

Infeção VIH na população migrante em Lisboa: demografia, determinantes de infeção, padrões de resistência e seguimento

/119

/109 Parasitoses intestinais numa população de idade pediátrica do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE

/126 COVID-19: Métodos de diagnóstico e aplicações na prática clínica hospitalar

/135 Prevenção da transmissão de VIH e de outras doenças infecciosas na era da terapia antirretrovírica

/142 Gestão clínica de comorbilidades no envelhecimento da população que vive com VIH: uma revisão de peritos – Parte II

/153 Vincent van Gogh: um caso clínico de neuroborreliose de Lyme com ‘pseudotumor cerebri’? – Parte II



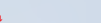
READY TO GO!

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 

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: V111, V321, 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, hipericão; Administração concomitante com os seguintes medicamentos (potencial para reações adversas graves e/ou que colocam a vida em risco): alufosina, amiodarona, dronedarona, ivabradina, quinidina, ranolazina, colchicina quando utilizado em doentes com compromisso hepático e/ou renal, rifampicina, derivados ergotamínicos (ex.: dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina), dapoxetina, domperidona, naloxegol, pimozida, quetiapina, sertindol, lurasidona, triazolam, midazolam administrado por via oral, sildenafil - quando utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, avanafil, sinvastatina, lovastatina, lomitapida, 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 sistémicos, Síndrome de Stevens-Johnson. Desconhecido: necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantemática aguda generalizada. **Notificação de acontecimentos adversos ou outras situações de segurança especiais:** farmacovigilancia_portugal@its.jnj.com ou 214368600. Notificação de reclamações de qualidade: qualidade_janssen@its.jnj.com ou 214368600. **Titular de Autorização de Introdução no Mercado:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica. **Para mais informações deverá contactar o Representante do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:** Janssen-Cilag Farmacêutica Lda., Lagoas Park, Edifício 9, 2740-262 Porto Salvo. **Medicamento sujeito a receita médica restrita. Antes de prescrever consulte o RCM completo.** IECRCM de Symtuza, Versão 8, revisto em 07/2019.

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

Ficha Técnica

/ Propriedade, Edição e Publicidade

Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica
Rua Padre Américo, n.º 2 A, Escritório 6
1600-548 Lisboa
Tel.: 91 248 69 93
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 – Dr. Joaquim Oliveira
Vice-Presidente – Dra. Isabel Ramos
Secretário – Dr. António Maio
Tesoureiro – Dra. Graça Ribeiro
Vogal – Prof. Dr. Saraiva da Cunha

/ Assembleia-Geral

Presidente – Dr. Fernando Maltez
Vice-Presidente – Dra. Cristina Toscano
Secretária – Dra. Maria José Manata

/ Conselho Fiscal

Presidente – Prof. Dra. Helena Ramos
Vice-Presidente – Dr. Miguel Araújo Abreu
Vogal – Dr. Hugo Cruz

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 Melo-Silvestre (Coimbra)

Prof. Doutor Armando Porto (Coimbra)

Dr. Carlos Araújo (Lisboa)

Prof. Doutor David Morais (Évora)

Dr. Jorge Nóbrega Araújo (Funchal)

Dr. José Neves (Lisboa)

Dr. José Poças (Setúbal)

Prof. Doutor Melo Cristino (Lisboa)

Prof. Doutor Mota Miranda (Porto)

Dr. Nogueira de Lemos (Coimbra)

Dr. Rui Proença (Lisboa)

/ Comissão de Honra Internacional

Prof. Dr. Evelio Perea (Espanha)

Prof. Dr. J. Pedreira Andrade (Espanha)

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

Prof. Dr. José Prieto (Espanha)

Prof. Dr. Juan Gestal Otero (Espanha)

Prof. Dr. Juan González-Lahoz (Espanha)

Prof. Dr. Juan Picazo (Espanha)

Prof. Dr. Luis Enrique Morano Amado (Espanha)

Prof. Dr. Roberto Focaccia (Brasil)

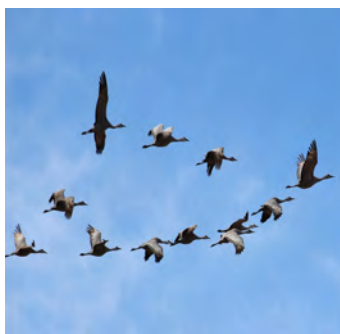
Prof. Dr. Rogério Pedro (Brasil)

Prof. Dr. Sérgio Cimerman (Brasil)

Prof. Dr. Vicent Soriano (Espanha)

03/RPDI

Setembro > Dezembro 2021 / Vol. 16 > N.º 3



Groux canadianos em voo fotografados perto da Área de Produção de Aves Aquáticas de North Brinkman no Condado de Logan, Dakota do Norte. Crédito: Krista Lundgren / USFWS <https://www.flickr.com/photos/usfwsmtprairie/13893615765/>

EDITORIAL / EDITORIAL

105 Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica (SPDIMC)

/ Joaquim Oliveira / Isabel Ramos / António Maio / Graça Ribeiro / Saraiva da Cunha

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

109 Parasitoses intestinais numa população de idade pediátrica do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE

/ I. P. Ferreira / E. Rocha / M. L. Torre / H. Carreiro / A. Vasconcelos

119 Infecção VIH na população migrante em Lisboa: demografia, determinantes de infeção, padrões de resistência e seguimento

/ M. Leal-dos-Santos / C. Cruz / A. Ferreira Dias / H. Pinheiro / A. Caeiro / M. Torres / E. Leal / A. R. Pinto / P. Simões / S. Betkova / A. R. Garrote / F. Ramirez / D. Póvoas / D. Seixas / J. Sousa Ribeiro / S. Lino / O. Cardoso / T. Martins / M. J. Manata / F. Maltez

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

126 COVID-19: Métodos de diagnóstico e aplicações na prática clínica hospitalar

/ R. Patrocínio de Jesus / C. Rodrigues / S. Gomes / P. Freitas / P. Pacheco

135 Prevenção da transmissão de VIH e de outras doenças infecciosas na era da terapia antirretrovírica

/ C. Guerreiro / C. Abreu / A. C. Miranda / F. Maltez / J. Saraiva da Cunha / R. Sarmento e Castro / A.R. Silvas

ARTIGO DE CONSENSO

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

/ N. Marques / A. Horta / A. Ferreira / F. Carneiro / J. Massano / J. Ferreira / M. Bragança / N. Tomada / P. Freitas⁸ / F. Maltez¹ / J. Saraiva da Cunha / R. Sarmento e Castro / A.R. Silva

HISTÓRIA DA MEDICINA

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

/ J. A. David de Moraes

160 Agenda / Notebook

161 Checklist

EDITORIAL / EDITORIAL

Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica (SPDIMC)

/ **Joaquim Oliveira**

Presidente da SPDIMC

/ **Isabel Ramos**

Vice-presidente da SPDIMC

/ **António Maio**

Secretário da SPDIMC

/ **Graça Ribeiro**

Tesoureiro da SPDIMC

/ **Saraiva da Cunha**

Vogal da SPDIMC

Em outubro de 2021, foram eleitos os novos órgãos sociais da SPDIMC para o quadriénio 2021-2024. No início deste mandato e num ambiente tão adverso como o que estamos a viver, impõe-se uma reflexão sobre os desafios que se colocam aos infeciologistas e microbiologistas clínicos. Auscultamos informalmente alguns diretores dos maiores serviços de Doenças Infecciosas de norte a sul do país, tendo sido reconhecida por todos a existência de problemas comuns aos diferentes serviços, sendo também as prioridades identificadas quase consensuais. A manifesta falta de recursos humanos foi apontada como uma das principais barreiras à prestação de cuidados de saúde especializados adequados e em tempo útil, aos doentes que nos procuram. Importa aqui relevar que a criação de novas valências associadas à especialidade de Doenças Infecciosas e a expansão da procura das consultas a elas associadas, embora representando uma mais-valia para os profissionais e população em geral, são igualmente consumidoras de tempo e dos escassos recursos humanos disponíveis. Aos infeciologistas cabe agora assegurar:

- A consulta de profilaxia pré-exposição (PreP) do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), com uma procura crescente em todos os centros, à medida que a população vai tendo conhecimento da sua existência e do seu interesse na prevenção da disseminação da infeção por VIH. Não minorando a importância desta consulta, critica-se uma visão demasiado centrada no hospital, dificultando a acessibilidade do público-alvo. Urge evoluir para um modelo mais próximo da comunidade, com simplificação de procedimentos, reconhecimento das especificidades dos utentes e melhor vigilância do cumprimento adequado das profilaxias.

- A consulta de rastreio e prevenção de patologia infecciosa em doentes que vão ser sujeitos a imunossupressão iatrogénica, implementada já em vários centros hospitalares e também em crescimento exponencial, acompanhando de perto o reconhecido aumento do volume de doentes candidatos a terapêuticas que, por mecanismos diversos, deprimem a capacidade de resposta imunitária.

- A resposta à pandemia de Covid-19 em meio hospitalar, assegurando a assistência a doentes com necessidade de internamento, o que significou, em vários períodos de tempo (coincidindo com as sucessivas vagas da pandemia) um aumento para o dobro ou para o triplo do número de doentes a cargo da Infeciologia, mantendo-se inalterado o quadro do pessoal médico adstrito a cada serviço. Importa antes de mais reconhecer que nenhum país ou sistema de saúde estava preparado para esta pandemia. Tudo e todos foram afetados, mas sem dúvida, de forma muito particular e incisiva, os serviços de Doenças Infecciosas (SDI). Embora a epidemia tenha tido uma evolução assimétrica em diversas regiões do país e os modelos de resposta adotados tenham sido também diferentes, os SDI foram, por via de regra, os mais diretamente responsabilizados pelas respostas a esta ameaça e aqueles que maiores alterações tiveram de operar na sua estrutura e dimensão, na atividade diária dos seus profissionais e na adaptação constante à "flutuação" do número de doentes a seu

cargo. E não podemos esquecer que, paralelamente à disrupção do normal funcionamento da vertente assistencial, foram profundamente afetadas as atividades de formação dos nossos internos, que viram interrompidos alguns dos seus estágios (obrigatórios ou opcionais), alterados os seus períodos de consulta e reduzido o número de doentes com patologia “não-Covid 19” a seu cargo. O esforço intenso e prolongado, associado à limitação dos períodos de descanso provocaram, em muitos profissionais, quadros de exaustão física, psicológica e emocional, que justificaram ausências ao trabalho por períodos mais ou menos prolongados, penalizando ainda mais os colegas que se mantiveram em atividade.

Estas novas atividades acrescem às que, tradicionalmente, são da responsabilidade da Infeciologia, ou seja, a resposta à procura de cuidados das pessoas portadoras de infeção por VIH, de infeções do sistema nervoso central (SNC), de hepatites virais (agudas ou crónicas), de infeções de transmissão sexual, das mais diversas zoonoses, de doenças tropicais e restante patologia clássica.

Não esquecemos também a atividade, cada vez mais intensa, prolongada e consumidora de tempo das Unidades Locais do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA), incluindo o programa de apoio à prescrição antibiótica (PAPA) que são naturalmente atribuídos aos infeciologistas e microbiologistas clínicos.

Pelas razões atrás apontadas, é por demais evidente a necessidade de reforçar e renovar os quadros médicos dos serviços de Doenças Infecciosas.

Também os serviços de Microbiologia Clínica foram grandemente afetados pela pandemia, com a pressão desmesurada na procura de resultados no diagnóstico de infeção por SARS Cov-2 no mais curto intervalo de tempo e com a exigência premente de expansão da capacidade de resposta laboratorial. E tudo isto nem sempre acompanhado pela disponibilização de mais recursos humanos qualificados! Acreditamos e desejamos que, passada esta crise anómala sobre todos os serviços, a criação recente da subespecialidade de Microbiologia Médica possa contribuir para dar uma resposta mais eficaz e de maior qualidade às novas necessidades. Apesar de existirem equipamentos técnicos na maioria dos laboratórios, a realidade nacional é ainda muito dispar relativamente à presença de um microbiologista médico. Urge encontrar e implementar soluções para que todos possam usufruir desse apoio, que julgamos ser muito útil não só para o diagnóstico, mas também para a prevenção e controlo das doenças infecciosas, num intercâmbio frutuoso com os infeciologistas.

Um problema particular diz respeito à implementação de serviços de Infeciologia em centros hospitalares carenciados desta valência, dando cumprimento à rede de referenciação de Infeciologia que foi elaborada, aprovada e publicada em 2017, mas que ainda “mal saiu da gaveta”. Vale a pena alertar aqui para a ineficácia da estratégia até agora adotada, de abrir apenas uma vaga isolada em hospitais sem histórico desta valência. Na grande maioria dos casos, ou o lugar fica por preencher ou é ocupado temporariamente até surgir outra opção mais atrativa. Acreditamos que teria muito maior probabilidade de sucesso a abertura simultânea de pelo menos duas vagas, para haver alguma possibilidade de criação e continuidade de um serviço.

Quanto às preocupações mais prementes dos infeciologistas e microbiologistas clínicos, sem dúvida que coincidem em várias temáticas, sendo de destacar o âmbito das infeções associadas aos cuidados de saúde, a multirresistência microbiana, a Covid-19 e outras doenças emergentes, a infeção por VIH, as hepatites virais, a tuberculose, as zoonoses e ainda as “doenças de importação”, endémicas noutras áreas geográficas.

Não podemos deixar de relevar o importante contributo dos internos de formação específica de Doenças Infecciosas (e, em muitos hospitais, também dos internos de outras especialidades) na resposta à pandemia. A eles se deve muito do sucesso alcançado pelo SNS no combate à Covid 19. Contudo, esta alocação à resposta à pandemia que se prolonga há quase dois anos, vai

decerto refletir-se em lacunas formativas e curriculares naqueles que estão a terminar o seu internato de Infeciologia. Estas dificuldades de cumprimento adequado do "currículo" da especialidade, devem ser devidamente enquadradas e ponderadas no momento de avaliação final do internato, de modo a que aqueles não sejam prejudicados. E é pertinente também criar condições para colmatar as eventuais lacunas formativas que irão forçosamente surgir.

A propósito do percurso formativo em Infeciologia, a União Europeia dos Médicos Especialistas – Secção de Doenças Infecciosas (UEMS-ID) tem publicado orientações relativamente ao conteúdo da formação nesta especialidade, que vão no sentido da sua extensão temporal para seis anos, com um incremento no tempo dedicado à Medicina Interna e introduzindo novas temáticas de formação como sejam a gestão e liderança de equipas, os cuidados paliativos e de fim de vida, a investigação e uma maior ligação à Saúde Pública. Entre nós, temos mantido a duração de cinco anos. Por outro lado, as inúmeras valências especializadas da Infeciologia (já atrás mencionadas e que repetimos: VIH, hepatites, consulta de imunossupressão não VIH, PreP, PPCIRA, infeções osteoarticulares, ...) têm motivado um tempo cada vez mais alargado dedicado à formação em Infeciologia em detrimento de outros estágios opcionais. Tem havido discussão relativamente ao tempo despendido na formação em Medicina Intensiva e nos estágios em Medicina Tropical, que justificam uma reflexão aprofundada antes da tomada de decisões mais definitivas.

