords: *Nocardia*; Pulmonary nocardiosis; Solid organ transplant; Immunosuppressed host; Human immunodeficiency virus

/ Introdução

O género *Nocardia*, constituído por bacilos Gram-positivo filamentosos fastidiosos, pertence à ordem *Actinomycetales* e à subordem *Corynebacterineae*.¹ As bactérias desta espécie são saprófitas e podem ser encontradas nos solos ou em águas estagnadas.²

A inalação ou o contacto de pele não íntegra com a bactéria pode levar ao desenvolvimento de doença pulmonar ou cutânea, respetivamente, podendo posteriormente disseminar-se e envolver o sistema nervoso central, as articulações, o fígado e outros órgãos.^{1,3}

Os dados epidemiológicos disponíveis são limitados. O risco de infeção parece ser superior em doentes imunodeprimidos, nomeadamente, transplantados ou com neoplasias hematológicas. Apesar de rara e de não ser considerada uma doença oportunista no contexto de infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH), existem vários casos relatados nesta população, principalmente nos que apresentam maior deterioração imunológica. A utilização diária de trimetoprim/sulfametoxazol como profilaxia da infeção por *Pneumocystis jirovecii* parece justificar a menor incidência de nocardiose nestes doentes, papel não tão estabelecido nos doentes transplantados.^{4,5}

Outros fatores de risco são a doença pulmonar crónica, o uso prolongado ou em dose elevada de imunossuppressores, o alcoolismo e a diabetes *mellitus*.^{2,6}

A incidência global de infeção por *Nocardia* spp. é desconhecida, com estudos descrevendo incidência em transplantados de órgão sólido entre 0,7% e 3,5%.^{4,5}

Em Portugal, a incidência é desconhecida, fundamentada em alguns relatos de casos e estudos retrospectivos. Duas análises retrospectivas recentes relataram o total de 10 casos de nocardiose e de 4 casos de nocardiose pulmonar, ao longo de 5 e 13 anos, respetivamente.^{7,8}

As hemoculturas permitem identificar o microrganismo, podendo ser necessárias duas semanas de incubação para a sua deteção. O isolamento a partir de amostras de fluidos não estéreis, como amostras respiratórias superiores, pode beneficiar da utilização de meios seletivos. O desenvolvimento de técnicas moleculares veio permitir a sua identificação de forma mais precisa; contudo, estas técnicas não estão ainda disponíveis por rotina.^{1,3}

Nocardia farcinica pertence ao complexo *Nocardia asteroides* e parece ser mais virulenta do que as restantes da espécie.¹ A distinção das outras bactérias deste complexo é possível quando inoculada em meio de ágar *Middlebrook* e incubada a 45 °C, com opacificação do meio de cultura, e na presença de resistência a eritromicina, tobramicina e cefotaxima. Esta distinção é importante pois *N. farcinica* pode causar doença grave e apresenta um padrão de resistência específico caracterizado por resistência à maioria dos betalactâmicos, inclusive cefalosporinas de 3.ª geração, e aos aminoglicosídeos, exceto amicacina (susceptibilidade 100%).⁹⁻¹¹

A doença pulmonar parece ser a manifestação mais frequente.^{2,3}

A taxa de mortalidade é elevada, próxima da registada para as infeções fúngicas invasivas, podendo aumentar em caso de doença disseminada.²

/ Caso clínico

Homem de 48 anos, com infeção por VIH-1 conhecida desde 2009, sob terapêutica antirretrovírica com abacavir, lamivudina e dolutegravir, com bom controlo imunoviológico, com contagem de linfócitos TCD4+ 492 células/ μ L (43%) e carga vírica <50 cópias/mL em abril de 2019. Nos antecedentes salientavam-se hepatite C crónica, diagnosticada em 2009 e tratada em 2015, com resposta virológica sustentada, e doença renal crónica terminal secundária a glomerulonefrite membranoproliferativa tipo 1. Em março de 2016 foi submetido a transplante renal (dador cadáver), tendo realizado imunossupressão de indução com timoglobulina e de manutenção com prednisolona 7,5mg/dia, ácido micofenólico e tacrolimus. Em 2018, por rejeição humoral crónica ativa, cumpriu 10 sessões de plasmaferese seguidas de imunoglobulina e duas administrações de rituximab, a última em junho de 2018, com boa resposta.

Em maio de 2019, foi internado por febre diária (temperatura timpânica de 38-38,5 °C), sem horário preferencial ou sintomas acompanhantes, e diarreia aquosa, com cerca de dez dejeções por dia, sem sangue ou muco, acompanhada de cólica abdominal generalizada, sem irradiação, que melhorava com evacuação. Iniciou antibioterapia empírica com piperacilina/ tazobactam, que se ajustou para azitromicina após isolamento de *Campylobacter jejuni* em coproculturas.



Figura 1 – Radiografia torácica demonstrando hipotransparência heterogênea do lobo inferior bilateral, sugestiva de condensação infecciosa bilateral

Ao terceiro dia de internamento, apesar da resolução da diarreia, verificou-se o recrudescimento do quadro febril, associado a tosse, inicialmente, seca e, posteriormente, produtiva, com toracalgia pleurítica e insuficiência respiratória de tipo 1. A telerradiografia do tórax (Fig. 1) evidenciou extensa hipotransparência presente em ambos os campos pulmonares, sugestiva de pneumonia bilateral, que foi posteriormente mais bem caracterizada por tomografia computadorizada (TC) (Fig. 2). Iniciou terapêutica empírica com piperacilina/ tazobactam e trimetoprim/sulfametoxazol; todavia, perante o agravamento progressivo da insuficiência respiratória, foi transferido para a unidade de cuidados intensivos, onde permaneceu durante 48 horas.

Realizaram-se colheitas de expetoração para pesquisa de bacilos ácido-álcool resistentes, teste de amplificação de ácidos nucleicos e exame cultural micobacteriológico, de sangue para exame cultural bacteriológico e para testes serológicos para agentes atípicos e de urina para pesquisa de antígenos de *Legionella pneumophila* e de *Streptococcus pneumoniae*. Realizou-se broncofibroscopia, que não mostrou alterações macroscópicas, mas com exame cultural do lavado broncoalveolar positivo para *Nocardia farcinica*, observando-se "muitos bacilos Gram-positivo ramificados". Perante este achado, ajustou-se a antibioterapia para um esquema combinado de trimetoprim/sulfametoxazol *per os* associado a imipenem por via endovenosa. Em complemento do estudo, procedeu-se a TC cranioencefálico e ecocardiograma, que excluíram envolvimento do sistema nervoso central e cardíaco. O doente apresentou boa evolução clínica, com progressiva diminuição da necessidade de oxigenoterapia e apirexia. Concluiu 21 dias de antibioterapia

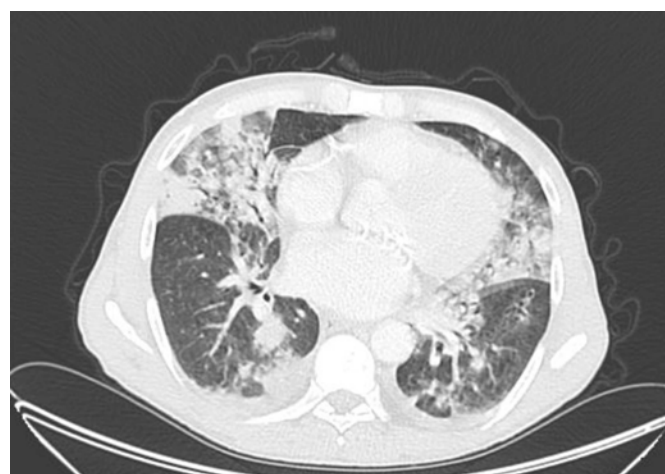


Figura 2 – Tomografia computadorizada (corte axial) com áreas de consolidação alveolar com broncograma aéreo, sugestivas de infeção, e discreto derrame pleural bilateral

combinada, em programa de hospitalização domiciliária, e manteve terapêutica com trimetoprim/sulfametoxazol. Aos cinco meses após instituição de terapêutica, o doente foi reavaliado clínica e radiologicamente, com evidência de melhoria (Fig. 3).