Terminamos com uma breve reflexão sobre o desempenho das atividades nos serviços de urgência (SU) geral / residências de Infeciologia. Assistimos a uma grande desigualdade no tipo de atividades e tempo despendido pelos infeciologistas na prestação destes cuidados (SU) nos diferentes centros hospitalares. O enquadramento dos internos de Doenças Infecciosas no SU está devidamente balizado pelo regulamento do internato médico e pelo regulamento do colégio de Doenças Infecciosas da Ordem dos Médicos. Já relativamente aos assistentes hospitalares de Infeciologia não existe, que tenhamos conhecimento, nenhum dispositivo legal específico que regule a sua prestação nos SU, havendo outrossim múltiplas interpretações das direções dos centros hospitalares a que pertencem. Tendencialmente, na região norte do país, os infeciologistas (assistentes hospitalares) não exercem atividades de Urgência Geral. No entanto, têm escalas de residência (mais ou menos alargadas) que dão resposta às solicitações internas e também do Serviço de Urgência. Noutros locais, os assistentes hospitalares de Doenças Infecciosas têm sido chamados à prestação de atividade assistenciais no Serviço de Urgência Geral, seja como médicos indiferenciados no balcão de triagem, seja como equiparados a especialistas em Medicina Interna. Os modelos anteriormente referidos geram grande descontentamento, quer aos profissionais quer aos diretores dos respetivos SDI, que são assim espoliados de recursos humanos tão necessários à manutenção da normal atividade dos serviços nas suas diferentes valências. Seria fundamental resolver de forma definitiva este problema que se arrasta há tantos anos e que está a minar a atratividade do Serviço Nacional de Saúde. Se por um lado se devem promover soluções ou medidas que visem a diminuição da procura dos SU hospitalares (capacitando os Cuidados de Saúde Primários para a resolução de situações de gravidade ligeira a moderada), por outro lado, na nossa opinião, dever-se-ia evoluir para uma estabilização das equipas dos SU, com a constituição de equipas fixas e dedicadas, coadjuvadas com a participação dos internos de formação específica, nos primeiros anos do seu internato. Só assim haverá êxito para qualquer tentativa de melhoria da resposta.

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

Parasitoses intestinais numa população de idade pediátrica do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE

Intestinal parasitosis in a pediatric population of the Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca

/ I. P. Ferreira¹ / E. Rocha² / M. L. Torre¹
/ H. Carreiro¹ / A. Vasconcelos²

¹ Departamento da Criança e do Jovem – Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE

² Unidade de Ensino e Investigação em Clínica Tropical, Instituto de Higiene e Medicina Tropical – Universidade NOVA de Lisboa

Correspondência:

Inês Pinto Ferreira

Departamento da Criança e do Jovem – Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca
IC-19, 2720-276 Venteira, Amadora, Portugal
Tel.: 916 596 320
E-mail: inesptferreira@gmail.com ;
ines.p.ferreira@hff.min-saude.pt

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

03/03/2021

Artigo aceite para publicação em

20/04/2021

/ Resumo

Introdução: Apesar de se ter verificado uma diminuição progressiva e significativa das parasitoses intestinais, determinadas regiões do país, pelas características da sua população, como alta taxa de imigração, elevada concentração populacional ou pobreza, podem merecer considerações específicas.

Objetivos: Determinar a frequência de parasitas intestinais numa população de crianças assistida no Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, na área metropolitana de Lisboa, e efetuar a sua caracterização clínica, sociodemográfica e epidemiológica.

Métodos: Estudo observacional, descritivo, entre março e julho de 2015, que envolveu a realização de inquérito epidemiológico e exame parasitológico das fezes a 65 crianças/jovens.

Resultados: Identificaram-se parasitas intestinais patogénicos em 9% das crianças (n=6/65): 6% (n=4/6) com *Giardia lamblia*, 1,5% (n=1/6) com *Hymenolepis nana* e 1,5% (n=1/6) com *Ascaris lumbricoides*. A dor abdominal foi o sintoma mais frequente, em 83% (n=5/6) dos casos. Um contexto epidemiológico de relevo foi identificado em 67% dos casos (n=4/6), nomeadamente viagem, naturalidade ou residência em país endémico.

Conclusões: Verificou-se uma taxa de parasitismo superior a outros estudos realizados, sendo a *Giardia lamblia* o parasita mais frequente. Os resultados sugerem que a pesquisa de parasitas intestinais permanece relevante no estudo da criança com sintomatologia gastrointestinal e/ou história epidemiológica sugestiva, mesmo em países desenvolvidos.

Palavras-chave: parasitoses intestinais, crianças, *Giardia lamblia/duodenalis*

/ Abstract

Introduction: *Although there has been a progressive and significant decrease in intestinal parasites, certain regions of the country due to the characteristics of their population, such as high immigration rate, population concentration or poverty, may deserve specific considerations.*

Objectives: *To determine the frequency of intestinal parasites in a population of children assisted at the Professor Doutor Fernando Fonseca Hospital, in the metropolitan area of Lisbon, and analyze clinical, sociodemographic and epidemiological variables.*

Methods: *Observational, descriptive study, between March and July 2015, which involved an epidemiological survey and parasitological examination of faeces of 65 children.*

Results: *Pathogenic intestinal parasites were identified in 9% (n=6/65): 6% (n=4/6) with Giardia lamblia, 1.5% (n=1/6) with Hymenolepis nana and 1.5% (n=1/6) with Ascaris lumbricoides. Abdominal pain was the most frequent symptom in 83% (n=5/6) of the cases. An epidemiological context of interest was found in 67% of cases (n=4/6), namely travel abroad, birthplace or residence in an endemic country.*

Conclusions: *A higher rate of parasitism was found in comparison to previous studies, with Giardia lamblia being the most frequent parasite. Results suggest that the search for intestinal parasites remains relevant in the study of children with gastrointestinal symptoms and/or suggestive epidemiological history, even in developed countries.*

Keywords: *intestinal parasites, children, Giardia lamblia/duodenalis*

/ Introdução

As infeções por parasitas intestinais estão incluídas no grupo das doenças tropicais negligenciadas, mas não são exclusivas dos países em desenvolvimento, ocorrendo igualmente nos estratos de população mais desfavorecida dos EUA e da Europa⁽¹⁾. Pensa-se que a pobreza seja o fator determinante⁽¹⁾. Podem apresentar um amplo espectro de manifestações clínicas, maioritariamente gastrointestinais, como dor abdominal, diarreia e prurido anal; manifestações respiratórias nas parasitoses de ciclo pulmonar, nomeadamente tosse, sibilos e corrimento nasal, e manifestações cutâneas, como prurido e exantema; contudo, a maioria evolui de forma assintomática^(2,3). Em raros casos podem ainda cursar com repercussões significativas, como anemia e má progressão estatura-ponderal, e comprometer o desenvolvimento cognitivo^(2,3). O diagnóstico laboratorial é fundamental em caso de suspeita, uma vez que a sintomatologia é inespecífica, não permitindo estabelecer com certeza um diagnóstico clínico; é igualmente importante para uma adequada abordagem terapêutica e para controlo e erradicação da infeção^(3,4,5,6).

Na Europa, as principais doenças tropicais negligenciadas incluem a ascariíase e a triquinose. Neste grupo estão também incluídas as zoonoses intestinais transmitidas por helmintas⁽¹⁾. Entre as principais doenças causadas por parasitas sob vigilância epidemiológica obrigatória na União Europeia (UE), a giardíase, causada pelo protozoário *Giardia lamblia* (ou *G. duodenalis/intestinalis*), é a mais frequente. De acordo com o relatório do *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) "Giardiasis (Iambliasis) Annual Epidemiological Report for 2017", a situação epidemiológica da giardíase nos países da UE/EEE é variável. Dos 24 países que reportaram a doença em 2017, o maior número de casos foi registado no Reino Unido (5225 casos) e o menor em Malta (4 casos). A Bélgica teve a maior taxa de incidência (17,6 por 100 000 habitantes). Em 2017 foram registados 19 437 casos na UE/EEE, e a taxa de notificação mais elevada por 100 000 habitantes foi observada no grupo etário dos 0 aos 4 anos (17,6 no sexo masculino e 14,9 no feminino)⁽⁷⁾. Em 2015, Portugal notificou 26 casos (0.3/100 000) de giardíase e em 2017, 45 casos (0.4/100 000)⁽⁷⁾. Na maioria dos Estados-membros da UE a infeção é adquirida localmente⁽⁷⁾.

À semelhança do que sucede em outros países da Europa, em Portugal verifica-se desde há algumas décadas uma progressiva e significativa diminuição das infeções por parasitas intestinais, relacionada com a melhoria das condições sociais, habitacionais, higiénico-sanitárias, de educação e de acesso aos cuidados de saúde, bem como com a desparasitação regular por rotina a crianças com anti-helmínticos de largo espectro^(9,10,11), e os estudos publicados revelam esta tendência decrescente⁽¹⁰⁾. No entanto, tendo em consideração o impacto que a infeção por parasitas intestinais pode ter na saúde das crianças/jovens, principalmente nas expostas a fatores socioeconómicos desfavoráveis enunciados como de risco para estas infeções, torna-se fundamental conhecer as especificidades regionais dentro de um país. A situação do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca (HFF) é particular, na medida em que se trata de um hospital da área metropolitana de Lisboa que abrange na sua área de influência a população dos concelhos de Amadora e Sintra, com um número muito elevado de habitantes, com grande dispersão socioeconómica e uma das maiores taxas de imigração do país⁽¹²⁾. Segundo informação do Instituto Nacional de Estatística referente a 2015, dos 559 165 habitantes dos concelhos de Amadora e Sintra, cerca de 9% são estrangeiros (n=48 378), 58% com origem em países africanos (n=27 831) e 17% no Brasil (n=8277)^(13,14). Escobar *et al.*⁽¹⁵⁾, num estudo realizado em 2013, a 140 crianças dos 0 aos 17 anos com gastroenterite aguda (GEA) internadas no HFF e no Hospital Dona Estefânia, detetou taxas de parasitismo para *G. lamblia* (5,7%) e *Cryptosporidium sp.* (5%) superiores em relação a estudos previamente publicados. O mesmo ocorreu no estudo de Júlio *et al.*⁽¹⁶⁾, que envolveu 176 crianças internadas com GEA no HFF e Hospital Dona Estefânia, entre 2011 e 2013, em que a frequência de protozoários intestinais foi de 8,5%, tendo sido isolado com maior frequência o protozoário *Dientamoeba fragilis* (6,3%).

Assim, com este estudo pretendeu-se determinar a prevalência das parasitoses intestinais numa população pediátrica residente na área de influência do HFF e analisar variáveis clínicas, epidemiológicas e sociodemográficas e a sua possível associação com o diagnóstico de parasitoses intestinais.

/ Material e métodos

Estudo observacional e descritivo realizado no HFF entre março e julho de 2015 (5 meses), baseado em colheita de amostras de fezes e inquérito epidemiológico a crianças/jovens entre os 0 e os 18 anos com suspeita clínica de parasitose intestinal. O estudo decorreu após aprovação pelo Conselho de Ética do Instituto de Higiene e Medicina Tropical (IHMT) e após consentimento parental. A colheita das amostras de fezes foi realizada em contentor estéril uma vez por dia, durante três dias consecutivos, no domicílio ou em meio hospitalar, caso a criança se encontrasse internada. Às crianças com queixas de prurido anal, foram ainda cedidas duas lâminas microscópicas para pesquisa de ovos de *Enterobius vermicularis* pelo método Graham⁽¹⁸⁾. As amostras foram

transportadas para a Unidade Clínica das Doenças Tropicais do IHMT para diagnóstico laboratorial, que incluiu: exame macroscópico das fezes, com verificação da cor, consistência, presença de sangue, muco ou parasitas adultos, seguido do exame microscópico utilizando diferentes técnicas: o exame direto/a fresco^(19,20), método de concentração formalina/éter^(19,20) e técnica de coloração de Kinyoun⁽²¹⁾ para a pesquisa de coccídios. Nas amostras fecais em que se observaram quistos de *Entamoeba histolytica*/*E. dispar* procedeu-se à pesquisa de antigénio pelo teste imunocromatográfico rápido Stick Entamoeba/Simple Entameba – Operon® e o teste *E. histolytica* Quick Check™ – Techlab⁽²²⁾.

O resultado do exame parasitológico das fezes (EPF) foi comunicado ao pediatra assistente, e as crianças em que se verificou o isolamento de parasitas patológicos foram convocadas para instituição terapêutica. Nessa altura foi aplicado um segundo inquérito epidemiológico e os restantes elementos do agregado familiar foram convidados a participar no estudo. No final do tratamento foi realizado um EPF de controlo para comprovar a erradicação do parasita. Foram usados métodos de estatística descritiva a partir da informação laboratorial referente ao exame parasitológico e dos dados dos inquéritos epidemiológicos. A destacar ainda que, por se tratar de uma doença de vigilância epidemiológica obrigatória, os casos confirmados de giardíase foram notificados na plataforma SINAVE (Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica).

/ Resultados

Analizaram-se as amostras de fezes de 78 crianças, em que 13 foram excluídas por não preencherem os critérios de elegibilidade (ausência de preenchimento do consentimento informado ou inquérito epidemiológico). Um total de 65 crianças constituiu a nossa amostra de conveniência.

1.º Inquérito epidemiológico – Caracterização sociodemográfica da amostra

Das 65 crianças/jovens em estudo, 60% (n=39/65) eram do género masculino e 40% (n=26/65) do género feminino, com mediana de idades de 5 anos (min. 4 meses, máx. 17 anos). A faixa etária predominante foi dos 2 aos 5 anos (38%; n=25/65) (ver Quadro I).