Figura 3 – Radiografia torácica após tratamento, sem condensação, demonstrando resolução radiológica da pneumonia

/ Discussão

As infeções em doentes imunodeprimidos constituem um desafio diagnóstico, quer pelo grande número de agentes etiológicos possíveis, quer pela rapidez e gravidade dos quadros clínicos que desenvolvem, implicando celeridade na marcha diagnóstica e início precoce de tratamento. Atualmente, o transplante renal é um procedimento frequente em pessoas com VIH sob tratamento e com bom controlo imunoviológico; no entanto, apesar da franca melhoria da qualidade de vida dos doentes, a utilização de fármacos imunossupressores pode comprometer, adicionalmente, a sua resposta imunológica.

A nocardiose é uma infeção rara, com uma taxa de incidência entre 0,7% e 1,3% em doentes transplantados renais. Segundo a literatura, os primeiros seis meses pós-transplante representam o período de maior risco, mas a dose total cumulativa de imunossupressores e os períodos de maior imunossupressão, nomeadamente após episódios de rejeição, também aumentam significativamente este risco.

Nocardia farcinica pode causar doença pulmonar extensa e grave, de apresentação inespecífica e com rápida disseminação. Apesar de ser sensível a alguns dos fármacos utilizados empiricamente, é importante o seu isolamento, pois exige ciclos mais prolongados de antibioterapia do que os utilizados na pneumonia causada pelos agentes mais comuns.

Nos laboratórios portugueses não são realizados testes de sensibilidade a antimicrobianos para bactérias desta espécie, pelo que a escolha da antibioterapia tem de se basear nos esquemas terapêuticos apresentados na literatura como tendo melhor eficácia.

/ Referências

- Chen S, Watts M, Maddocks S, Sorrell T. *Nocardia* species. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 3059-3070.e3.
- Martinez R, Menendez R, Reyes S, et al. Pulmonary nocardiosis: Risk factors and outcomes. *Respirology*. 2007;12(3):394-400. doi:10.1111/j.1400-1843.2007.01078.x.
- Kandi V. Human nocardia infections: A review of pulmonary nocardiosis. *Cureus*. 2015;7(8):10-15. doi:10.7759/cureus.304.
- Wilson JW. Nocardiosis : Updates and clinical overview. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(4):403-407. doi:10.1016/j.mayocp.2011.11.016.
- Shrestha S, Kanellis J, Korman T, et al. Different faces of *Nocardia* infection in renal transplant recipients. *Nephrology*. 2016;21(3):254-260. doi:10.1111/nep.12585.
- Uttamchandani RB, Daikos GL, Kramer MR, et al. Nocardiosis in 30 patients with advanced human immunodeficiency virus infection: Clinical features and outcome. *Clin Infect Dis*. 1994;18(3):348-353. doi:10.1093/clinids/18.3.348.
- Oliveira Cabrita BM, Correia S, Jordão S, et al. Pulmonary nocardiosis: A single center study. *Respir Med Case Reports*. 2020;31. doi:10.1016/j.rmcr.2020.101175.
- Guedes M, Figueiredo P, Sarmento A. Nocardiose: estudo retrospectivo de 10 doentes num Serviço de Doenças Infecciosas. *Rev Port Doenças Infecc*. 2017;13:113-118. <http://spdimc.org/revista/>.
- Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(2):259-282. doi:10.1128/CMR.19.2.259-282.2006.
- Stringham R, Shah NR. An update on diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2010;99(February):11-15.
- Mara Carson AH. Opacification of Middlebrook agar as an aid in identification of *Nocardia farcinica*. *J Clin Microbiol*. 1993;31(11):3040-3041.

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Meningite tuberculosa – a importância da suspeição clínica

Tuberculous meningitis – the importance of clinical suspicion

/ F. Lima¹ / P. Costa¹ / F. Carreiro²
/ M. Rocha³ / A. Prisca⁴ / L. Dias⁵

¹ Interna de Formação Específica de Medicina Interna, no Hospital Divino Espírito Santo de Ponta Delgada

² Assistente Hospitalar de Medicina Interna, no Hospital Divino Espírito Santo de Ponta Delgada

³ Assistente Graduada de Medicina Interna, no Hospital Divino Espírito Santo de Ponta Delgada

⁴ Assistente Hospitalar de Doenças Infecciosas, no Hospital Divino Espírito Santo de Ponta Delgada

⁵ Assistente Graduado Sênior de Medicina Interna, no Hospital Divino Espírito Santo de Ponta Delgada

Correspondência:

Filipa Bacalhau Lima

Hospital Divino Espírito Santo de Ponta Delgada

Av. D. Manuel I, 9500-370, Ponta Delgada

Email: filipafbsl@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em
25/02/2021

Artigo aceite para publicação em
24/04/2021

/ Resumo

Introdução: A meningite tuberculosa é rara, mas potencialmente grave e o seu diagnóstico representa um enorme desafio.

Caso clínico: Indivíduo do sexo masculino, 86 anos, com antecedentes de hipertensão arterial, diabetes *mellitus* tipo 2 e polimialgia reumática, sob terapêutica com corticoide sistémico e metotrexato. Recorreu ao Serviço de Urgência por quadro de alucinações visuais. Não apresentava alterações ao exame objetivo ou alterações analíticas de relevo e a tomografia computadorizada cranioencefálica revelou apenas atrofia cortical, tendo tido alta e sido encaminhado para consulta de Neurologia, por suspeita de síndrome demencial. Por manutenção da sintomatologia dois dias depois, associada a febre e subida dos parâmetros inflamatórios, ficou internado, tendo sido detetado *Mycobacterium tuberculosis*, por biologia molecular, no líquido cefalorraquídeo. Iniciou terapêutica antibacilar quádrupla, associada a dexametasona e suspendeu a toma de metotrexato, apresentando evolução clínica favorável.

Discussão: No caso evidenciado, a presença de vários fatores de risco para imunossupressão levou à suspeição clínica, permitindo o diagnóstico e início precoce do tratamento, o que contribuiu para o bom prognóstico. A pesquisa e tratamento de tuberculose latente previamente ao início de terapêutica imunossupressora permite evitar complicações potencialmente fatais decorrentes da reativação do *Mycobacterium tuberculosis*.

Palavras-chave: Tuberculose meníngea; *Mycobacterium tuberculosis*; Tuberculose latente; Fatores de risco; Imunossupressão

/ Abstract

Introduction: Tuberculous meningitis is a rare but serious illness, and its diagnosis is very challenging.

Clinical case: Male, 86 years old, with arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus and polymyalgia rheumatica, treated with corticosteroid and methotrexate. He was admitted to the emergency service with visual hallucinations. The examination and blood tests performed had no significant changes, and the cranial computed tomography revealed cortical atrophy, so the patient was discharged and sent to Neurology query for dementia screening. Due to the persistence of symptoms associated with fever and increase of inflammatory parameters, 2 days later, he was hospitalized and Mycobacterium tuberculosis was detected in the cerebrospinal fluid. He started on a 4-drug regimen associated with dexamethasone and stopped methotrexate, with positive clinical evolution.

Discussion: In this case, the presence of multiple risk factors were crucial to the clinical suspicion and the diagnosis, allowing early initiation of the treatment, which is essential for a good prognosis. The diagnosis of latent tuberculosis previous to the initiation of immunosuppressive treatment is essential to avoid potentially fatal complications of the reactivation of the Mycobacterium tuberculosis.

Keywords: Meningeal tuberculosis; Mycobacterium tuberculosis; Latent tuberculosis; Risk factors; Immunosuppression

/ Introdução

A meningite tuberculosa (MT) é a manifestação extra-pulmonar de tuberculose menos frequente(1), resultando da disseminação do *Mycobacterium tuberculosis* para o sistema nervoso central(2). A sua mortalidade é elevada, e os doentes que sobrevivem podem sofrer importantes sequelas neurológicas, maioritariamente devido ao atraso no diagnóstico(3–5). A existência de manifestações clínicas pouco específicas e a pequena quantidade de bacilos no líquido cefalorraquideo (LCR) fazem com que o diagnóstico seja moroso e desafiante(3,6). A presença de pleocitose linfocítica, a elevação dos níveis de proteínas e a diminuição dos níveis de glicose no LCR levantam a suspeita clínica, mas o diagnóstico definitivo é feito através da identificação do *Mycobacterium tuberculosis* em exame cultural ou por biologia molecular, no LCR(7,8).