Apesar de a maioria das crianças ser de naturalidade portuguesa (86%, n=56/65), praticamente metade dos progenitores, 49% (n=28/57) dos pais e 49% (n=31/63) das mães, eram naturais de outros países. Algumas crianças, 25% (n=16/65), tinham ainda história de viagens para o estrangeiro nos últimos dois anos, e destas, 56% (n=9/16) para países africanos e sul-americanos: 4 crianças para o Brasil, 1 para Cabo Verde, 2 para a Guiné-Bissau, 1 para a Guiné-Conacri e 1 para São Tomé e Príncipe. Das crianças de naturalidade estrangeira (14%, n=9/65), verificou-se um

**QUADRO I – CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DAS 65 CRIANÇAS EM ESTUDO:
FREQÜÊNCIAS ABSOLUTAS (N) E RELATIVAS (%)**

Dados	Categorias	Resultados n (%)	
Idade em anos (n=65)	0-1	11 (16,9%)	
	2-5	25 (38,5%)	
	6-11	19 (29,2%)	
	12-17	10 (15,4%)	
Gênero (n=65)	Masculino	39 (60,0%)	
	Feminino	26 (40,0%)	
Naturalidade (n=65)	Portuguesa	56 (86,2%)	
	Estrangeira	9 (13,8%)	
	Angola	2 (22,2%)	
	Guiné-Bissau	3 (33,3%)	
	São Tomé e Príncipe	1 (11,1%)	
	Guiné-Conacri	1 (11,1%)	
	Reino Unido	1 (11,1%)	
Naturalidade Mãe/Pai (n=63/57)	Rússia	1 (11,1%)	
	Portugal	Mãe 32 (50,8%)	Pai 29 (50,9%)
	Estrangeira	31 (49,2%)	28 (49,1%)
	Angola	4 (6,3%)	7 (12,3%)
	Brasil	7 (11,1%)	6 (10,5%)
	Cabo Verde	6 (9,5%)	5 (8,8%)
	Guiné-Bissau	7 (11,1%)	7 (12,3%)
	Guiné-Conacri	2 (3,2%)	1 (1,8%)
	São Tomé e Príncipe	4 (6,3%)	2 (3,5%)
	França	1 (1,6%)	-
Residência (n=65)	Portugal	63 (97,0%)	
	Sintra	36 (57,1%)	
	Amadora	20 (31,7%)	
	Outros (Lisboa, Cascais, Oeiras)	7 (4,8%)	
Viagens para o estrangeiro (n=65)	Angola	2 (3,0%)	
	Não	48 (73,8%)	
	Sim	16 (24,6%)	
	Brasil	4 (25,0%)	
	Cabo Verde	1 (6,3%)	
	Guiné-Conacri	1 (6,3%)	
	Guiné-Bissau	2 (12,5%)	
	São Tomé e Príncipe	1 (6,3%)	
	Outros (Espanha, França, Holanda, Londres)	7 (43,8%)	

predomínio de proveniência dos Países Africanos de Língua Oficial Portuguesa (PALOP): Guiné-Bissau (33%, n=3/9), Angola (22%, n=2/9); São Tomé e Príncipe (11%, n=1/9). A maioria das crianças, 97% (n=63/65), residia em Portugal, nos concelhos de Sintra (57%, n=36/65) e Amadora (32%, n=20/65), e 3% (n=2/65) residiam no estrangeiro, em Angola (ver Quadro I).

Em relação à caracterização do agregado familiar, 46% (n=30/65) das crianças pertenciam a um agregado familiar constituído por 4

elementos, e 21% (n=14/65) cumpriam requisitos para família numerosa, com agregado familiar composto por 5 ou mais elementos (min. 5 e máx. 9 elementos). Dezanove crianças (29%) tinham animal doméstico, na maioria cão e/ou gato (79%, n=15/19) (ver Quadro II). Quanto às características da habitação, todas as crianças residiam em moradia ou apartamento com saneamento básico e usavam a rede de abastecimento pública de água e/ou água engarrafada (ver Quadro II).

QUADRO II – CARACTERIZAÇÃO DO AGREGADO FAMILIAR DAS 65 CRIANÇAS EM ESTUDO: FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS (N) E RELATIVAS (%)

Dados	Categorias	Resultados n (%)	
N.º de elementos do agregado familiar (n=65)	Dois	3 (4,6%)	
	Três	18 (27,8%)	
	Quatro	30 (46,2%)	
	Cinco	9 (13,8%)	
	Seis	3 (4,6%)	
	Sete	1 (1,5%)	
	Nove	1 (1,5%)	
Escolaridade Mãe/Pai (n=64/54)	Sem escolaridade	Mãe 1 (1,6%)	Pai 3 (5,5%)
	Ensino básico		
	1.º ciclo	9 (14,1%)	5 (9,3%)
	2.º ciclo	6 (9,4%)	11 (16,9%)
	3.º ciclo	15 (23,4%)	19 (35,2%)
	Ensino secundário		
	10-11.º ano	6 (9,4%)	0 (0,0%)
Profissão Mãe/Pai (n=63/55)	12.º ano	16 (25,0%)	8 (14,8%)
	Ensino superior	11 (16,9%)	8 (12,3%)
	Desemprego	Mãe 9 (14,3%)	Pai 7 (12,7%)
	Emprego não qualificado	33 (52,3%)	31 (56,3%)
	Emprego qualificado	20 (31,8%)	17 (30,9%)
Habitação (n=65)	Reforma	1 (1,6%)	0 (0,0%)
	Moradia	16 (25,0%)	
Fontes de abastecimento de água de uso doméstico (n=65)	Apartamento	49 (75,0%)	
	Rede pública	42 (64,6%)	
	Água engarrafada	8 (12,3%)	
Animal doméstico (n=65)	Rede pública e água engarrafada	15 (23,1%)	
	Não	46 (70,8%)	
	Cão	5 (7,7%)	
	Gato	8 (12,3%)	
	Pássaro	1 (1,5%)	
	Roedor (<i>hamster</i> /coelho)	2 (3,1%)	
	Tartaruga	1 (1,5%)	
	Cão e gato e <i>hamster</i> e pássaro	1 (1,5%)	
	Cão e tartaruga	1 (1,5%)	

Em relação ao nível de escolaridade dos progenitores, 70% dos pais (n=38/54) e 58% das mães (n=37/64) não tinham a escolaridade obrigatória (ensino secundário completo). Quanto à situação profissional das mães, 52% (n=33/63) exerciam profissões pouco qualificadas, na sua maioria operacionais de limpeza (30%, n=9/33), e 14% (n=9/63) estavam desempregadas. No caso dos pais, 56% (n=31/55) exerciam uma profissão pouco qualificada, na maioria trabalhadores da construção civil (29%, n=9/31), e 13% (n=7/55) estavam desempregados (ver Quadro II).

Caracterização clínica da amostra

O exame parasitológico das fezes foi requisitado em 88% (n=57/65) dos casos como método complementar na investigação de crianças com sintomatologia gastrointestinal sugestiva de infeção. O EPF foi também solicitado em 4% (n=3/65) de crianças assintomáticas, com proveniência ou viagem a um país endêmico. Desconhece-se a causa do pedido do EPF a 8% (n=5/65) das crianças em estudo.

Os sintomas mais frequentes foram a diarreia e a dor abdominal, presentes em 41% (n=27/65) e 37% (n=24/65) das crianças, respetivamente. Quanto à duração dos sintomas, 48% (n=13/27) das crianças com diarreia tinham um quadro de instalação aguda, 37% (n=10/27) tinham diarreia crónica (duração > 4 semanas) e 15% (n=4/27) tinham diarreia de duração não especificada. Das crianças com dor abdominal, 63% (n=15/24) tinham dor abdominal aguda, 29% (n=7/24) tinham dor abdominal crónica (entre 3 meses e 2 anos), 8% (n=2/24) tinham dor abdominal de duração não especificada. O prurido anal e a má progressão ponderal foram manifestações descritas em 20% (n=13/65) e 11% (n=7/65) das crianças, respetivamente. Outras manifestações a destacar: vômitos (11%, n=7/65), febre (9%, n=6/65), perda ponderal (6%, n=4/65), obstipação (3%, n=2/65), geofagia (1,5%, n=1/65), anorexia (1,5%, n=1/65), flatulência (1,5%, n=1/65), mal-estar (3%, n=2/65) e náuseas (1,5%, n=1/65) (ver Quadro III).

QUADRO III – SINAIS E SINTOMAS FREQUENTES NAS 65 CRIANÇAS EM ESTUDO: FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS (N) E RELATIVAS (%)

Dados/Categorias	Resultados n (%)
Diarreia	27 (41,5%)
Aguda	13 (48,1%)
Crónica	10 (37,0%)
Não especificada	4 (14,8%)
Dor abdominal	24 (36,9%)
Aguda	15 (62,5%)
Crónica	7 (29,1%)
Não especificada	2 (8,3%)
Má progressão ponderal	7 (10,8%)
Prurido anal	13 (20%)
Vômitos	7 (10,8%)
Febre	6 (9,2%)
Perda ponderal	4 (6,2%)
Obstipação	2 (3,1%)
Flatulência	1 (1,5%)
Anorexia	1 (1,5%)
Geofagia	1 (1,5%)
Eosinofilia	2 (3,1%)
Náuseas	1 (1,5%)
Mal-estar	2 (3,1%)
Assintomático	3 (4,6%)
Sem resposta/Motivo desconhecido	5 (7,7%)

Nota: as crianças podem ter mais que um sintoma em simultâneo.

Resultados do Diagnóstico Laboratorial e 2.º Inquérito Epidemiológico

Foram isolados parasitas intestinais patogénicos (PIP) em 6 crianças (9%, n=6/65): 4 (6%, n=4/65) estavam infetadas com *Giardia lamblia*, 1 com *Hymenolepis nana* (1,5%) e 1 com *Ascaris lumbricoides* (1,5%). A pesquisa de *E. vermicularis* foi efetuada na sequência de queixas de prurido anal, tendo sido sempre negativa (ver Quadros IV e V).

As crianças infetadas apresentaram sempre sintomas gastrointestinais. A dor abdominal foi o sintoma predominante, em 83% (n=5/6) dos casos, seguida de prurido anal, em 33% (n=2/6) dos casos, e de perda ponderal e geofagia, em 17% (n=1/6) dos casos.

Em relação aos fatores epidemiológicos de interesse – antecedentes de viagens, origem ou residência em país endémico –, estiveram presentes em 67% (n=4/6) dos casos: 1 criança (caso 2) residia em Angola; 1 criança tinha viajado nos últimos dois anos para São Tomé e Príncipe (caso 4), outra para a Guiné-Conacri (caso 6); e 1 criança era natural da Guiné-Bissau (caso 5). Uma criança (caso 2) tinha cães como animais domésticos. É importante referir ainda que 83% (n=4/6) das mães de crianças infetadas não tinham a escolaridade obrigatória (casos 1,3,4,5,6).

Foi possível efetuar o EPF a um total de 11 elementos do agregado familiar (8 adultos e 3 crianças) dos casos 2, 3, 5 e 6. O caso 2 foi o único em que dois outros elementos do agregado familiar também estavam infetados, um com *G. lamblia* e outro com *A. Lumbricoides*.

Após a identificação de parasitas intestinais patogénicos, as crianças foram tratadas com antiparasitários pelo pediatra assistente. Para o tratamento da giardíase, foi utilizado o albendazol no caso 1 (400 mg/dia, 5 dias) e no caso 3 (400 mg/dia, 2 tomas com intervalo de 15 dias) e o metronizadol (15 mg/kg/dia, 10 dias) nos casos 2 e 4. O praziquantel (25 mg/kg, toma única) foi o fármaco escolhido para tratamento da infeção por *Hymenolepis nana* (caso 5), e o albendazol (400 mg/dia, 5 dias) para o tratamento do *A. Lumbricoides* (caso 6). No exame parasitológico de controlo, um mês após o tratamento, uma criança manteve-se positiva para *G. lamblia* (caso 3). Nos casos 1 e 6 não foi possível a realização do exame parasitológico de controlo.

/ Discussão

Como principais resultados do estudo, destaca-se a frequência de infeção por parasitas intestinais patogénicos de 9% que, de acordo com a literatura consultada, é considerada elevada para países desenvolvidos⁽²³⁾, mesmo tratando-se de um estudo realizado em contexto hospitalar^(24,25). A *Giardia lamblia* foi o parasita mais frequente (6%), com um valor superior ao verificado em estudos anteriores^(16,27,28,29) e comparável aos 5,7% descritos

QUADRO IV – CRIANÇAS INFETADAS COM PROTOZOÁRIOS INTESTINAIS (*GIARDIA DUODENALIS*)

Caso	Sexo	Idade (anos)	Residência	Naturalidade	Escolaridade da mãe	Animais domésticos	Viagens < 2 anos	Sinais e sintomas	Tratamento
1	M	4	Portugal – Sintra	Portugal	2.º ano	N	N	geofagia	albendazol 400 mg/dia, 5 dias
2	M	3	Angola	Angola	Licenciatura	Cães	N	dor abdominal aguda	metronidazol 15 mg/kg/dia, 10 dias
3	M	6	Portugal – Sintra	Portugal	4.º ano	N	N	dor abdominal crónica, prurido anal, obstipação	albendazol 400 mg/dia, 2 dias
4	F	9	Portugal – Amadora	Guiné-Conacri	4.º ano	N	Guiné-Conacri	dor abdominal aguda	metronidazol 15 mg/kg/dia, 10 dias

Legenda: M (Masculino); F (Feminino); N (Não)

QUADRO V – CRIANÇAS INFETADAS COM HELMINTAS INTESTINAIS

Caso	Espécie patogénica	Sexo	Idade (anos)	Residência	Naturalidade	Escolaridade da mãe	Animais domésticos	Viagens < 2 anos	Sinais e sintomas	Tratamento
5	<i>Hymenolepis nana</i>	F	10	Portugal – Sintra	Guiné-Bissau	11.º ano	N	N	dor abdominal aguda, perda de peso	praziquantel 25 mg/kg, dose única
6	<i>Ascaris lumbricoides</i>	F	4	Portugal – Amadora	Portugal	Sem escolaridade	Hamsters	São Tomé e Príncipe	dor abdominal aguda, prurido anal	albendazol 400 mg/dia, 5 dias

Legenda: F (Feminino); N (Não)

por Escobar *et al.*⁽¹⁵⁾. Outro resultado a destacar é a identificação de helmintas intestinais (*Ascaris lumbricoides*), o que já não acontecia em estudos realizados nas últimas décadas em Portugal^(10,15,16,28,29,44). A dor abdominal foi o sintoma mais frequente em crianças infetadas com parasitas intestinais, em consonância com a maioria dos estudos, em que a dor abdominal é descrita como um sintoma muito frequente⁽²⁵⁾. Nenhuma criança infetada apresentou como sintoma a diarreia, apesar de esta estar descrita como sintoma frequente, em particular na giardíase, em que pode estar presente em cerca de 90% dos casos⁽³⁰⁾. Uma das crianças em estudo com giardíase apresentou ainda geofagia, associação que, embora não muito frequente, é conhecida à infeção por parasitas intestinais^(31,32,33,34).

Em relação aos fatores de risco de infeção por parasitas intestinais, 67% das crianças tinham história de residência, naturalidade ou viagem nos últimos dois anos para países com elevada prevalência em PIP. De facto, este é um fator epidemiológico de risco estabelecido na literatura⁽³⁵⁾. Das crianças infetadas com PIP, uma tinha ainda um cão como animal doméstico, fator reconhecido de maior risco de exposição a parasitas com potencial zoonótico⁽³⁶⁾, em particular *G. lamblia* e *Cryptosporidium spp*, que utilizam esses animais como hospedeiros

definitivos ou intermediários^(36,37). No presente estudo 83% (n=4/6) das mães de crianças infetadas não tinham a escolaridade obrigatória (casos 1,3,4,5,6). Sabe-se que um maior grau de escolaridade auxilia na perceção da etiologia das parasitoses intestinais, resultando numa maior adesão aos serviços de saúde e consequentemente, uma maior eficiência das medidas profiláticas⁽³⁹⁾. Verificou-se ainda que dois elementos pertencentes ao agregado familiar de uma das crianças com giardíase (caso 2) também estavam infetados com PIP. Estudos indicam que alguns parasitas intestinais como *G. lamblia*, *E. vermicularis* e *H. nana* podem ser transmitidos entre os elementos de um agregado familiar quando um deles se encontra infetado, dependendo de fatores como a faixa etária, o estado imunológico, hábitos de higiene, entre outros⁽⁴⁰⁾. A coinfeção por dois ou mais parasitas também é frequente, particularmente na criança⁽⁴¹⁾. Por isso é recomendado alargar a pesquisa de parasitas intestinais a todo o agregado familiar, quando um ou mais membros se encontram parasitados com agentes de transmissão pessoa a pessoa⁽⁴¹⁾.

No tratamento da giardíase, os fármacos mais prescritos e com eficácia estabelecida são os nitroimidazóis (ex.: metronidazol, tinidazol), que estão frequentemente associados a efeitos adversos e requerem a prescrição em múltiplas doses, levando a uma baixa

adesão por parte do doente. O albendazol é um fármaco alternativo muito usado; no entanto, falhas terapêuticas são geralmente reportadas, assim como resistência ao fármaco⁽⁴²⁾. Indivíduos infetados e que apresentem sintomas devem ser excluídos, sempre que possível, de atividades como infantário^(8,41) e natação, e evitar o manuseamento ou preparação de alimentos, uma vez que representam um risco de transmissão para outros. Neste sentido o envolvimento da Saúde Pública e os programas de formação/educação relativos à higiene pessoal e alimentar são importantes para aumentar a consciencialização e minimizar o risco de transmissão da giardíase e outros agentes patogénicos entéricos⁽⁶⁾. De referir que, no exame parasitológico de controlo pós-tratamento, houve um caso positivo de infeção por *G. lamblia* (caso 3). A criança tinha sido tratada com o antiparasitário albendazol na dose adequada, embora com uma duração inferior à preconizada⁽⁴³⁾ (2 dias, em vez de 5 dias); por isso a hipótese de tratamento não eficaz por prescrição inadequada é a mais provável.

Como limitações do estudo é necessário referir que, pelos critérios de inclusão específicos e um período de estudo de cinco meses, foi possível obter uma amostra de conveniência limitada a 65 crianças de um único centro e num período muito curto, não sendo possível generalizar os resultados. A dimensão da amostra e o período limitado de tempo da colheita da amostra, tendo em conta a sazonalidade de algumas parasitoses intestinais, são duas das principais limitações deste estudo. Em relação aos questionários epidemiológicos, dados omissos constituem outra limitação a ter em conta. Do ponto de vista do diagnóstico laboratorial, problemas na colheita das amostras podem ter-se traduzido na ocorrência de falsos-negativos devido à intermitência

ou baixos níveis de emissão observados nos parasitas intestinais⁽⁴²⁾. No entanto, neste ponto, o estudo apresenta vantagem em relação a estudos anteriores, uma vez que procurou-se obter três amostras de fezes, e não apenas uma^(15,16,27), assim como ter sido feito o rastreio de familiares das crianças com parasitoses intestinais. Ainda que pouco comum em crianças com um sistema imunitário normal, *Cryptosporidium* pode causar diarreia temporária em crianças, por cerca de duas semanas (a sua prevalência em crianças com diarreia é de 3% a 4%). O método utilizado para deteção de *Cryptosporidium* é pouco sensível (56%-75,4%), pelo que poderiam ter sido utilizados testes mais sensíveis, como PCR, ELISA ou EIA.

Em conclusão, perante os resultados obtidos, é possível afirmar que o diagnóstico laboratorial das parasitoses intestinais mantém, atualmente, a sua relevância no estudo da criança com sintomatologia gastrointestinal e/ou história epidemiológica sugestiva de infeção a parasitas intestinais patogénicos, sobretudo em áreas com população com características sociodemográficas e epidemiológicas particulares, como é o caso do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca. Não obstante, mais estudos são necessários de modo a confirmar e aprofundar os resultados obtidos com este trabalho.

/ Agradecimento

Este estudo não teria sido possível sem a preciosa colaboração da Professora Sónia Centeno Lima a quem se deve a orientação desta investigação e supervisão da avaliação laboratorial na Unidade Clínica de Doenças Tropicais do IHMT.

/ Bibliografia

1. Hotez PJ, Gurwith M. Europe's neglected infections of poverty. *International Journal of Infectious Diseases*. 2011 Sep 1;15(9):e611-9.
2. Savioli L, Smith H, Thompson A. Giardia and Cryptosporidium join the "Neglected Diseases Initiative". *Trends Parasitol*. 2006; 22(5):203-8.
3. Miller SA, Rosario CL, Rojas E, Scorza JV. Intestinal parasitic infection and associated symptoms in children attending daycare centres in Trujillo, Venezuela. *Trop Med & Int Health*. 2003; 8(4):342-7.
4. Pinheiro AE, Ferreira R, Leça A. Abscesso hepático amebiano na criança: Caso clínico. *Nascer e Crescer*. 2009; 18(3): 146-8.
5. Cook GC, Zumla AI. *Manson's Tropical Diseases*. 22a ed. Elsevier Saunders; 2009.
6. Neves DP. *Parasitologia humana*. 11a ed. Atheneu; 2004.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Giardiasis (lambliaosis): ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
8. Dixon, BR (2020). Giardia duodenalis in humans and animals – Transmission and disease. *Research in Veterinary Science*. doi: 10.1016/j.rvsc.2020.09.034.
9. Newell DG, Koopmans M, Verhoef L, Duizer E, Aiadara-Kane A, Sprong H, et al. Food-borne diseases – The challenges of 20 years ago still persist while new ones continue to emerge. *Int J Food Microbiol*. 2010; 139 Suppl 1:S3-15.
10. Gata L, Gomes L, Salgado M. Evolução das taxas de parasitoses intestinais nas crianças em Portugal. *Saúde Infantil*. 2013 Dec; 35(3):101-8. Portuguese.
11. Fletcher SM, Stark D, Harkness J, Ellis J. Enteric protozoa in the developed world: a public health perspective. *Clin Microbiol Rev*. 2012 Jul; 25(3):420-49.
12. INE, I.P. *Revista de estudos demográficos*. N.º 53. Lisboa, Portugal. 2014. 129 p.
13. Anual – INE, *Estimativas anuais da População Residente* 2015.
14. INE. *População estrangeira com estatuto legal de residência* 2015.
15. Escobar C, Silva T, Costa B, Oliveira M, Correia P, Ferreira GC, et al. Gastroenterite aguda em crianças internadas na área de Lisboa. *Acta Pediatr Port*. 2013; 44(4):148-55. Portuguese.
16. Júlio C, Furtado C, Rocha R, Escobar C, Brito MJ, Oleastro M. Detection of Dientamoeba fragilis in portuguese children with acute gastroenteritis between 2011 and 2013. *Parasitology*. 2015 Jun; 142 (11):1398-403.
17. Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T. *Basic epidemiology*. 2nd ed. WHO; 2006.
18. Barroso H, Melo-Silvestre A, Taveira N. *Microbiologia Médica*. Lidel; 2014.

19. WHO. Bench aids for the diagnosis of intestinal parasites. Geneva. 1994.
20. WHO. Basic laboratory methods in Medical Parasitology. Geneva. 1991.
21. Ignatius R, Eisenblätter M, Regnath T, Mansmann U, Futh U, Hahn H, et al. Efficacy of different methods for detection of low *Cryptosporidium parvum* oocyst numbers or antigen concentrations in stool specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997; 16(10):732-6.
22. Korpe PS, Stott BR, Nazib F, Kabir M, Haque R, Herbein JF, et al. Short report: Evaluation of a rapid point-of-care fecal antigen detection test for *Entamoeba histolytica*. *Am J Trop Med Hyg*. 2012; 86(6):980-1.
23. Ngui R, Ishak S, Chuen CS, Mahmud R, Lim YAL. Prevalence and risk factors of intestinal parasitism in rural and remote West Malaysia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011 Mar 1; 5(3):e974.
24. Miller SA, Rosario CL, Rojas E, Scorza JV. Intestinal parasitic infection and associated symptoms in children attending day-care centres in Trujillo, Venezuela. *Trop Med & Int Health*. 2003 Apr; 8(4):342-7.
25. Manzano S, Suter S. La santé des enfants requérants d'asile à Genève. *Rev Med Suisse* 2002; volume -2. 21951. French.
27. Júlio C, Vilarés A, Oleastro M, Ferreira I, Gomes S, Monteiro L, et al. Prevalence and risk factors for *Giardia duodenalis* infection among children: a case study in Portugal. *Parasites & Vectors*. 2012; 5:22. Portuguese.
28. Gata L, Gomes L, Pereira MH, Tomé R, Salgado M. Parasitoses intestinais em crianças e adultos. Estudos realizados em laboratórios do ambulatório e hospitalar. *Saúde Infantil*. 2008; 30(3): 106-9. Portuguese.
29. Sarmento A, Costa JM, Valente CAP, Teixeira ME. Infecção por parasitas intestinais numa população pediátrica. *Acta Pediatr Port*. 2004; 35(4):307-11. Portuguese.
30. Motta ME, Silva G. Diarreia por parasitas. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. 2002; 2(2):117-27. Portuguese.
31. Sera L, Young, Dave Goodman, Tamer H. Farag, Said M. Ali, Mzee R. Khatib, Sabra S. Khalfan, James M. Tielsch, et al. Association of geophagia with *Ascaris*, *Trichuris* and hookworm transmission in Zanzibar, Tanzania. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007 Aug; 101(8):766-72.
32. Kubiak K, Wronska M, Dzika E, Dziedzic M, Poźniak H, Leokajtis M et al. The prevalence of intestinal parasites in children in preschools and orphanages in the Warmia-Masuria Province (North-Eastern Poland). *PRZEGL Epidemiol*. 2015; 69:483-8.
33. Mehraj V, Hatcher J, Akhtar S, Rafique G, Beg MA. Prevalence and factors associated with intestinal parasitic infection among children in an urban slum of Karachi. *PLoS ONE*. 2008; 8(11): e3680.
34. Doni NY, Gürses G, Simsek Z, Zeyrek FY. Prevalence and associated risk factors of intestinal parasites among children of farm workers in the south-eastern Anatolian region of Turkey. 2015; 22(3):438-42.
35. Silvestri C, Greganti G, Arzeni D, Morciano A, Castelli P, Barchiesi F, et al. Intestinal parasitoses: data analysis 2006-2011 in a teaching hospital of Ancona, Italy. *Le Infezioni in Medicina*. 2013; 1:34-9.
36. Santos FAG dos, Yamamura MH, Vidotto O, Camargo PL de. Ocorrência de parasitos gastrintestinais em cães (*Canis familiaris*) com diarreia aguda oriundos da região metropolitana de Londrina, Estado do Paraná, Brasil. *Seina: Ciências Agrárias, Londrina*. 2007; 28(2):257-68. Portuguese.
37. Pereira-Baltasar P, Vila-Viçosa MJ, Padre L, Centeno-Lima S, Vilhena M. *Giardia* spp: Determinação da frequência de infeção em cães e gatos no Distrito de Évora, Portugal (2007-2008). *Una Salud. Revist Sapuvet de Salud Pública*. 2010; 1:65-73. Portuguese.
38. Schneider MC, Aguilera XP, Junior JBS, Ault SK, Najera P, Martinez J, et al. Elimination of Neglected Diseases in Latin America and the Caribbean: A Mapping of Selected Diseases. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011 Feb 15; 5(2): e964.
39. Castro TG, Campos FM, Priore SE, Coelho FMG, Campos MTF, Franceschini SCC, et al. Saúde e nutrição de crianças de 0 a 60 meses de um assentamento de reforma agrária, Vale do Rio Doce, MG, Brasil. *Rev Nutr Campinas*. 2004; 17(2):167-76. Portuguese.
40. Pickering LK, Baker SS, Long JA. Red Book: on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006.
41. Fernandes S, Beorlegui M, Brito MJ, Rocha G. Protocolo de parasitoses intestinais. *Acta Pediatr Port*. 2012; 43(1):35-41. Portuguese.
42. Mchardy IH, Wu M, Shimizu-Cohen R, Couturier MR, Humphries RM. Detection of Intestinal Protozoa in the Clinical Laboratory. *J Clin Microbiol*. 2014 Mar; 52(3):712-20.
43. DGS. Norma n.º 006/2017 de 12/06/2017: Abordagem Diagnóstica e Terapêutica das Parasitoses em Idade Pediátrica. Portuguese.
44. Beorlegui M, Cravo L, Maduro AP, Távora L. Como andamos de parasitas intestinais? In: VI Reunião da Secção de Pediatria Ambulatória da Sociedade Portuguesa de Pediatria e III Reunião do Serviço de Pediatria do Hospital Distrital de Pombal, Pombal, February 7, 2004; DC: Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2004. Portuguese.