Esta infeção pode surgir em crianças e adultos de todas as idades. No entanto, estão descritos fatores de risco específicos, como o alcoolismo crónico, a idade avançada, a diabetes *mellitus*, a infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana ou outras condições que comprometam o sistema imunitário, como tratamentos imunossupressores(9). O início atempado da terapêutica antibacilar é o único fator que contribuiu para a redução da morbimortalidade, sendo habitualmente utilizada terapêutica antibacilar quádrupla, durante 2 meses, seguida de 7 a 10 meses de terapêutica dupla(10).

/ Caso clínico

Os autores apresentam o caso de um doente do sexo masculino, com 86 anos, autónomo, com antecedentes pessoais de hipertensão arterial, doença coronária, doença cerebrovascular, doença renal crónica estágio 3, diabetes *mellitus* tipo 2 e polimialgia reumática, medicado com metotrexato 10 mg/semana e prednisolona 15 mg/dia. Desconhecia história de tuberculose no passado. Recorreu ao Serviço de Urgência (SU) por quadro de alucinações visuais complexas, com cerca de duas semanas de evolução e de agravamento progressivo. Negava outros sintomas acompanhantes. Ao exame objetivo apresentava-se apirético, com escala de coma de Glasgow de 15 e sem outras alterações, nomeadamente presença de sinais meníngeos. Analiticamente, a salientar, anemia normocítica normocrômica (hemoglobina de 10,3 g/dl) e proteína C reativa (PCR) de 6,4 mg/dl. O sedimento urinário e a radiografia do tórax não apresentavam alterações. Realizou tomografia computadorizada cranioencefálica, que revelou apenas atrofia cortical, teve alta e foi encaminhado para consulta de Neurologia, por suspeita de síndrome demencial. Regressou ao SU, dois dias depois, por manutenção da sintomatologia, associada a agitação psicomotora. Apresentava febre (temperatura de 37,8 °C) e, analiticamente, subida da PCR (11,7 mg/dl) e ligeiro agravamento da função renal (creatinina de 2,21 mg/dl). Ficou internado para esclarecimento do quadro, tendo sido realizada punção lombar, que revelou a presença de 75 células/uL, com predomínio de polimorfonucleares, 78% de neutrófilos,

12% de linfócitos e 10% de monócitos, proteinorráquia acentuada (1,46 g/dL) e glicose normal (136 mg/dL). Foi detetado *Mycobacterium tuberculosis* no LCR, por biologia molecular, pelo que iniciou terapêutica antibacilar quádrupla, com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol, associada a dexametasona, e suspendeu a toma de metotrexato. Do restante estudo, a salientar: IGRA positivo, hemoculturas e urocultura negativas; exame direto com coloração gram, cultural e pesquisa por virologia molecular de enterovírus, herpesvírus e parvovírus no LCR negativos; serologia do VIH, hepatites B e C negativas; exame direto com pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes e cultural em meio sólido e líquido da urina, expetoração e suco gástrico (colhido em três dias consecutivos) negativos, após 42 dias de incubação. O doente foi também observado pela Oftalmologia, que excluiu a presença de tubérculos coróides.

A evolução clínica foi favorável, apresentando melhoria progressiva da síndrome confusional e apirexia sustentada, após início da terapêutica. Teve alta ao vigésimo dia de internamento, com desmame progressivo da corticoterapia instituída. Manteve seguimento em consulta de Doenças Infecciosas, tendo cumprido dois meses de terapêutica anti-bacilar quádrupla e, após, isoniazida associada a rifampicina.

/ Discussão

A meningite tuberculosa é potencialmente grave e o seu diagnóstico representa um enorme desafio. O caso apresentado reforça a importância de uma história clínica cuidada e da pesquisa ativa detalhada de fatores de risco para tuberculose meníngea. Contudo, há outros diagnósticos diferenciais que é importante ter em conta, como a listeriose.

A listeria é um bacilo gram-positivo intracelular facultativo, com tropismo para o sistema nervoso central, sendo responsável por quadros de meningite, sobretudo em grupos de risco como idosos, grávidas, diabéticos, transplantados ou doentes sob terapêutica imunossupressora, originando muitas vezes um quadro clínico inespecífico, como o descrito neste caso. A listeria raramente é visível com a coloração gram, pelo que o diagnóstico é realizado pelo exame cultural do LCR ou sangue, o que nos permitiu a exclusão deste diagnóstico(11,12).

Neste caso clínico os achados citoquímicos do LCR não foram os mais típicos de meningite tuberculosa, sendo a presença maioritária de neutrófilos mais comum noutras meningites

bacterianas; contudo, essas foram excluídas pelo exame cultural. Atendendo à elevada suspeição, foi considerado o diagnóstico de meningite tuberculosa, que acabou por se confirmar.

Este caso demonstra ainda que a pesquisa de tuberculose latente é fulcral em populações de risco, uma vez que a sua reativação é a principal causa de novos casos de tuberculose ativa(13). A tuberculose latente consiste na presença de uma resposta imune persistente ao *Mycobacterium tuberculosis* sem que haja evidência clínica de doença ativa, sendo o seu diagnóstico realizado pela positividade da prova tuberculínica ou do IGRA(14).

Estima-se que um terço da população mundial tenha tuberculose latente(15), e os doentes com doença autoimune, sob terapêutica imunossupressora, estão sujeitos a um maior risco da sua reativação(16). O risco de reativação do *Mycobacterium tuberculosis* varia de acordo com o fármaco utilizado e parece ser maior com o uso de DMARD biológicos, pelo que o rastreio de tuberculose latente é atualmente preconizado para todos os doentes antes do início desta terapêutica. A toma de DMARD clássicos e de corticoides, sobretudo se numa dose superior a 15 mg/dia de prednisolona (ou equivalente) por mais de 2 a 4 semanas, está também associada a um maior risco, pelo que a pesquisa de tuberculose latente está também recomendada nestes doentes(16-18). Quando diagnosticada, o tratamento deve ser realizado preferencialmente antes do início da imunossupressão, havendo vários regimes terapêuticos disponíveis, como isoniazida ou rifampicina, em monoterapia ou isoniazida associada a rifampicina(13,19).

/ Conclusão

No caso apresentado, a presença de fatores de risco, como a idade, a diabetes e a medicação imunossupressora, levou à suspeição clínica de tuberculose meníngea, permitindo o diagnóstico e início precoce do tratamento, fatores-chave para um bom prognóstico.

Apesar de não estar formalmente recomendado o rastreio de tuberculose latente em doentes sob terapêutica com DMARD clássicos e corticoides, é importante avaliar a sua necessidade caso a caso, sendo cada vez mais consensual o seu rastreio e tratamento prévios ao início da terapêutica imunossupressora, evitando assim complicações potencialmente fatais decorrentes da reativação do *Mycobacterium tuberculosis*,