EM RCM E RECOMENDADO PELAS GUIDELINES:
8 SEMANAS EM DOENTES *naïve*^{1-3†}



8 SEMANAS:

O CAMINHO MAIS RÁPIDO PARA A CURA[†]

MAVIRET permite tratamento pangenotípico de 8 semanas para doentes *naïve*^{1†} sempre sem ribavirina



DURAÇÃO ÚNICA
DE 8 SEMANAS

Doentes *naïve*,
GT1-6^{1,†}

99,3%

RVS12

N=1.218/1.226, mITT²

Doentes *naïve*,
GT1-6^{1,4†}



ÚNICO PANGT
DE 8 SEMANAS
LIVRE DE RBV

Recomendado
pela EASL para
doentes *naïve*^{3†}

Foram incluídos no estudo EXPEDITION-8 doentes com biópsia hepática com um score METAVIR 4 (ou equivalente), FibroScan 14,6 kPa ou FibroTest 0,75 e APRI >2. Foram excluídos doentes com Child-Pugh >6 no screening e doentes com evidência passada ou presente de cirrose hepática descompensada, ou com Child-Pugh B ou C. As guidelines EASL recomendam que o tratamento de doentes GT3 *naïve* com cirrose compensada pode ser encurtado para 8 semanas, sendo necessários mais dados para consolidar esta recomendação. ¹Doentes GT1-6 *naïve* sem cirrose ou com cirrose compensada. MAVIRET é contraindicado em doentes com cirrose descompensada. Em indivíduos submetidos a transplante renal ou hepático, com ou sem cirrose, é recomendado um tratamento de 12 semanas. ²Doentes GT1-6 *naïve* sem cirrose ou com cirrose compensada. MAVIRET é contraindicado em doentes com cirrose descompensada. Em indivíduos submetidos a transplante renal ou hepático, com ou sem cirrose, é recomendado um tratamento de 12 semanas. ³Doentes GT1-6 *naïve* sem cirrose ou com cirrose compensada. MAVIRET é contraindicado em doentes com cirrose descompensada. Em indivíduos submetidos a transplante renal ou hepático, com ou sem cirrose, é recomendado um tratamento de 12 semanas. ⁴Doentes GT1-6 *naïve* sem cirrose ou com cirrose compensada. MAVIRET é contraindicado em doentes com cirrose descompensada. Em indivíduos submetidos a transplante renal ou hepático, com ou sem cirrose, é recomendado um tratamento de 12 semanas. *Cura = Resposta virológica sustentada (RVS12), definida como sendo o ARN VHC não quantificável ou indetectável 12 semanas após o fim do tratamento, que foi o critério de avaliação primário para determinar a taxa de cura do VHC nos estudos de Fase 3. A dose recomendada de MAVIRET é 300 mg/120 mg (três comprimidos de 100 mg/40 mg), tomados por via oral, uma vez por dia, na mesma altura, com alimentos.

1. RCM MAVIRET, AbbVie, Lda.; 2. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Hepatology 71(2), 2020; 3. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. Journal of Hepatology 2020; 4. Zuckerman E et al. Eight Weeks Treatment With Glecaprevir/Pibrentasvir Is Safe and Efficacious in an Integrated Analysis of Treatment-Naïve Patients With Hepatitis C Virus Infection, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2020.

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

NOME DO MEDICAMENTO E FORMA FARMACÉUTICA: MAVIRET 100 mg/40 mg comprimidos revestidos por película. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de glecaprevir e 40 mg de pibrentasvir. **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS:** MAVIRET está indicado para o tratamento da infeção crónica pelo vírus da hepatite C (VHC) em adultos e crianças com idade igual ou superior a 3 anos. **POSOLÓGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** Adultos, adolescentes ou crianças com pelo menos 45 kg de peso – A dose recomendada de MAVIRET é 300 mg/120 mg (três comprimidos de 100 mg/40 mg), tomados por via oral, uma vez por dia, na mesma altura, com alimentos.

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

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

Consultar o RCM para mais informações sobre Omissão de doses. Populações especiais: **Idosos** – Não é necessário ajuste posológico de MAVIRET em doentes idosos. **Compromisso renal** – Não é necessário ajuste posológico de MAVIRET em doentes com qualquer grau de compromisso renal incluindo doentes a fazer diálise. **Compromisso hepático** – Não é necessário ajuste posológico de MAVIRET em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A). MAVIRET não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) e é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C). **Doentes submetidos a transplante hepático ou renal** – Um tratamento de 12 semanas foi avaliado, e é recomendado, em indivíduos submetidos a transplante renal ou hepático, com ou sem cirrose. Um tratamento de 16 semanas deverá ser considerado em doentes infetados com o genótipo 3 que tenham experiência de tratamento com peg-IFN + ribavirina +/- sofosbuvir, ou sofosbuvir + ribavirina. Consultar o RCM para mais informações sobre doentes com infeção por VIH-1. **População pediátrica** – A segurança e eficácia de MAVIRET em crianças com idade inferior a 3 anos ou com peso inferior a 12 kg não foram ainda estabelecidas e não existem dados disponíveis. A formulação de MAVIRET em granulado revestido destina-se a crianças com idade entre 3 e menos de 12 anos, e com peso entre 12 kg e menos de 45 kg. Consulte o RCM de MAVIRET granulado revestido em saqueta para instruções de dose baseadas no peso corporal. Uma vez que as formulações têm diferentes perfis farmacocinéticos, os comprimidos e o granulado revestido não são intercambiáveis. Deste modo, é necessário um ciclo completo de tratamento com a mesma formulação. **Modo de administração:** Via oral. Os doentes devem ser instruídos a engolir os comprimidos inteiros com alimentos e a não mastigar, esmagar ou partir os comprimidos uma vez que pode alterar a biodisponibilidade dos medicamentos. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes de MAVIRET. Utilização concomitante de medicamentos contendo atazanavir, atorvastatina, sinvastatina, dabigatran e etexilato, medicamentos contendo etinilestradiol, indutores potentes de gp-P e CYP3A (por exemplo rifampicina, carbamazepina, hiperico (Hypericum perforatum), fenobarbital, fenitoína e primidona). **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO:** Reativação do vírus da Hepatite B: Foram notificados casos de reativação do vírus da hepatite B (VHB), alguns deles fatais, durante ou após o tratamento com medicamentos antivirais de ação direta. Antes do início do tratamento, deve ser efetuada a pesquisa do VHB em todos os doentes. Os doentes coinfectados por VHC/VHB estão em risco de reativação do VHB e, por conseguinte, devem ser monitorizados e controlados de acordo com as orientações clínicas atuais. Doentes que falharam um regime prévio contendo um inibidor NS5A e/ou um NS3/4A: Os doentes infetados com genótipo 1 (e um número muito limitado de infetados com genótipo 4) com falência prévia em regimes que podem conferir resistência a glecaprevir/pibrentasvir foram estudados no estudo MAGELLAN-1. O risco de falência foi, como esperado, maior para aqueles expostos a ambas as classes. O algoritmo de resistência preditivo do risco de falência baseado na resistência basal ainda não foi estabelecido. A acumulação de resistência de dupla classe foi um achado geral para doentes que falharam em retratamento com glecaprevir/pibrentasvir no MAGELLAN-1. Não há dados de retratamento disponíveis para doentes infetados com genótipos 2, 3, 5 ou 6. MAVIRET não é recomendado para o retratamento de doentes com exposição prévia a inibidores NS3/4A e/ou NS5A. Utilização em doentes com diabetes: Após o início do tratamento com antiviro de ação direta para o VHC, os doentes com diabetes podem beneficiar de um melhor controlo da glicose, resultando potencialmente em hipoglicemia sintomática. Os níveis de glicose dos doentes com diabetes que tenham iniciado a terapêutica com antiviro de ação direta devem ser cuidadosamente monitorizados, em especial durante os 3 primeiros meses, e, quando necessário, os seus medicamentos para a diabetes devem ser alterados. O médico responsável pelo tratamento da diabetes deve ser informado sobre o início da terapêutica com antiviro de ação direta. Lactose: MAVIRET contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO:** Glecaprevir e pibrentasvir são inibidores da glicoproteína-P (gp-P), da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP) e polipeptídeo transportador do anião orgânico (OATP) 1B1/3. Consultar o RCM para informações sobre: Potencial de MAVIRET para afetar outros medicamentos; Doentes Tratados com antagonistas da Vitamina K; Potencial de outros medicamentos para afetar MAVIRET; Interações medicamentosas estabelecidas e outras potenciais interações. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** As reações adversas mais frequentemente notificadas (incidência ≥ 10%) foram cefaleia e fadiga. Menos de 0,1% dos indivíduos tratados com MAVIRET tiveram reações adversas graves (acidente isquémico transitório). A proporção de indivíduos tratados com MAVIRET que descontinuaram permanentemente o tratamento devido a reações adversas foi de 0,1%. Consultar o RCM para mais informações relativamente a efeitos indesejáveis. **Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Quaisquer suspeitas de reações adversas ao MAVIRET devem ser notificadas à AbbVie, Lda., via e-mail para pt.abbvie.farmacovigilancia@abbvie.com ou telefone para +351 211 908 400 e/ou ao INFARMED, LP, através do sistema nacional de notificação, via e-mail para farmacovigilancia@infarmed.pt ou telefone para +351 217 987 373. Data de aprovação do texto de IECRCM: junho 2021 (Paed.form). Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. MAVIRET encontra-se compartilhado ao abrigo do artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015 pela Portaria n.º 158/2014, alterada pelas Portarias n.os 114 -A/2015, 216 -A/2015, 146 -B/2016, 181 -A/2016, 28/2017, 111/2017 e 35/2018. A indicação em crianças com idade igual ou superior a 3 anos não está comparticipada. Para mais informações deverá contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado. Consultar o RCM antes de prescrever e sempre que necessite de informações complementares. Representante local do titular da AIM: AbbVie, Lda., Estrada de Alfragide, 67 - Alfragide - Edifício D. 2610-008 Amadora. Portugal. Tel.: 211908400. Fax: 211908403. CRC Amadora NIF 510 229 050 - Capital Social €4.000 000. Data de preparação: 09/2021 | PTF-MAVI-200033**

abbvie

MAVIRET
glecaprevir/pibrentasvir

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

Infeção VIH na população migrante em Lisboa: demografia, determinantes de infeção, padrões de resistência e seguimento

HIV infection in migrant populations in Lisbon: demographics, infection determinants, resistance patterns and follow-up

/ M. Leal-dos-Santos¹ / C. Cruz¹
/ A. Ferreira Dias¹ / H. Pinheiro² / A. Caeiro¹
/ M. Torres¹ / E. Leal¹ / A. R. Pinto¹
/ P. Simões² / S. Betkova² / A. R. Garrote²
/ F. Ramirez² / D. Póvoas² / D. Seixas²
/ J. Sousa Ribeiro² / S. Lino² / O. Cardoso²
/ T. Martins² / M. J. Manata³ / F. Maltez⁴

¹ Infectious Diseases resident, Infectious Diseases Department, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

² Infectious Diseases Specialist, Infectious Diseases Department, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

³ Infectious Diseases Senior Specialist, Infectious Diseases Department, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

⁴ Infectious Diseases and Internal Medicine Senior Specialist, Head of Infectious Diseases Department, Infectious Diseases Department, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

Correspondência:

Marta Leal Santos

Infectious Diseases Department

Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

Rua da Beneficência, 8, 1050-099 Lisbon, Portugal
Tel.: + 351 917 126 296

E-mail: lealsantos.marta@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3385-7452>

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

29/07/2021

Artigo aceite para publicação em

10/10/2021

/ Resumo

Introdução: os migrantes diferem nos determinantes de saúde e nos *outcomes* associados à infeção por VIH e podem também distinguir-se na adesão e resposta à terapêutica e, consequentemente, na sobrevida.

Objetivos/métodos: o objetivo deste estudo foi caracterizar a população migrante em seguimento no nosso centro, através da consulta retrospectiva de processos clínicos.

Resultados: identificámos 541 migrantes, a maioria homens (68%), de países de língua portuguesa, principalmente Brasil (40%) e países de língua oficial portuguesa (42%). A infeção por VIH foi detetada no ano de entrada em Portugal em 24% dos doentes. A infeção por VIH-1 é preponderante (95%) e provavelmente de transmissão heterossexual (83.4%). À admissão, 39.9% foram diagnósticos tardios, 18.5% com infeções oportunistas, principalmente tuberculose ativa (29%). Identificámos principalmente infeções do subtipo B, 56.5% dos quais sem mutações de resistência. A maioria adere à terapêutica (85%) apresentando cargas virais indetetáveis. De todas as coinfeções, a de maior expressão é a hepatite B, 82.6% (n=130).

Conclusões: os migrantes representam uma percentagem importante dos doentes em seguimento no nosso centro (18%) e, comparativamente a outros coortes, há uma proporção significativa de doentes da África subsariana. As características da infeção são determinantes para a evolução da doença e comorbilidades que lhe estão associadas. O conhecimento das diferenças específicas de cada população é vital para a melhoria e adaptação das estratégias em saúde.

Palavras-chave: saúde em migrantes; infeção VIH; padrões de resistência de VIH

/ Abstract

Introduction: *Migrants differ in HIV-related health determinants and outcomes and they may also differ in uptake of and response to antiretroviral therapy and subsequent survival.*

Objectives/Methods: *The aim of this study was to characterise the migrant population under follow-up at our centre by retrospectively analysing clinical records.*

Results: *We identified 541 migrants, mostly men (68%), from Portuguese speaking countries, mainly Brazil (40%) and African Portuguese Speaking Countries (42%). HIV infection was diagnosed the same year they entered in Portugal in 24% of these patients. HIV-1 infection was preponderant (95%) and of probable heterosexual transmission (83.4%). On admission, 39.9% were late diagnosis, 18.5% presenting with opportunistic infections, more frequently active tuberculosis (29%). Most frequently we identified subtype B infections, 56.5% showing no resistance mutations. The majority (85%) are compliant with therapy having undetectable viral loads. Most significant coinfection is hepatitis B, accounting for 82.6% (n=130) of all coinfections.*

Conclusions: *Migrants represent an important percentage of patients attending our centre (18%), and compared to other cohorts we have a significant proportion of Sub-Saharan African patients. Characteristics of infection are determinant for the evolution of the disease and associated comorbidities. Understanding population-specific differences is vital in order to enhance and adapt health strategies.*

Keywords: *Migrant health; HIV infection; HIV resistance patterns*

/ Introduction

Population mobility has been identified as a key driver of the HIV epidemic, linking geographically separate epidemics and intensifying transmission through the introduction of risk behaviours that increase vulnerability to HIV infection.(1)

HIV disproportionately affects migrants. Reported data show migrants account for less than 1% of new diagnoses in Eastern Europe compared to 10% in Central Europe, and over 47% in the West.(2)

The increasing heterogeneity regarding geographical origin and ethnic backgrounds of human immunodeficiency virus (HIV)-positive patients in developed countries may lead to differences in uptake of and response to anti-retroviral therapy (ART) and subsequent survival.(1)

Hence, considering that our migrant population totals 18% of all 3013 patients under follow-up, we aimed to characterise the migrant population under follow-up at our Centre, with the purpose of better understanding its specifics and identifying possible differences regarding HIV infection in native population. Migrants are a special population with specific concerns, both clinical and social, therefore, addressing these issues will enhance follow-up and will help to mitigate some difficulties in access to healthcare.