/ Referencias

1. Luo M, Wang W, Zeng Q, Luo Y, Yang H, Yang X. Tuberculous meningitis diagnosis and treatment in adults : A series of 189 suspected cases. *Exp Ther Med*. 2018;(8):2770-6.
2. Davis AG, Rohlwink UK, Prost A, et al.. The pathogenesis of tuberculous meningitis. *J Leukoc Biol*. 2019;1-28.
3. Philip N, William T. Diagnosis of tuberculous meningitis : challenges and promises. *Malaysian J Pathol*. 2015;37(1):1-9.
4. Méchaï F, Bouchaud O. Tuberculous meningitis: Challenges in diagnosis and management. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(7-8):451-7.
5. Marais S, Pepper DJ, Schutz C, Wilkinson RJ, Meintjes G. Presentation and outcome of tuberculous meningitis in a high HIV prevalence setting. *PLoS One*. 2011;6(5):e20077.
6. Tan JL, Sudzilla N, Alwi MB. Rare clinical presentation of tuberculous meningitis: A case report. *Malaysian J Med Sci*. 2017;24(5):119-23.
7. Murthy JMK, Murthy JMK, Road E. Tuberculous meningitis : The challenges. *Neurol India*. 2018;(5):1-9.
8. Bento J, Silva A, Rodrigues F, Duarte R. Métodos diagnósticos em tuberculose. *Acta Med Port*. 2011;24:145-54.
9. Qu J, Zhou T, Zhong C, Deng R, Lü X. Comparison of clinical features and prognostic factors in HIV-negative adults with cryptococcal meningitis and tuberculous meningitis: A retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):1-8.
10. Davis A, Meintjes G, Wilkinson RJ. Treatment of Tuberculous Meningitis and Its Complications in Adults. *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20(3):1-15.
11. Schlech WF. Epidemiology and clinical manifestations of listeria monocytogenes infection. *Gram-Positive Pathog*. 2019;7(3):793-802.
12. Pagliano P, Ascione T, Boccia G, De Caro F, Esposito S. Listeria monocytogenes meningitis in the elderly: Epidemiological, clinical and therapeutic findings. *Infez Med*. 2016;24(2):105-11.
13. Huaman MA, Sterling TR. Treatment of Latent Tuberculosis Infection – An Update. *Clin Chest Med*. 2019;40(4):839-48.
14. Hasan T, Au E, Chen S, Tong A, Wong G. Screening and prevention for latent tuberculosis in immunosuppressed patients at risk for tuberculosis: a systematic review of clinical practice guidelines. *BMJ Open*. 2018;8(9):e022445.
15. Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, Getahun H, Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(11):1269-78.
16. Evangelatos G, Koulouri V, Iliopoulos A, Fragoulis GE. Tuberculosis and targeted synthetic or biologic DMARDs, beyond tumor necrosis factor inhibitors. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1-21.
17. Anton C, Machado FD, Mario J, Ramirez A, Bernardi RM, Palominos PE, et al. Latent tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases. *J Bras Pneumol*. 2019;45(2):1-7.
18. Vozoris NT, Seemangal J, Batt J. Prevalence, screening and treatment of latent tuberculosis among oral corticosteroid recipients. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1373-5.
19. Haley CA. Treatment of latent tuberculosis infection. *Microbiol Spectr*. 2017;162(5):1-32.

HISTÓRIA DA MEDICINA

Vincent van Gogh: um caso clínico de neuroborreliose de Lyme com ‘pseudotumor cerebri’? – Parte I

Vincent van Gogh: a clinical case of Lyme neuroborreliosis with ‘pseudotumor cerebri’? – Part I

/ J. A. David de Morais¹

¹ Especialista em Infeciologia, Medicina Interna e Medicina Tropical; Doutorado e Agregação em Parasitologia Humana. Aposentado

Correspondência:

J. A. David de Morais
Rua José Régio 36
7005-537 Évora
Telf.: 266 751 848
Email: j.davidmorais@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em
??/0?/20??

Artigo aceite para publicação em
??/0?/20??

"... a minha vida está atacada na sua própria raiz, os meus passos estão já cambaleantes."

Van Gogh (carta escrita ao irmão no mês em que se suicidou)

/ **Resumo**

Muitos têm sido os diagnósticos sugeridos para a(s) possível(eis) doença(s) de Vincent van Gogh. Todavia, importa reconhecer que, o mais das vezes, eles foram formulados por elementos estranhos ao domínio da Medicina, basearam-se em dados clínicos equívocos e não consideraram a componente epidemiológica. Assim, conjugando a epidemiologia e a clínica, o autor, que é médico especialista em Infeciologia, admite como possível o diagnóstico de borreliose de Lyme, na fase de disseminação tardia com quadro de ‘pseudotumor cerebri’.

Palavras-chave: Vincent van Gogh; Paul Gauguin; Borreliose de Lyme; ‘Pseudotumor cerebri’

/ **Abstract**

Many diagnoses have been suggested for Vincent van Gogh's disease(s). However, it is important to recognize that most of the diagnoses were made by non-doctors, based on equivocal clinical data and did not consider the epidemiological context. Thus, combining epidemiology and clinic, the author, a medical specialist in infectious diseases, admits as possible the diagnosis of Lyme borreliosis, in the late disseminated phase with ‘pseudotumor cerebri’.

Keywords: Vincent van Gogh; Paul Gauguin; Lyme borreliosis; ‘Pseudotumor cerebri’

/ Introdução

A genialidade da pintura de Vincent van Gogh (1853-1890) não oferece contestação – um pintor manifestamente à frente do seu tempo. Todavia, a sua popularidade actual decorre, não só da grandeza da sua produção pictórica, mas, outrossim, do conhecimento público da sua vida atribulada, aliás explorada pelos meios de comunicação social, *v. g.*, pelo cinema, televisão e numerosas publicações.

Não obstante a vasta documentação coetânea da sua existência, em especial a sua volumosa correspondência – mais de 800 cartas, cerca de um terço das quais endereçadas ao seu irmão Theo² –, um aspecto em particular tem sido objecto de grande especulação: a(s) doença(s) de que van Gogh enfermava e que pode(m) ter contribuído para o seu trágico fim, o suicídio. Obviamente que a fiabilidade da maioria dos hipotéticos diagnósticos, formulados *a posteriori*, é questionável: vários desses diagnósticos têm sido produzidos por críticos de arte e por vultos da literatura, e não por médicos, sendo evidentes interpretações clínicas por vezes incorrectas, acrescidas de manifesta carência da necessária contextualização epidemiológica. Assim, enquanto médico infecciosologista, procurámos formular aqui um diagnóstico, que supomos plausível, escudado quer na vertente clínica, quer na vertente epidemiológica.

/ Esboço da biografia de Vincent van Gogh

A 30 de Março de 1853 nasce, em Groot-Zundert (pequena aldeia holandesa), Vincent Willem van Gogh, filho de um pastor calvinista. Era uma criança rebelde e pouco sociável, e manteria esta peculiar personalidade até ao seu dramático suicídio.

Aos 16 anos de idade vai para Haia, onde começa a trabalhar com um tio numa sucursal de uma empresa que comercializava obras de arte. Ao serviço dessa empresa trabalhará também em Bruxelas e em Londres. Em 1875 é transferido para Paris, mas, cerca de um ano depois, é despedido por mau relacionamento com os clientes. Volta a Inglaterra, onde trabalha como auxiliar de professor de uma escola primária; todavia, a breve trecho regressa aos Países Baixos, onde as suas relações familiares são problemáticas: tão-só o seu irmão Theo (Theodore van Gogh), mais novo quatro anos, lhe vota compreensão e apoio monetário, apoio que aliás se manterá por toda a vida – van Gogh nunca foi capaz de garantir os meios para a sua própria subsistência. Passa por períodos depressivos e decide seguir a carreira do pai, frequentando uma escola evangélica em Bruxelas. Torna-se missionário (pregador leigo) na Bélgica, nas minas de carvão de Borinage, o "*País Negro*", mas a sua vivência com a miséria dos trabalhadores leva-o a uma grande crise espiritual. Pelo seu empenho na defesa exaltada dos mineiros, é dispensado ao fim de seis meses, sob pretexto de não possuir dotes oratórios. Desenha bastante e interessa-se pela pintura: copia obras de alguns pintores célebres, designadamente Jean-François Millet (1814-1875), cuja dedicação ao ruralismo

toma por modelo – refere-se-lhe como "o pai Millet". Desloca-se para Bruxelas e, durante cerca de meio ano, estuda desenho anatómico e de perspectiva na Academia de Belas Artes. Muda-se para Haia, para ser iniciado em pintura pelo seu primo Anton Mauve (1838-1888), pintor que gozava de uma certa projecção, mas acaba por se desentender também com ele. Conhece, então, Sien (Christine Clasina Maria Hoornik), uma prostituta que estava grávida, e decide viver com ela ("*Sien became is muse*"²): utiliza-a como modelo, tanto mais que não tem dinheiro para pagar a modelos. Entretanto é internado no Hospital Municipal de Haia para ser tratado de uma hipotética "blenorragia" (? – vide infra). Pretende casar-se com Sien – com quem viveria quase dois anos –, o que suscita acervos conflitos com os pais e amigos: o pai ameaça interná-lo num sanatório para "lunáticos", em Gheel, perto de Antuérpia. A frustração de van Gogh é grande; sentia que tinha agora a afectividade de uma "família", como não tivera em casa dos pais: "*Não obstante ter acolhido em minha casa a mulher e os seus dois filhos e ter tido algumas desagradáveis experiências – algumas delas verdadeiramente difíceis –, mesmo assim o encontro trouxe-me uma certa calma e serenidade*"³ – carta ao irmão, Fevereiro de 1883.

Vai para Paris, onde reside o irmão Theo (1857-1891), que não fora previamente avisado desta sua deslocação, e instala-se no seu apartamento. Theo, que trabalha numa galeria de arte, facultava-lhe o conhecimento de alguns pintores célebres, designadamente: Monet, Renoir, Sisley, Pissarro, Degas, Signac e Seurat. Na capital francesa, van Gogh depara-se com o torvelinho de várias correntes pictóricas: Impressionismo, Pontilhismo, *Cloisonnisme*, Japonismo, etc. Entretanto, os quadros que deixara em Nuenen, na Holanda, onde viveu com os pais durante algum tempo, são comprados por um adeleiro, que os vende a dez cêntimos cada, sendo os restantes queimados.

Em Fevereiro de 1888 (pouco mais de dois anos antes da sua morte), parte para Arles, em busca da utopia, mas acaba por mergulhar numa alucinante distopia. Para auto-satisfação do seu ego, diz que vai à procura do "Japonismo" (então em moda) do Sul de França – "*Je me dis toujours qu'ici je suis au Japon*"⁴ –, mas outras razões pesaram nessa decisão, *v. g.*: os conflitos frequentes com pessoas com quem convivia em Paris; as suas excentricidades (o pintor Jean-Baptiste Guillaumin, seu amigo, afirmaria: "*Vincent despia-se, punha-se de joelhos para melhor se explicar e nada havia que o acalmasse*"¹); e a saturação do irmão em casa do qual se instalara, que desabafa: "*A vida é quase insuportável; já ninguém pode vir a minha casa porque Vincent está sempre a provocar discussões; além disso, é tão desorganizado que a nossa casa está longe de ser agradável. Espero que vá instalar-se sozinho em qualquer lado*"¹ – van Gogh vestia a roupa de Theo e chegou a utilizar as suas meias lavadas para limpar os pincéis⁵.

Em Arles, arrenda parte de um edifício – a designada "casa amarela", que celebrou numa pintura –, onde pretende fundar uma comunidade de artistas. Pinta numerosos quadros, em

especial nas suas deslocações aos campos circundantes; pinta também à noite, para o que prende velas ao cavalete e à aba do chapéu. Em Outubro de 1888, chega a Arles o pintor Paul Gauguin (1848-1903), dando início à pretensa comunidade de artistas, mas a breve trecho o desentendimento entre ambos torna-se patente: as discussões geram "*uma electricidade excessiva*" e ambos saem delas "*com a cabeça como uma bateria eléctrica depois de descarregada*" – carta de Vincent a Theo, Dezembro de 1888³. A 23 de Dezembro desse ano, van Gogh ameaça Gauguin com uma navalha, o que leva este a sair de casa. Tresloucado, van Gogh corta parte de uma orelha, depois embrulha-a e vai "*à la maison de tolérance n.º 1*" oferecê-la a uma prostituta. De madrugada, a polícia encontra-o na cama, "*ne donnant presque plus signe de vie*", sendo "*admis d'urgence à l'hospice*"⁶. Por alucinações e insónias, em Março de 1889 é admitido no hospital local. Em Maio, por sua própria vontade, é internado no asilo psiquiátrico de Saint-Paul-de-Mausole, nas imediações de Saint-Rémy-de-Provence (antes do internamento, tinha avançado a hipótese quixotesca de se alistar na Legião Estrangeira), alternando-se os períodos de lucidez e de crises. Depois de recuperar o seu tanto, é autorizado a pintar ao ar livre, sob vigilância de um enfermeiro: é o período em que pinta várias composições com ciprestes, que entende serem símbolos da morte. Esteve internado no asilo psiquiátrico durante um ano, e na nota de alta do hospício, a 16 de Maio de 1890, o Dr. Peyron escreve: "*O doente, embora calmo a maioria do tempo, teve vários ataques durante o internamento [...] que duraram de duas semanas a um mês [...] e tentou várias vezes envenenar-se ingerindo as tintas que usava no seu trabalho ou bebendo querosene, que conseguia furtar a um servente enquanto este enchia os candeeiros. [...] Entre os ataques, o doente mantinha-se perfeitamente tranquilo e dedicava-se com ardor à pintura*"³.

Abandona o Sul de França e parte para Paris, onde visita o seu irmão Theo e, a conselho deste, vai instalar-se em Auvers-sur-Oise, não longe da capital francesa: esta localidade foi escolhida por ali viver o Dr. Gachet (1828-1909), médico e pintor amador, que aceita cuidar de van Gogh. Todavia a opinião de van Gogh acerca do médico não é muito lisonjeira: "*dá a impressão de ser deveras excêntrico, [...] o problema nervoso do qual ele me parece estar a sofrer [é] pelo menos tão grave quanto o meu. [...] está tão desencorajado com a profissão de médico como eu com a minha pintura*" – cartas a Theo e à cunhada, Maio de 1890³. Em Julho de 1890, mês em que se suicida, escreve à mãe e à irmã: "*Agora sinto-me mais calmo do que no passado e, em boa verdade, a inquietude na minha cabeça abrandou significativamente*"³. No dia 27 desse mês, como habitualmente, sai para pintar mas só regressa à noite: tinha pedido ao seu estalajadeiro que lhe emprestasse uma pistola para, alegadamente, afugentar os corvos que o perturbavam enquanto pintava. Com dores, confessa que tinha disparado um tiro 'no peito'. Em boa verdade, o seu suicídio estava já anunciado: a automutilação – a amputação da orelha – era um acto pré-suicidário, e já tentara várias vezes envenenar-

se no asilo psiquiátrico. O Dr. Gachet faz-lhe o penso ao ferimento e informa o irmão do sucedido. No dia 29, senta-se durante todo o dia na cama e permite-se fumar cachimbo e conversar, enquanto a hemorragia interna prossegue, paulatinamente. Faleceria durante a noite, sendo enterrado no cemitério de Auvers, sem cerimónias religiosas por se tratar de um suicida.

Gauguin diz que o tiro disparado por van Gogh teria sido no 'ventre', e não no peito⁷, o que clinicamente faz mais sentido: um disparo no peito danificaria a função pulmonar, e, por lesão directa no pulmão e pelo efeito compressor do subsequente hemotórax, não se afigura plausível que Vincent passasse o dia anterior ao falecimento na cama a conversar e a fumar cachimbo.

Apenas seis meses após a sua morte, morre Theo, num hospital de loucos da Holanda: tinha tão-só 33 anos de idade. Em 1914, o seu corpo é exumado e transferido para junto da campa de van Gogh, em Auvers-sur-Oise.

Trágico destino o dos três irmãos van Gogh. O irmão mais novo, Cornelius Vincent, iria para a África do Sul combater pela causa dos Bóeres contra a ocupação inglesa, e aí se teria suicidado.

/ A(s) doença(s) de Vincent

Segundo a generalidade dos autores, van Gogh não assinava o apelido nas suas obras por entender que era difícil aos franceses pronunciá-lo e, de feito, grafava apenas "Vincent". Pessoalmente, entendemos que bem outras terão sido as razões dessa opção: ainda na Holanda, usou o nome Vincent, que não o apelido, designadamente na litografia *Sorrow*, que retrata a prostituta Sien com a qual pretendia casar-se. Ora, estando em conflito aberto com o pai por esta tão delicada questão, não se afigura que ele, pastor calvinista puritano como era, consentisse – ou Vincent ousasse – utilizar o patronímico van Gogh: passou, pois, a quedar-se apenas pelo seu nome de baptismo (Fig. 1).