/ Methodology

An analysis of patients' charts has been carried out, from the first appointment registered to the end of 2019. Given the specificities of follow-up and patient mobility in 2020 we decided not to consider it. Continuous follow-up was confirmed by regular chart notes, going two years back to the study date, and by cross-matching patients' identification number with the pharmacy registry. Clinical evolution was assessed by reviewing charts regarding each variable considered (Table I).

For this study, HIV patients were defined as individuals with positive serology for HIV (4th generation test) and migrants as "persons born abroad". Three thousand and thirteen patients attended follow-up appointments for HIV infection, at our Centre. Cohort based on nationality was selected and demographic, epidemiological and clinical data were gathered.

Patients were divided among the following groups: Europe (including all countries, except Portugal), African Portuguese Speaking Countries (APSC – Angola, Cape Verde, Guinea-Bissau, Mozambique and São Tomé and Príncipe), Africa (all other not mentioned before), South America (SA), North America (NA) and Asia. They were further divided according to migration driver in economic migrants, students, migrants for health purposes under bilateral health protocols and refugees.

TABLE I – DESCRIPTION OF VARIABLES USED

Demographic variables	
Age, sex, nationality, migration driver, year of entrance in the country, number of years living in the country	
Characterisation of HIV infection	
Year of diagnosis and duration of infection	Difference between the year of diagnosis and the end of the study
Years of diagnosis in the country	Difference between date of entrance and date of diagnosis
Transmission	Men who have sex with men, mother-to-child, intravenous drug users, blood transfusion and multiple risk factors/behaviours
HIV type	Type 1, type 2 or type 1/ type 2 co-infection
Immunovirological state	CD4 count and viral load at diagnosis
Opportunistic infections	OI at diagnosis
Medical follow-up	Medical follow-up previous to the first appointment at our centre, previous antiretroviral therapy or naïve state
Resistance testing	Resistance mutations identification, HIV subtype
Immunovirological status at the time of the study	CD4 count and viral load at the time of data collection
Antiretroviral therapy	
Current ARV scheme	Drug combination at the time of data collection
Changes in ARV scheme	Whether ARV was switched during follow up
Therapy adhesion	Measured by checking pharmacy pick up registry and patient declaration of adhesion
Clinical evolution	
OI during follow-up	OI registered on the chart with or without hospital admission
Comorbidities	Existence of a confirmed diagnosis of kidney disease, heart failure, chronic liver disease, diabetes, dyslipidaemia, bone disease or hypertension
Coinfections	
Hepatitis B or hepatitis C diagnosis	

Ten patients whose charts were incomplete on the variables considered have been excluded as was one patient that resides in Guinea-Bissau flying over to Portugal for appointments.

This was an observational, retrospective, and descriptive analysis of one Centre's patient registry. A descriptive and comparative data analysis was carried out using SPSS Statistics.

The study protocol (number 1054/2021) was submitted and approved for publication by the research ethics committee. Individual informed consent was waived based on the study's characteristics and use of anonymized data. No intervention was performed.

/ Results

Demographical and epidemiological data

Five hundred and forty-one individuals were identified as being migrants; globally the majority were men ($n=369$; 68%), with a 41-year-old median age (SD 12.7). When analysing data based on geographic origin, we come across differences regarding country and sex distribution. Patients were mainly from APSC and SA.

Regarding those originating from SA ($n=220$) only three were from countries other than Brazil. Such preponderance was not identified in other regions. Most patients migrated for economic reasons. Population characteristics are detailed in Figure 1.

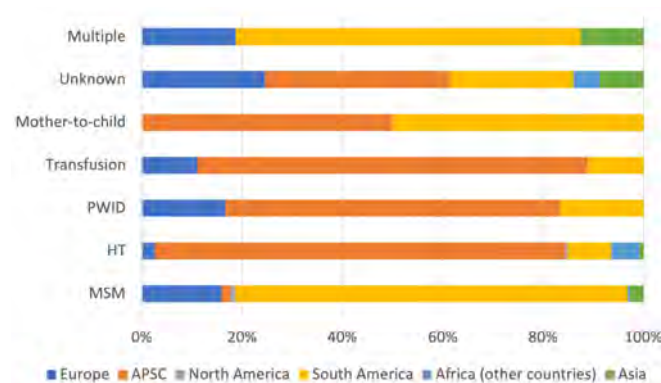


Figure 1 – Transmission route by region

Human Immunodeficiency Virus Infection

Globally, the most reported transmission route was sexual transmission (n=451, 83.4%), heterosexual contact in 42.7% (n=231) and men who have sex with men (MSM) in 40.7% (n=220). When detailing data by region, we also come across geographic differences (Figure 2). Diagnosis before migration is more common in those arriving from SA (50%), North America (100%) and Europe (45%), whereas patients from Africa or Asia were diagnosed in Portugal, in the year they entered the country or afterwards (APSC 27% vs 48%; Africa 24% vs 47% and Asia 33% vs 49%). HIV-1 accounts for 95% of cases, but 22 cases (4.1%) of HIV-2 infection and four cases (0.7%) of type-1 and type-2 coinfection were identified. Late diagnosis, defined as a CD4 T lymphocyte count under 350 cells/mm³(2), was observed in

39.9% of migrants. Opportunistic infections (OI) were present at diagnosis in 18.5% of patients, tuberculosis being the most common (29%) and in 27% more than one OI was identified. Genotyping information in 290 patients (53.6%) and resistance testing in 259 (47.9%) were retrieved (Figure 2).

Of the resistance tests available, 177 had no resistance mutations and 48 had one mutation identified. (Table II) However, 87 patients had two or more mutations, mainly in individuals from APSC (n=74, 61%) and Brazil (n=21, 24%).

Anti-retroviral therapy (ART)

Eighty-five percent of migrants were compliant with therapy and appointments, resulting in only 60 patients with detectable viral

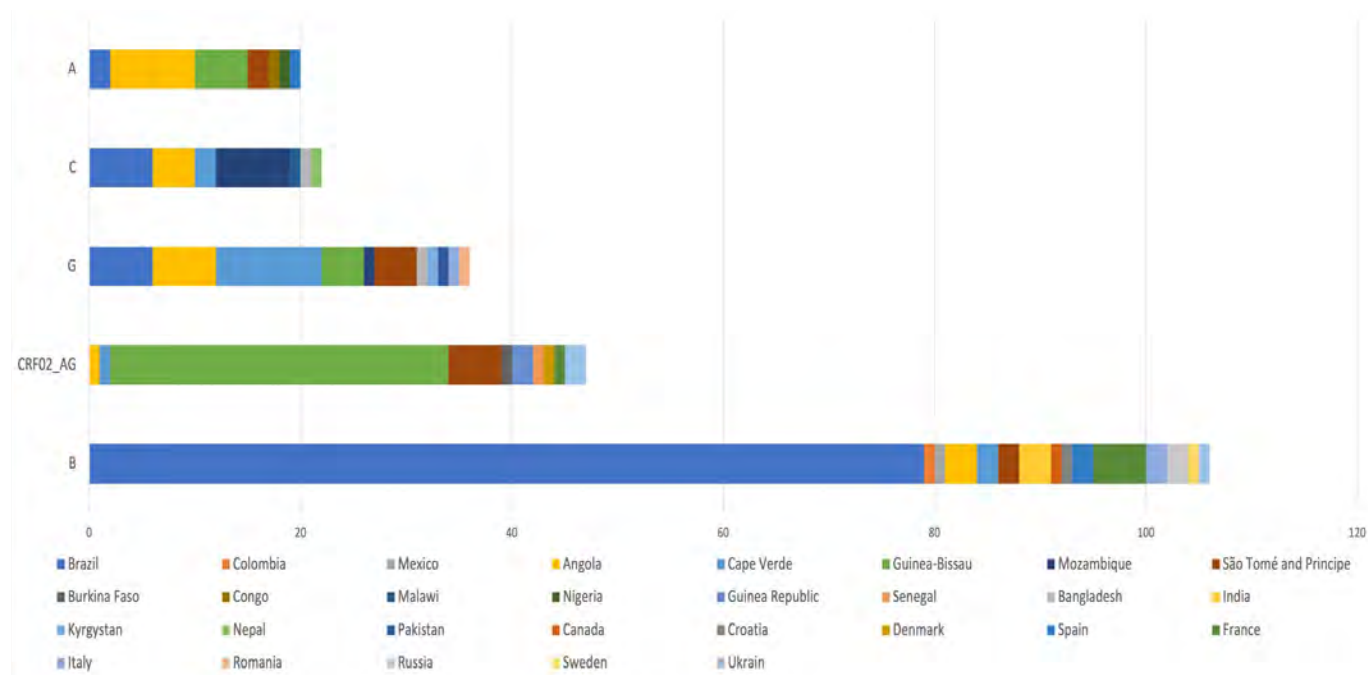


Figure 2 – HIV subtype prevalence by region

TABLE II – SINGLE MUTATION REGISTERED BY COUNTRY OF ORIGIN

Single mutations (n, %)				
Total	Brazil		APSC	Europe
48 (100%)	24 (50%)		19 (40%)	5 (10%)
Most common mutations (n, %)				
K103N	11 (23%)	6 (54.5%)	5 (45.5%)	0 (0%)
K20I	6 (13%)	0 (0%)	5 (83.3%)	1 (16.7%)
E138A	5 (10%)	2 (40%)	1 (20%)	1 (20%)

load. The majority (n=340, 63%) were naïve for ART and most (n=327, 96%) reported no follow-up prior to migration. Of the migrants already on ART (n=201), this was changed in 142 (70.6%) and maintained in 59 (29.4%).Currently, the choice of ART backbone is as described on Table III.

Clinical evolution

During follow-up, only 63 (12%) developed OI, tuberculosis being the most common (n=19, 30%), followed by oropharyngeal candidiasis (n=14, 22%), varicella-zoster (n=13, 21%), toxoplasmosis (n=6, 10%) and 19% (n=12) had more than one OI. Co-morbidities were identified in 54% of patients, mostly dyslipidaemia (n=144, 27%), followed by diabetes mellitus (n=41, 8%), chronic kidney disease (n=31, 6%), hypertension (n=23, 4%), bone mineral disease (n=23, 4%), heart failure (n=17, 3%) and chronic liver disease (n=14, 3%).

Loss to follow-up

Patients were considered lost to follow-up if they had not had a visit in the recruiting Centre for the previous 2 years. Hence, we identified sixty patients who were considered lost to follow-up, the majority of which migrated to other European countries, and seven patients died.

Other infections

In 178 migrants, coinfection with hepatotropic viruses (82.6%) or tuberculosis (20.8%) was present, 17.4% with simultaneous infection with both. As for coinfection with Hepatitis C virus (n=17) 35.3% have active infection and 41.1% were treated (23.5% spontaneous clearance). Hepatitis B virus coinfection is significantly more common (n=130, 24%), and in 35 patients (26.9%) is considered as active infection.

/ Discussion

Migrants from Africa, SA and Europe, accounted for the majority of HIV cases among migrants, in line with what is described in previous studies.(1) Unlike what we have identified, in other EU countries, Sub-Saharan Africans (SSA) are the largest group of HIV-infected migrants.(3)

In accordance with previous reviews(3), women account for the majority of patients from Africa, which might reflect the rising HIV prevalence or increased HIV-testing activity in their countries.

While MSM are the predominant population from SA, those reportedly infected via heterosexual transmission are mainly from African countries. Heterosexual transmission prevailed in all women and migrant men from Africa, whereas transmission by MSM predominated in men from SA.(3)

Migrants from SA may reflect selective migration. MSM might migrate from these regions due in search of better healthcare, since they have a higher percentage of well-controlled infection.(3)

Previous data suggest that the majority of migrants may have been infected in their country of origin, albeit more recent analysis show that an increasing proportion of HIV acquisition might be postmigration.(2) This has important repercussions on European public health policies.

Late diagnosis is associated with increased morbimortality.(2) Advanced disease was seen in a significant proportion of patients from Africa (87%) and Eastern Europe (75%). In contrast, 75% of Brazilians, the majority of South Americans, presented with undetectable viral load, showing a shift from previous data, where migrants from SA had a higher likelihood of late presentation than natives.(1)

Due to its connections with former colonies from Africa, Asia and SA, Portugal has a unique infection profile setting it apart from the rest of Europe. The prevalence of HIV-2 is the highest in Europe, and there is a high diversity of subtypes.(4)

TABLE III – CURRENT ARV CHOICES			
ARV backbone		Third ARV component	
Tenofovir (TDF or TAF) with Emtricitabine (FTC)	301 (55.6%)	Dolutegravir (DTG)	182 (33.6%)
Abacavir (ABC) with Lamivudine (3TC)	213 (39.4%)	Darunavir (DRV)	93 (17.2%)
Zidovudine (AZT) with Lamivudine (3TC)	8 (1.5%)	Efavirenz (EFV)	74 (13.7%)

Like in other European studies, K103N was one of the most prevalent mutations found.(5) However, we did not find an increased prevalence of this mutation in SSA. Despite its transmission as a singleton mutation, K103N seriously compromises the use of Efavirenz.(5) This poses a problem where Efavirenz is used as first-line therapy, as in Brazil.

Transmitted drug resistance (TDR) is expected to increase in developing regions with treatment implementation. Our observations highlight the importance of TDR surveillance among immigrants to prevent therapeutic failures.

Amongst non-B subtypes, we identified CRF02_AG as the most common followed by subtype G which consists of a shift, as subtype G was previously documented as the most common.(4)

Hence, our distribution of HIV subtypes reflects our population's origin. Subtype B, the most frequent in our cohort, is also the main subtype found in SA, CRF02_AG and subtype G are more commonly found in West Africa, and subtype C is predominant in SSA. Altogether, migrants from these regions account for 86% of our population.

Our migrant population appear to have a reduced burden of non-AIDS-related morbidity. The lower disease burden has been attributed to the healthy migrant effect and could be enhanced by the return of the sickest individuals to their home country (salmon bias).(1)

Migrant populations are disproportionately affected by HIV-TB coinfection when compared to natives, and our cohort is no different, with TB cases reaching around 30% both at diagnosis and on follow-up. This is in line with the described increase in the number of patients with HIV-TB coinfection in Europe.(6)

Regarding HBV-HIV coinfection we have found a significant prevalence which might be explained by the proportion of migrants originating from Africa, where HBV is endemic affecting up to 5-8% of individuals born in Africa and where regional vaccine coverage is drastically low (11%).(7)

/ Conclusions

Overall, HIV diagnosis is mostly established in the country of origin, particularly Brazilians. Off the new diagnoses the prevalence of Africans stands out. Undeniably, a high percentage of migrants present to healthcare with advanced infection, starting treatment rather later. Migrant population's engagement in follow-up care leads to both therapy adhesion and immuno-virological responses contributing to control the HIV epidemic. Understanding population-specific differences is vital for enhancing and adjusting prevention, follow-up, and treatment strategies.