Importa, *ab initio*, atentar que Vincent possuía uma "personalidade paranóide", sendo bem manifestos esses traços de personalidade no seu comportamento, sobejamente documentado (a '*personalidade paranóide*' não é, note-se, a *psicose* 'esquizofrenia paranóide'). De acordo com os estudos pioneiros de Melanie Klein (1882-1960), a '*personalidade paranóide*' pode representar uma vivência deficiente e mal resolvida da "*posição paranóide-esquizóide*" da fase oral da criança: é a fase em que a criança cinde o seio materno em "bom objecto" ("objecto" no sentido psicanalítico), o que está presente e é gratificante, e "mau objecto", isto é, o seio desejado da mãe que se ausenta, sendo por isso frustrante para a criança⁸. Os dois "objectos" cindidos, antagónicos, são posteriormente reunidos de novo: ocorre, então, a designada "reparação de objecto" materno⁹. Em Vincent, estaremos perante uma regressão à fase oral da "*posição paranóide-esquizóide*", deficientemente ultrapassada? Não temos dados biográficos que nos permitam fazer uma interpretação pedopsicanalítica da vivência da fase oral de Vincent, e a única

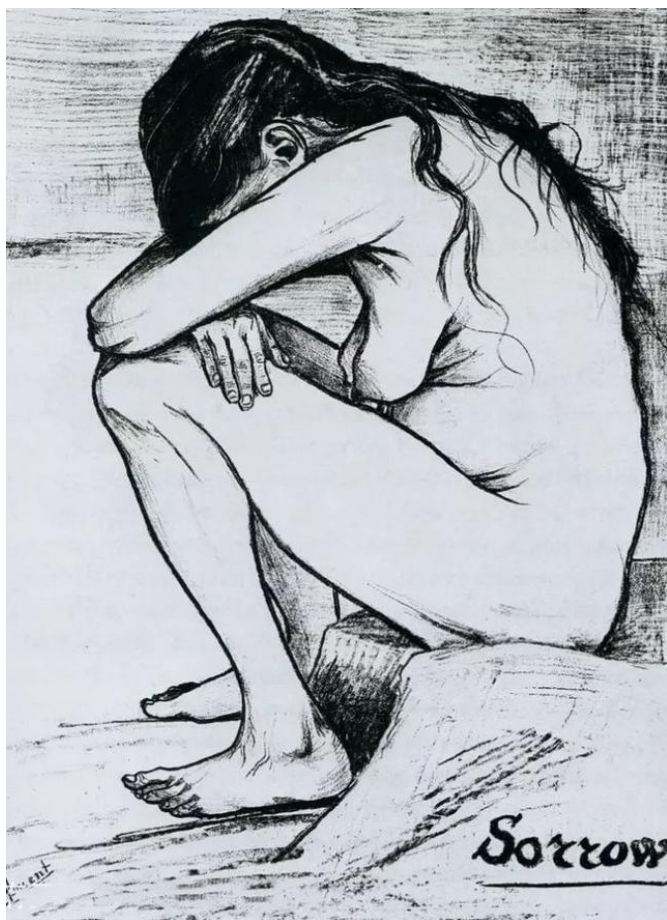


Fig. 1 – Tristeza (*Sorrow*) – litografia de Vincent, Haia, Novembro de 1882 (várias colecções).

coisa que podemos especular é que a sua mãe deveria ter sido uma propiciadora do seio aleitante muito ansiosa e insegura, que, de certo modo, o preteriu em favor dos outros cinco filhos subsequentes. Pouco depois do seu casamento, dera à luz uma criança nada-morta, Vincent Willem van Gogh [I], e, um ano depois, deu à luz uma outra criança, que recebeu exactamente o mesmo nome da anterior, Vincent Willem van Gogh [II], o futuro pintor, o duplo de um ausente frustrante, fruto de uma gravidez manifestamente stressante: van Gogh [I] nasceu a 30 de Março de 1852, e van Gogh [II] a 30 de Março de 1853. Aliás, a ligação de Vincent à prostituta Sien, que lhe proporcionava "calma e serenidade"³, pode ser vista, simbolicamente, como um desejo de regresso à imagem mnésica da mãe idealizada – ao querer proteger a prostituta, na verdade é ele quem procura protecção para as suas manifestas carências afectivas. Assim, a pintura viria a ser para ele uma forma de sublimação. Posteriormente, a 'personalidade paranóide' de Vincent foi sendo reforçada ainda mais pelos seus insucessos, que ele atribuía sempre a outrem: rejeição pelas mulheres por quem se apaixonou – Eugénie (Londres, 1873) e a sua prima Kee (1881); foi preterido na

admissão à escola de Teologia de Amesterdão (1878); foi-lhe recusada a renovação do contrato de evangelizador laico (1879); a sua perene incapacidade de se auto-sustentar monetariamente, dependendo sempre do dinheiro doado pelo irmão, etc. Daqui resultariam comportamentos agressivos para com a maioria das pessoas com quem conviveu, v. g., o pintor Mauve, seu primo e seu iniciador na arte pictórica, e a maioria dos pintores com quem se relacionou em Paris; ameaças e injúrias à mulher do "Père Tanguy", um comerciante de tintas que, na sua loja, facultava a exposição de obras de pintores em início de carreira; o desentendimento com o Dr. Paul Gachet, seu médico, etc. Mas é já uma inequívoca manifestação paranóide, com "complexo de perseguição", a suspeita de que o queriam envenenar¹⁰ e a tentativa de agressão a Paul Gauguin, com uma navalha.

Gauguin era cinco anos mais velho do que Vincent, e acabou por ceder ao convite para se juntar a ele em Arles, para ali fundarem a idealizada comunidade de pintores – a pretensa 'comunidade' durou apenas cerca de três meses. *Ab initio*, Gauguin teve dificuldade em se adaptar à completa desorganização em que Vincent vivia: "por todo o lado, uma desordem que me chocava. A caixa de tintas mal podia conter todas aquelas bisnagas esmagadas, sempre abertas [...], toda aquela porcaria"⁷. Demais, Gauguin via, realisticamente, as modestas finanças de ambos (dinheiro enviado de Paris por Theo) "tomarem os mesmos confusos caminhos", pelo que teve de organizar um registo obrigatório das despesas, e ele próprio passou a cozinhar, poupando-se assim nos gastos com o modesto restaurante onde ambos comiam⁷. Psicanaliticamente, Gauguin é, pois, o superego que se impõe a Vincent, procurando pôr ordem na sua conduta infantil e desorganizada – trata-se, afinal, da conflitualidade de Vincent com o seu superego, bem descrita por Freud. Com tão antagónicas personalidades, as relações entre ambos degradaram-se rapidamente. Aliás, subjectivamente, Vincent reconhecia já não se sentir bem de saúde: "**Gauguin chegou de boa saúde. Dá-me a impressão de estar melhor do que eu**" – carta ao irmão, Outubro de 1888³. Uma noite, foram ambos a um café e Vincent bebeu absinto, bebida de que usava e abusava (alguns autores sugeriram que ele se teria intoxicado com o consumo deste destilado, que foi proibido em alguns países face aos seus efeitos neurotóxicos). Os factos então ocorridos foram mais tarde descritos pelo próprio Gauguin: "**Subitamente, atirou-me à cabeça o copo e o respectivo conteúdo. Esquivei-me ao golpe e, agarrando-o pela cintura** [Gauguin era um homem possante], **minutos depois já Vincent se encontrava na cama onde, passados alguns segundos, adormeceu para só acordar na manhã seguinte**". Nessa manhã, Gauguin informou Vincent que iria escrever a Theo anunciando-lhe a sua decisão de se ir embora de Arles. À noite, decidiu ir passear sozinho, mas a certa altura sentiu passos atrás de si: "**Virei-me no preciso momento em que Vincent se precipitava sobre mim, com uma navalha aberta na mão**". Face a esta atitude de Vincent, Gauguin decidiu não voltar a casa, e dormiu num hotel. O que se passou a seguir

é geralmente conhecido: o psicodrama de Vincent a cortar uma orelha (ele próprio se retrataria com a cabeça entrapada – Fig. 2), seguido do acto trágico-cómico de a ir oferecer, metida num envelope, a uma prostituta num lupanar⁷. Informada da ocorrência, na manhã seguinte a polícia foi a casa de Vincent, e "ce malheureux a été admis d'urgence à l'hospice"⁶.



Fig. 2 – Auto-retrato com orelha ligada – Arles, Janeiro de 1889 (Courtauld Institute Galleries, Londres).

Bastos diagnósticos têm sido sugeridos sobre a(s) doença(s) de Vincent, e numerosos são os trabalhos dedicados a essa temática: "Eckhard Neumann has established that by 1973 [portanto, há quase meio século] no fewer than 93 publications had attempted to diagnose van Gogh's illness. Thirteen of them suggested schizophrenia; the same number, epilepsy; five proposed that both were present in the artist; some inclined to think alcohol the culprit; others syphilis; and others again were unable to discern pathological causes of any kind. The list of explanations is a lengthy one"¹¹. Obviamente que a fiabilidade da maioria daqueles diagnósticos, feitos *a posteriori*, é bastante questionável, e mesmo o diagnóstico de epilepsia, formulado por dois dos seus médicos – Dr. Félix Rey (Hospital de Arles) e Dr. Théophile Peyron (hospício de St. Rémy) –, enferma das insuficiências do "estado da arte" de então e da inexistência de meios complementares de diagnóstico, *v. g.*, a electroencefalografia. Aliás, aqueles dois médicos teriam formulado o diagnóstico de "epilepsia" mas, estranhamente, nunca

trataram Vincent dessa suposta patologia. O Dr. Peyron, que era médico militar da Marinha mas não neurologista ou psiquiatra – "Peyron n'a pas de compétence particulière en psychiatrie"¹² –, na alta hospitalar do doente fala em "vários ataques [...] que duraram de duas semanas a um mês"¹³, o que, clinicamente, não é compatível com a epilepsia. Demais, não temos uma descrição típica de ataques epiléticos (aura, movimentos convulsivos, espumar pela boca, morder a língua, micção durante a crise, etc.), além de não ser crível que ele fosse internado durante cerca de um ano numa casa de "aliénés" ("Maison de Santé Saint-Rémy de Provence [...] Consacré au Traitement des aliénés des Deux Sexes" – anúncio publicitário¹) para ser tratado de uma doença putativamente neurológica. Lembre-se ainda que foi feita uma petição pelos habitantes do bairro onde Vincent vivia em Arles, dirigida ao comissário da polícia, pedindo o seu internamento por o considerarem um "perigo público": não se afigura plausível que os vizinhos solicitassem o seu internamento apenas por ele ser epilético. Aliás, cabe distinguir entre a doença neurológica epilepsia, clinicamente bem definida, e crises epileptiformes (convulsões): em várias outras patologias podem ocorrer ataques epileptiformes, o que é presumível que fosse o caso de Vincent (*vide infra*). Acresce que Gauguin conviveu com Vincent em Paris, e depois em Arles, trabalhando juntos e habitando a mesma casa, e no seu testemunho não refere nada que possa ser atribuído a epilepsia, antes o considerava um 'louco': "O acaso fez com que, ao longo da minha existência, vários homens que comigo conviveram e discutiram tivessem enlouquecido. Incluem-se neste caso os irmãos Van Gogh"¹⁷. De feito, Theo faleceu internado no Instituto Médico para Doentes Mentais, em Utrecht, depois de um médico parisiense ter atestado a sua situação de loucura.

Quanto ao diagnóstico de "blenorragia": a 7 de Junho de 1882, Vincent foi internado no Hospital Municipal de Haia¹ – vivia então, maritalmente, com a prostituta Sien – e ali permaneceu **hospitalizado durante 23 dias**. Eis o que escreveu ao seu irmão Theo: "**Parece que tenho o que chamam blenorragia, mas apenas um quadro discreto. Preciso de permanecer no leito, tomando pílulas de quinino e recebendo injeções de água pura ou água com alúmen**" – carta a Theo, 8 ou 9 de Junho de 1882. Esta carta merece alguma exegese: primeiro, ela foi escrita um ou dois dias depois do internamento, quando o seu médico procederia ainda (presume-se) a uma avaliação clínica e anamnética do doente; segundo, a afirmação "**parece que tenho**" (formulada por Vincent ou pelo médico?) significa que não existia um diagnóstico definitivo da doença; terceiro, *o tratamento de uma blenorragia não implica um internamento hospitalar* – sempre foi maleita para ser tratada em ambulatório, segundo a nossa longa experiência clínica –, e muito menos durante **23 dias**, em especial "**sendo um quadro discreto**"; quarto, o tratamento mencionado pode considerar-se apenas sintomático, que não específico (dúvidas do médico sobre a etiologia em causa?). Enquanto especialista em Doenças Infecto-Contagiosas, permito-me lembrar que o 'cancro' inaugural da sífilis (o diagnóstico que se afigura mais plausível

para a longa hospitalização) tem localizações típicas, em geral o "cancro duro" balano-prepucial, mas pode também apresentar *localizações atípicas*, susceptíveis de conduzirem a diagnósticos erróneos, de que importa destacar a localização no meato urinário: "*chancre du méat: douloureux, peu visible, traduit par un écoulement simulant une blennorragie (parfois associée!)*"¹³. Assim, uma possível sífilis, inicialmente localizada no meato urinário e "*simulant une blennorragie*", erroneamente diagnosticada e erroneamente tratada, poderia ter evoluído, *à la longue*, para neuro-sífilis e apresentar, mais tarde, um quadro clínico semelhante ao desenvolvido por Vincent em Arles e em Saint-Paul-de-Mausole (internamento no asilo de alienados durante um ano), com manifestações de demência progressiva: na neuro-sífilis, "*affected individuals undergo personality changes, and dementia and delusional states are common*"¹⁴. A pretensa "*discreta blennorragia*" seria um subterfúgio, de Vincent ou do seu médico, para escamotear a situação desprestigiante de van Gogh, filho de um conhecido pastor religioso?

Cabe lembrar que, em especial devido a comportamentos licenciosos, a sífilis conheceu em Oitocentos um importante surto epidémico, tornando-se frequente entre os intelectuais; aliás, era, ao tempo, designada como "*mal du siècle*"^{15,16}: "*Sífilis: toda a gente está mais ou menos afectada*", grafou um sifilítico célebre, o escritor Gustave Flaubert (1821-1880)¹⁷. Eis uma listagem, *muito breve*, de alguns dos principais intelectuais e artistas que então contraíram a lues: escritores: Marquês de Sade, Schiller, Lord Byron, Schopenhauer, Hoffmann, Baudelaire, Flaubert, Alphonse Daudet, Nietzsche, Maupassant, Oscar Wilde, etc.; músicos: Mozart, Beethoven, Schubert, Paganini, Donizetti, etc.; pintores: Goya, Gauguin, Toulouse-Lautrec, etc. E acreditava-se mesmo que o bacilo da sífilis propiciava genialidade: "*La génie, selon certains auteurs de la fin du XIX^e siècle, pouvait procéder de la syphilis même*"¹⁸. Por exemplo, Guy de Maupassant, notável escritor francês, numa carta a um amigo exultava quando, em 1887, lhe foi diagnosticada sífilis: "*J'ai la vérole [syphilis], enfin la vraie, pas la misérable chaude-pisse [blennorragie], pas l'ecclésiastique chrystalline, pas les bourgeois crêtes de coq, [...] non, non, la grande vérole. [...] Et j'en suis fier [...]. Alléluia, j'ai la vérole*"¹⁹. Curiosamente, Vincent era admirador de Maupassant (1850-1893), e foi no seu livro *Bel-Ami* (1885) que se inspirou para pintar o quadro *O Terraço do Café na Place du Forum, Arles, à Noite* (1888), e no seu quadro *Natureza morta com estatueta de gesso* (Paris, 1887) pintou um exemplar daquele livro de Maupassant. E repare-se que no trio de que aqui nos ocupamos, Vincent, Theo e Gauguin, todos contraíram sífilis, de que os dois últimos viriam a falecer; Vincent antecipou a morte, suicidando-se, mas é evidente que também já estava condenado ao *exitus letalis* por etiologia luética.