/ Bibliography

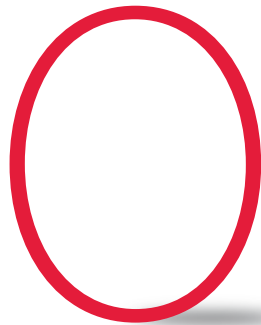
1. Del Amo J, Jarrin I, May M, Dabis F, Crane H, Podzamczak D, et al. Influence of geographical origin and ethnicity on mortality in patients on antiretroviral therapy in Canada, Europe, and the United States. *Clin Infect Dis*. 2013;56(12):1800–9.
2. ECDC. HIV/AIDS surveillance in Europe 2018. 2018.
3. Monge S, Alejos B, Dronda F, Del Romero J, Iribarren J, Pulido F, et al. Inequalities in HIV disease management and progression in migrants

- from Latin America and sub-Saharan Africa living in Spain. *HIV Med*. 2013;14(5):273–83.
4. Palma AC, Araújo F, Duque V, Borges F, Paixão MT, Camacho R. Molecular epidemiology and prevalence of drug resistance-associated mutations in newly diagnosed HIV-1 patients in Portugal. *Infect Genet Evol*. 2007;7(3):391–8.
5. García F, Pérez-Cachafeiro S, Guillot V, Alvarez M, Pérez-Romero P, Pérez-Elías MJ, et al. Transmission of HIV drug resistance and non-B subtype distribution in the Spanish cohort of antiretroviral treatment naïve HIV-infected individuals (CoRIS). *Antiviral Res*. 2011;91(2):150–3.

6. Tavares AM, Fronteira I, Couto I, Machado D, Viveiros M, Abecasis AB, et al. HIV and tuberculosis co-infection among migrants in Europe: A systematic review on the prevalence, incidence and mortality. *PLoS One*. 2017;12(9):e0185526.
7. WHO. End Hepatitis by 2030 Prevention, Care and Treatment of Viral Hepatitis in the African Region: Framework for Action [Internet]. 2017. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.



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 virológica¹⁻⁴



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 virologicamente 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/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. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver RCM completo. **NOME DO MEDICAMENTO E FORMA FARMACÉUTICA:** 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 fumarato (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. **POSOLÓGIA 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 hemodálise 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 hemodálise 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 rifampicina e hiperica. **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 com infeção 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 hemodálise 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 adefovir dipivoxil utilizados para o tratamento da infeção pelo VHB. Não se recomenda a coadministração de alguns medicamentos com Biktary: atazanavir, carbamazepina, ciclosporina (via IV ou oral), oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifapentina ou sulcrato. Biktary não deve ser coadministrado com outros medicamentos antirretrovirais. Recomenda-se precaução quando bictegravir é associado com medicamentos conhecidos por inibirem a gp-P e/ou a BCRP (p. ex., macrólidos, ciclosporina, verapamil, dronedarona, glicaprevir/pibrentasvir). **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** BA frequentes: depressão, sonhos anormais, cefaleias, tonturas, diarreia, náuseas e fadiga; BA 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; BA 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 a Biktary devem ser notificadas à Gilead Sciences, Lda., via e-mail para portugal.safety@gilead.com ou telefone para +351217928790 e/ou ao INFARMED, I.P., através do sistema nacional de notificação, via e-mail para farmacovigilancia@infarmed.pt ou telefone para +351217987373.

PARA MAIS INFORMAÇÕES DEVERÁ CONTACTAR O TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO. MEDICAMENTO DE RECEITA MÉDICA RESTRITA, DE UTILIZAÇÃO RESERVADA A CERTOS MEIOS ESPECIALIZADOS. MEDICAMENTO COM AVALIAÇÃO PRÉVIA CONCLUÍDA AO ABRIGO DO ART.º 25º DO DECRETO-LEI N.º 97/2015 DE 1 DE JUNHO 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 – Nº de contribuinte: 503 604 704. Informação Médica através do nº verde 800 207 489 ou departamento.medico@gilead.com. Poderá comunicar informação de segurança, incluindo acontecimentos adversos a medicamentos ou situações especiais (ex. gravidez, má utilização, erros de medicação, utilização fora das indicações aprovadas, falta de 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/submissaoarar>. Data de preparação: julho 2021 | PT-BVY-0104

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

COVID-19: Métodos de diagnóstico e aplicações na prática clínica hospitalar

COVID-19: Diagnostic methods and applications in clinical hospital practice

/ R. Patrocínio de Jesus¹ / C. Rodrigues¹
/ S. Gomes² / P. Freitas² / P. Pacheco¹

¹ Serviço de Infeciologia, Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

² Serviço de Medicina Intensiva, Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

Correspondência:

R. Patrocínio de Jesus

Serviço de Infeciologia, IC-19 2720-276 Amadora, Portugal

Tel.: 913436907

E-mail: ana.jesus@hff.min-saude.pt

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em
28/05/2021

Artigo aceite para publicação em
28/09/2021

/ Resumo

O Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2), agente etiológico da doença COVID-19, encontra-se na origem de uma pandemia com milhões de casos diagnosticados em todo o mundo. A rápida sequenciação genómica deste vírus de ARN permitiu o desenvolvimento de diferentes métodos de diagnóstico, dos quais a RT-PCR se apresenta como a técnica laboratorial de referência. Ao longo do último ano, outros métodos de diagnóstico foram desenvolvidos e implementados, sendo fundamental que o clínico esteja familiarizado com as respetivas mais-valias e limitações. A correta utilização dos diferentes métodos poderá permitir uma melhor interpretação dos casos identificados em contexto hospitalar, nomeadamente na avaliação de transmissibilidade e nas estratégias de controlo de infeção nas instituições de saúde.

Palavras-chave: COVID-19, diagnóstico, infeciosidade

/ Abstract

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), the aetiological agent of the respiratory tract infection called COVID-19, is at the origin of a pandemic with millions of cases diagnosed worldwide. Fast genomic sequencing of this RNA virus allowed the development of diverse diagnostic tests, of which the RT-PCR is the gold standard. During the past year, other diagnostic methods were developed and implemented, thus it is essential for the clinician to be familiar with their advantages and limitations. The correct use of the different methods may allow a better interpretation of the cases identified in hospital settings, namely in the evaluation of transmissibility and in infection control strategies in healthcare institutions.

Keywords: COVID-19, diagnosis, infectiousness

/ 1. Introdução

A identificação do vírus SARS-CoV-2 como agente etiológico da doença posteriormente designada COVID-19 motivou extensa investigação relativamente à sua dinâmica de transmissão e métodos de diagnóstico passíveis de aplicação na prática clínica diária. Através da sequenciação genómica precoce do vírus, foram desenvolvidos testes de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN), considerados atualmente como método de diagnóstico de referência.

Apesar da elevada sensibilidade destes testes, a interpretação de resultados deverá ter em consideração a prevalência da infeção na população. Durante a fase inicial da pandemia, em março de 2020, um TAAN positivo era considerado como correspondente a infeção ativa, com potencial de transmissibilidade. De acordo com evidência científica mais recente, percebe-se que a identificação de material genético do vírus pode persistir durante semanas após a infeção, não se correlacionando necessariamente com infeção ativa ou infeciosidade. No momento atual, uma parte significativa da população já esteve infetada (de forma sintomática ou assintomática), pelo que estes testes de diagnóstico não devem continuar a ser interpretados exclusivamente de forma binária (como resultado positivo ou negativo). Torna-se assim desejável uma interpretação crítica dos resultados, através da conjugação dos dados clínicos e epidemiológicos com os resultados laboratoriais de RT-PCR (cadeia da polimerase por transcrição reversa) quantitativa e serologia, de forma a optar por medidas adequadas. Esta questão é particularmente relevante em circunstâncias de rastreio, nas quais não existem à partida critérios de caso clínico suspeito.

De igual forma, a norma da DGS 004/2020 (atualizada a 14 de outubro de 2020) fornece indicações transversais relativas ao critério de duração do isolamento baseadas somente em critérios clínicos e temporais, eliminando a necessidade de repetição de testes para confirmação de cura¹. Assim, os doentes com resultado positivo que são assintomáticos deverão cumprir um período de isolamento de 10 dias, tal como aqueles que apresentam infeção ligeira ou moderada. No caso de doentes imunocomprometidos, profissionais de saúde e doentes com doença COVID-19 crítica, o período de isolamento deverá ser prolongado para 20 dias. De acordo com o Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC), esta estratégia é adequada em cenários com recursos laboratoriais escassos². Os autores defendem que, nos hospitais que disponham de recursos adequados, deverão ser implementadas estratégias mais individualizadas de forma a aumentar a segurança e reduzir o risco de transmissão nosocomial.

/ 2. Métodos de diagnóstico

2.1. Testes de amplificação de ácidos nucleicos

Os TAAN permitem a deteção de sequências específicas de ácido ribonucleico (ARN) viral^{3,4}. Apresentam sensibilidade e especificidade elevadas, embora a sensibilidade possa variar com o

local de colheita, a qualidade da amostra e a carga viral⁵. As amostras respiratórias mantêm-se como referência para diagnóstico pela elevada concentração de carga viral e método de colheita pouco invasivo^{3,5}, sendo que a combinação de zaragatoas nasofaríngea e orofaríngea demonstrou maior sensibilidade relativamente à zaragatoa nasofaríngea isoladamente^{3,6,7}. Na doença em fase tardia ou em doentes com amostra do trato respiratório superior negativa e elevada suspeita clínica, recomenda-se a colheita de amostras do trato respiratório inferior, como expetoração, aspirado endotraqueal ou lavado broncoalveolar³.

Apesar da maior variabilidade da deteção de SARS-CoV-2 em amostras de saliva, uma meta-análise que comparou o diagnóstico em amostras de saliva com zaragatoas nasofaríngeas descreveu sensibilidade de 91% *versus* 98%⁸.

Para o diagnóstico, várias regiões genómicas podem ser identificadas e amplificadas, nomeadamente: polimerase de ARN dependente de ARN (RdRP), proteínas 1 e 2 do nucleocapsídeo (N1 e N2), proteína do envelope (E), glicoproteína de superfície *spike* (S) e regiões da grelha de leitura aberta (ORF), como o gene ORF1ab⁹. Segundo as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS), o teste implementado deverá idealmente incluir a pesquisa de dois alvos independentes³.

Existem diferentes metodologias baseadas na amplificação de ácidos nucleicos. A técnica de referência para o diagnóstico de COVID-19 é a RT-PCR^{3,6}. Numa fase inicial ocorre transcrição reversa de ARN em cadeias de ADN complementar (ADNc). Posteriormente, através de mudanças de temperatura sucessivas, estas são submetidas a desnaturação, emparelhamento de *primers* (sequências complementares da região-alvo a amplificar) e extensão das cadeias por ação da polimerase. Nas técnicas quantitativas, são adicionados marcadores fluorescentes na fase de emparelhamento, que emitem fluorescência que é detetada e quantificada em intensidade, traduzindo a amplificação em tempo real das sequências de ADN¹⁰.

A medição da amplificação da sequência genómica é descrita em *Cycle thresholds* (Ct), cujo valor representa o número de ciclos necessários para amplificar o material genético da amostra até um nível detetável. Quanto maior a concentração de ARN na amostra, menor o Ct¹¹. Vários ensaios estabelecem um limite superior de Ct de 40 para que se considere um teste como positivo, embora este deva ser específico de cada laboratório, ocorrendo variabilidade de desempenho com diferentes técnicas de PCR¹². Assim, valores de Ct obtidos por diferentes ensaios de TAAN correspondem a cargas virais diferentes¹³.

Algumas das desvantagens desta técnica são os custos associados, a necessidade de equipamentos específicos e técnicos especializados¹⁴. Além disso, salvo nos métodos automatizados, a dependência do operador e a utilização de um termociclador limitam a rapidez na obtenção dos resultados.

Existem outras metodologias que permitem contornar esta limitação, como a amplificação isotérmica mediada por *loop* (LAMP) com transcriptase reversa ou a amplificação mediada por transcrição (TMA). Estas consistem na amplificação de sequências-alvo de forma semelhante à RT-PCR mas em condições isotérmicas, dispensando a utilização de termociclador. Assim, permitem uma maior rapidez nos resultados e custos menores, enquanto apresentam sensibilidade sobreponível à da RT-PCR¹⁴.

2.2. Testes rápidos de antígeno

Os testes de antígeno baseiam-se na identificação de um antígeno viral, habitualmente uma proteína de superfície, sendo para o vírus SARS-CoV-2 as proteínas N e S^{6,15}. Na sua maioria, estes testes são imunoensaios de fluxo lateral que, contrariamente aos TAAN, não amplificam o gene-alvo, pelo que comparativamente apresentam menor sensibilidade^{16,17}, embora mantenham elevada especificidade^{18,19,21,22}. A menor sensibilidade nota-se maioritariamente em doentes com Ct superior em RT-PCR, correspondentes a cargas virais inferiores. As suas vantagens consistem na redução de custos e na facilidade de utilização e rapidez dos resultados, permitindo a sua utilização enquanto testes *point-of-care*.

A OMS admite a inclusão de testes de antígeno em algoritmos diagnósticos para uma rápida identificação de casos desde que apresentem sensibilidade $\geq 80\%$ e especificidade $\geq 97-100\%$ ^{3,18}. Segundo a DGS, estes devem aplicar-se em rastreios ou diagnóstico nos primeiros 5 dias de doença, caso não se encontrem disponíveis TAAN em tempo útil, com utilização preferencial em situações de surto⁴.

Os testes de antígeno disponíveis apresentam diferenças marcadas, devendo ser tidas em conta as características do teste que se pretende implementar²⁰.

2.3. Testes serológicos

Os testes serológicos permitem a identificação de anticorpos contra o SARS-CoV-2, existindo diferentes metodologias, como ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISA), ensaios de quimioluminescência (CLIA) e ensaios de fluxo lateral (LFA)⁶. Ao detetarem contacto passado com o vírus e desenvolvimento de resposta imune, tornam-se relevantes em estudos de seroprevalência ou na avaliação retrospectiva de surtos³.

A ocorrência tardia de seroconversão constitui uma importante limitação para diagnóstico de infeção aguda²¹. No entanto, podem ser utilizados métodos quantitativos de diferentes classes de imunoglobulinas. Estudos relatam o surgimento de IgM e IgA entre o 3.º e o 6.º dia após o início de sintomas e o de IgG entre o 10.º e o 18.º dia^{22,23}, sendo a classe de IgA aquela que parece apresentar maior sensibilidade na fase aguda.