Já depois de termos terminado a redacção deste trabalho, lemos o livro de Ken Wilkie *Viaje a Van Gogh, la Luz Enloquecida* (tradução para castelhano de *The Van Gogh File. A Journey of Discovery*)⁵, livro com bastante interesse, posto que, além de revelar factos

inéditos, lembra, outrossim, que houve um certo branqueamento de alguns aspectos da vida de van Gogh e do seu irmão: a publicação das cartas de Vincent foi, inicialmente, organizada pela sua cunhada, Johanna van Gogh Bonger, herdeira do espólio, e depois pelo seu filho, Vincent van Gogh, sobrinho de Vincent, que entenderam "*omitir algumas passagens menos edificantes*"³ da vida dos dois irmãos⁵. Ken Wilkie entrevistou o Dr. A. Cavenaile, médico em Antuérpia, neto de um outro médico da mesma cidade, o Dr. Hubertus Amadeus Cavenaile, que revelou ao seu neto e ao seu filho (três gerações de médicos) que, em finais de 1885, tinha tratado Vincent de sífilis – o assunto nunca fora divulgado fora do estrito âmbito familiar, compreensivelmente por razões de deontologia médica. Vincent vira-se acochado pela acusação de ter engravidado Gordina de Groot, a rapariga que lhe serviu de modelo no quadro *Os comedores de batatas* – mas ela própria o ilibaria da autoria dessa gravidez –, o que o coagiu a abandonar Nuenen, refugiando-se em Antuérpia, em Novembro de 1885. Segundo o Dr. A. Cavenaile, o seu avô "*disse que tinha tratado Van Gogh de sífilis. Prescreveu-lhe um tratamento com mercúrio e enviou-o ao hospital de Stuyvenberg para fazer banhos de assento*"⁵ – tradução nossa. Vincent teria confessado ao médico que não tinha dinheiro para lhe pagar as consultas, mas propôs-se pintar-lhe o retrato: essa pintura acabaria por ser enterrada no quintal da residência dos Cavenaile, com outros bens, quando a família teve de fugir para Inglaterra aquando da invasão alemã, em 1914 – Ken Wilkie ainda fez prospecções nesse quintal, mas não conseguiu recuperar a almejada pintura⁵. Questionado, então, por Vincent, o Dr. Hubertus Cavenaile "*explicou-lhe que a sífilis podia afectar-lhe o cérebro e inclusivamente ser-lhe fatal*"⁵. Deprimido e perseguido pela ideia da morte, nos escassos três meses que viveu em Antuérpia pintou um quadro com uma caveira (*Caveira com cigarro*, Antuérpia, 1885). Após termos lido esta revelação sobre a sífilis de Vincent, entendemos que ganha ainda mais consistência a nossa interpretação médica, supra, de que a "blennorragia" que determinara o internamento hospitalar de 23 dias em Junho de 1882, em Haia, poderia ser antes uma infecção luética, deliberadamente escamoteada por Vincent, talvez pela previsível susceptibilidade familiar, ou simplesmente não diagnosticada por apresentar quiçá uma sintomatologia atípica. Entretanto, a situação clínica evoluiu, e o Dr. Hubertus Cavenaile limitou-se, coerentemente, a prescrever o tratamento então utilizado contra a sífilis, o mercúrio (este treponemacida não era usado na fase primária da doença, fase em que, pela sua lesão no pénis, van Gogh teria sido hospitalizado em Haia). Ora, o mercúrio – utilizado até ao início do século XX, altura em que foi substituído por arsenicais e depois pela penicilina – suscitava dois problemas de monta: a necessidade de um tratamento muito prolongado ("*uma noite com Vénus, toda a vida com mercúrio*", rezava um antigo aforismo médico) e a sua importante toxicidade ("*mata a doença e o doente*", grafou Gustave Flaubert¹⁷). Aliás, Flaubert, sifilítico célebre, tinha uma saliva de cor negra e caíram-lhe todos os dentes, menos um²⁰, devido ao uso do mercúrio. Consabidamente, a instabilidade dos dentes e sua queda

é um dos vários efeitos colaterais do mercúrio, e tal aconteceu também a Vincent⁵. Demais, o mercúrio é muito tóxico para o sistema nervoso central, sendo que na fase terminal não se sabe bem 'se o doente morre da doença se da cura! No leito de morte, infectado pela sífilis e intoxicado pelo mercúrio, Flaubert teria exclamado: "*Morro a rebentar como um cão, enquanto a puta da Bovary se prepara para viver eternamente*"²¹. *Mutatis mutandis*, van Gogh viveu os últimos dias da sua vida "a rebentar como um cão" – "*a minha vida está atacada na sua própria raiz, os meus próprios passos estão já cambaleantes*", carta de Vincent ao irmão, escrita em Auvers¹ –, enquanto a sua obra estaria destinada a viver eternamente. Acresce que Vincent continuou a ser tratado de sífilis em Paris, pelo médico e notável investigador judeu David Gruby (1810-1898). Gruby, que descreveu vários fungos, entre eles

a *Candida albicans*, também tratou o irmão de Vincent da mesma doença venérea, recomendando-lhes: "*Nada de mulheres!*"⁵. Este conselho médico não seria seguido por Vincent: posteriormente, em Arles, as suas despesas e de Gauguin contemplavam uma rubrica especial: "*um tanto para passeios nocturnos e higiénicos*"⁷. Em Paris, quando estava a sofrer os efeitos debilitantes da sífilis e do seu tratamento, Vincent escreveu: "*Il m'arrive de me sentir déjà vieux et brisé*"²² – tinha apenas 35 anos: carta a Theo, Verão de 1887³. Nessa altura, voltou a pintar dois quadros com caveiras (1887/88) – antevisão da sua morte?

Nota: a Bibliografia deste trabalho constará na Parte II, a publicar no próximo número.

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

EVENTOS NACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 17º ENAI - Encontro Nacional de Atualização em Infeciologia (Serviço de Doenças Infeciosas do Centro Hospitalar do Porto)

Porto, Centro de Congressos Porto Palácio, 24 a 26 de Novembro de 2021

/ 13ª Jornadas de Atualização em Doenças Infeciosas Culturgest – Auditório da Caixa Geral de Depósitos

Lisboa 27 e 28 de janeiro de 2022

EVENTOS INTERNACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 10th IDWeek Virtual conference

September 29 - October 3, 2021
<https://www.idsociety.org/events2/events3/2021/september/idweek-2021/>

/ Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2022

February 12 - 16, 2022.
Denver, Colorado, USA
<https://www2.aievolution.com/cro2201/>

/ International Liver Congress™ 2022, 6–10 April

ExCeL London
Royal Victoria Dock, 1 Western Gateway,
Royal Docks, London E16 1XL,
United Kingdom
<https://easl.eu/event/international-liver-congress-2022/>

/ 32 ESCMID

Lisboa, 23-26 abril 2022
<https://www.eccmid.org/#>

/ The 24th International AIDS Conference

29 July - 2 August 2022
Montreal, Canada, and virtually
<https://aids2022.org/>

**RPDI Revista Portuguesa
de Doenças Infecciosas**

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa
de Doenças Infecciosas
e Microbiologia Clínica

Checklist destinada aos Autores

Título do manuscrito:

Nome do primeiro Autor:

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

Nota: para informações complementares sobre as normas de publicação, consulte o site da SPDIMC
<http://spdinc.org/revista/normas-de-publicacao/>

Confirmo que todos os pontos desta *checklist* foram por mim devidamente confirmados e aceito a responsabilidade pela correção de todas as informações prestadas.

(Assinatura do Primeiro Autor)

Data: / /