No estudo de Guo L. *et al.*²² a associação da pesquisa de IgM a uma técnica de RT-PCR permitiu uma maior sensibilidade diagnóstica em comparação com RT-PCR isoladamente, sendo que após 5,5 dias de sintomas a taxa de positividade foi maior através de IgM comparativamente a RT-PCR.

A identificação de anticorpos não garante, no entanto, que se trate de anticorpos neutralizantes, pelo que a deteção de títulos elevados não pode ser interpretada como associada a maior proteção imunológica²⁴.

2.4. Cultura viral

O isolamento viral em cultura de células não é recomendado como teste de rotina por se tratar de um método moroso, dispendioso e pouco acessível, requerendo a manipulação de amostras em laboratórios de elevada biossegurança. A sua principal aplicação verifica-se na determinação de infeciosidade, sendo o único teste que permite afirmar, inequivocamente, a presença de partículas virais infecciosas¹⁵. Torna-se particularmente relevante em estudos de transmissão do SARS-CoV-2.

/ 3. Infeciosidade e relação com métodos de diagnóstico

O período de infeciosidade inicia-se 1-3 dias antes do surgimento de sintomas, com atingimento do pico de carga viral entre o início dos sintomas e o 5.º dia de doença, correspondente ao período de maior infeciosidade^{25,26} (Figura 1).

A duração da eliminação viral é variável, tendo sido descrita a deteção de ARN viral entre 7 e 35 dias após o início dos sintomas²⁷. No entanto, estudos por cultura viral demonstram que a identificação de vírus viável por este meio seja inferior à deteção molecular. Foi demonstrada, em meio de cultura, a ausência de vírus viável após 8²⁸⁻³⁰ a 9 dias^{31,32} desde o início dos sintomas, apesar da eliminação viral persistente, encontrando-se descrita uma probabilidade de isolamento do vírus em meio de cultura de 6%, 10 dias após o início dos sintomas³³.

Numa pequena porção de doentes em situação de imunodepressão, a eliminação de vírus viável poderá ocorrer ao longo de meses³⁴. De acordo com estudos moleculares nesta pequena amostra de doentes, verifica-se ainda o potencial de acumulação de mutações genómicas, com desenvolvimento de mecanismos de escape imunológico. Desta forma, será necessário um estudo dirigido a esta população por forma a adequar e otimizar estratégias de controlo de infeção intra-hospitalares.

Parece existir uma relação entre a viabilidade por cultura, os Ct e a carga viral. O isolamento do vírus em cultura foi relacionado com Ct inferior e carga viral mais elevada, verificando-se ausência de isolamento cultural do vírus com Ct > 24³⁰ ou ≥ 34 ^{29,32}. Outros estudos analisaram separadamente o resultado de RT-PCR para

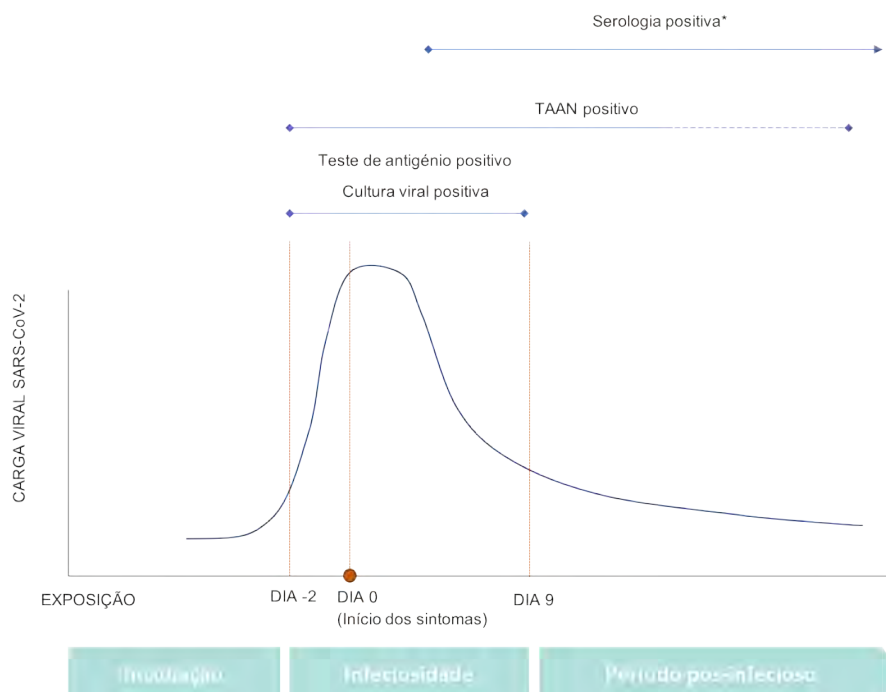


Figura 1: Relação entre a carga viral de SARS-CoV-2, a evolução clínica e os métodos de diagnóstico (imagem adaptada de²⁵) * Inicialmente IgM e IgA e posteriormente IgG

diferentes genes, estabelecendo valores-limite de Ct para cada gene indicativos de viabilidade cultural^{35,36}. Não foi possível estabelecer correlação entre sintomatologia ativa e valores de Ct, embora não pareça haver variação significativa do pico de Ct entre indivíduos sintomáticos e assintomáticos^{11,33,37}.

Os testes de antígeno poderão ser melhores preditores do potencial de infeciosidade, uma vez que a sua positividade se relaciona com carga viral mais elevada¹³. Foi reportada uma maior concordância entre testes de antígeno positivos e presença de vírus isolado por cultura viral, em comparação com RT-PCR positiva¹³. Enquanto a sensibilidade do teste de antígeno e da RT-PCR se revelaram semelhantes até aos 8 dias de sintomas, o valor preditivo positivo do primeiro mostrou-se superior ao da RT-PCR.

/ 4. Aplicações na prática clínica hospitalar

A contenção da pandemia por SARS-CoV-2 requer a aplicação combinada de vários métodos de diagnóstico com base nas suas especificidades e evidência científica disponível. No contexto atual, a interpretação binária dos TAAN tornou-se insuficiente, sendo necessária a obtenção de informação complementar (como o valor de Ct), que, enquadrada na evolução clínica, poderá ser essencial na tomada de decisões no âmbito do controlo de infeção.

4.1. Diagnóstico inicial

Os TAAN são testes adequados para o diagnóstico inicial pela sua elevada sensibilidade. Devem ser preferencialmente utilizados na admissão hospitalar e no diagnóstico de doentes internados com surgimento de sintomatologia suspeita. Desta forma, a identificação precoce de casos positivos permite evitar surtos pela correta alocação aos circuitos intra-hospitalares.

A obtenção de um resultado negativo não exclui infeção. São vários os fatores associados à ocorrência de falsos negativos, nomeadamente relacionados com a amostra (carga viral variável com o tempo de infeção e local de colheita) e com o seu processamento (colheita inadequada, degradação de ARN no transporte e armazenamento, extração de ARN ineficiente na RT-PCR, purificação inadequada)⁵. No estudo de Dugdale C. *et al.*³⁸ os falsos negativos foram infrequentes, ocorrendo maioritariamente por testagem precoce ou em fase tardia da doença ou com predomínio do trato respiratório inferior; todas elas situações em que a carga viral no trato respiratório superior é menor.

Conforme sugerido na Figura 2, perante um TAAN negativo à admissão, em contexto de elevada suspeição, deverá ser repetida a colheita. Os dados clínicos e epidemiológicos poderão também ser combinados com exames complementares, como a tomografia computadorizada (TC) do tórax. A combinação da TC com RT-PCR aumenta a sensibilidade diagnóstica³⁹.

Se após dois TAAN negativos em amostras do trato respiratório superior se mantiver a suspeição clínica, esta metodologia poderá ser aplicada numa amostra do trato respiratório inferior (lavado broncoalveolar ou expetoração). A utilização adicional de teste serológico IgM ou IgA para aumento da sensibilidade diagnóstica poderá ser considerada.

4.2. Casos assintomáticos

No rastreio de doentes admitidos em instituições de saúde, serão detetados casos assintomáticos e pré-sintomáticos de infeção por SARS-CoV-2. A interpretação de um resultado positivo de forma binária é insuficiente para determinar infeciosidade, podendo levar à utilização de recursos desnecessários em doentes que não comportam risco de transmissão e ao adiamento inadequado de tratamentos, com repercussão na qualidade dos cuidados de saúde.

Obtendo-se um resultado positivo por RT-PCR, o teste poderá ser analisado quantitativamente de forma a definir a cinética da carga viral com base nos Ct e inferir assim acerca do estágio da infeção. Num estudo prospetivo realizado no âmbito de um programa de

saúde ocupacional, foram analisados 68 testes, dos quais 46 representaram infeções agudas (sintomáticas e assintomáticas)¹¹. Concluiu-se que a realização de um segundo teste, dois dias após o primeiro teste positivo, poderia diferenciar entre fase de proliferação e *clearance* viral. Assim, na testagem de indivíduos assintomáticos com TAAN positivo, a abordagem diagnóstica poderá englobar a realização de RT-PCR quantitativa dessa amostra para obtenção do Ct que, repetido posteriormente, permitirá fundamentar decisões no âmbito clínico e de controlo de infeção. Um resultado positivo em doente assintomático deverá ser conjugado também com a história clínica (nomeadamente história de infeção no passado recente ou história de contacto de alto risco) e com a serologia.

4.3. Suspensão de isolamento

Com base nos conhecimentos científicos adquiridos, as recomendações da DGS para a suspensão de medidas de isolamento preconizam a aplicação de critérios temporais desde o primeiro teste, em indivíduos assintomáticos, ou desde o início dos sintomas (10 dias na doença ligeira a moderada e 20 dias na

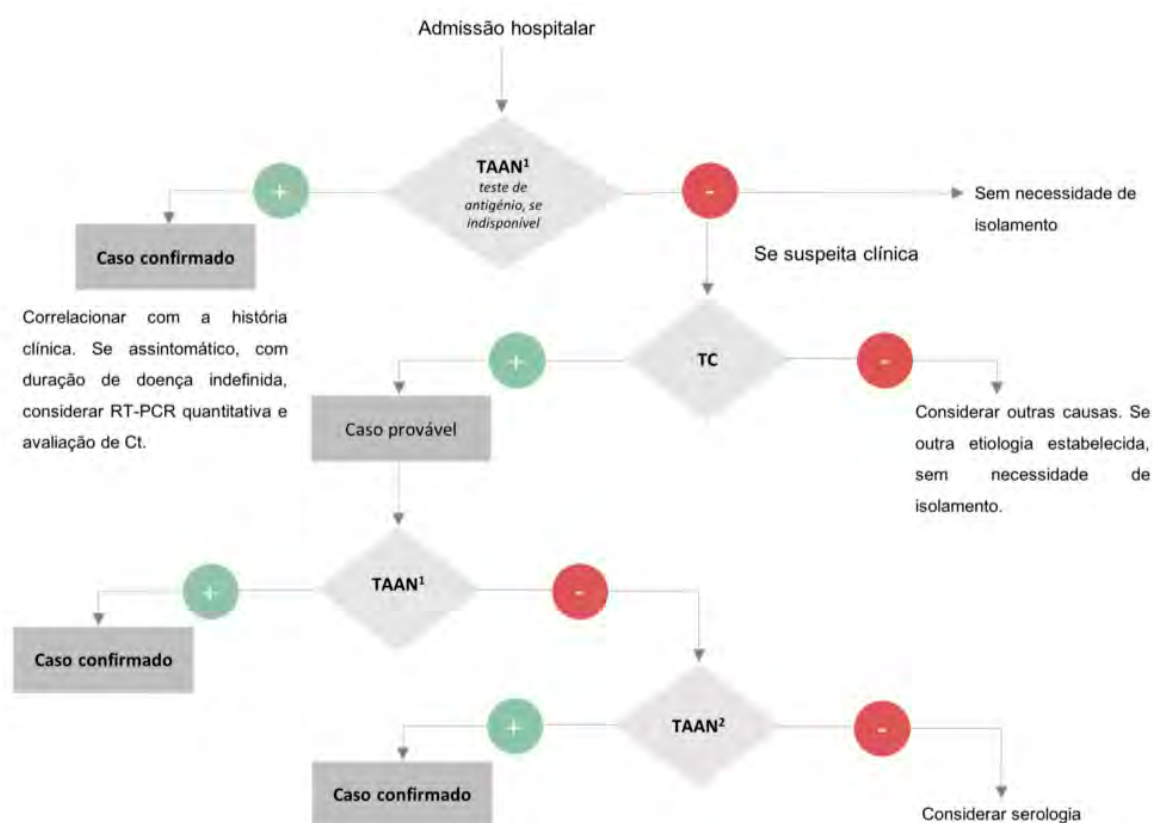


Figura 2: Possível estratégia de diagnóstico e rastreio de SARS-CoV-2 na admissão hospitalar. ¹ Amostra nasofaríngea e orofaríngea, ² Amostra do trato respiratório inferior.

doença grave ou imunodepressão grave), mediante a presença de critérios clínicos¹. Nas recomendações do ECDC, esta estratégia surge como alternativa à utilização de critérios laboratoriais de cura, de acordo com a capacidade dos sistemas de saúde e os recursos laboratoriais disponíveis².

Nas linhas orientadoras do Reino Unido, no entanto, é preconizada a realização de teste laboratorial de cura em doentes severamente imunocomprometidos, uma vez que existem incertezas quanto à duração de infeciosidade neste subgrupo, que poderá ser mais prolongada⁴⁰.

No caso de profissionais de saúde e transferências intra-hospitalares para áreas não dedicadas a doentes com COVID-19, a DGS prevê a realização de teste após os 10 dias, com suspensão das medidas de isolamento em caso de negatividade; ou aplicação do critério temporal de 20 dias no caso de positividade¹.

De forma a mobilizar precocemente doentes e profissionais com critério de cura, uma estratégia diagnóstica com integração de Ct por RT-PCR quantitativa, além dos critérios temporal e analítico, poderá reduzir a duração do isolamento. De igual forma, a realização de teste após o período definido para critério temporal de cura poderá identificar uma minoria de indivíduos que apresentem ainda risco de infeciosidade.

4.4. Testagem em contexto de infeção recente

Com a evolução da pandemia é expectável que doentes admitidos no hospital por outro motivo possam ter apresentado infeção recentemente, ainda que de forma assintomática. A DGS preconiza que não deverão ser realizados testes de diagnóstico com história de infeção confirmada nos 90 dias prévios, exceto se existir contexto epidemiológico sugestivo, ausência de diagnóstico alternativo ou em situações de imunodepressão^{1,6}. Uma vez que as instituições de saúde apresentam atualmente rastreio obrigatório à admissão, a realização de RT-PCR em caso de positividade neste contexto poderá permitir uma integração do tempo decorrido desde a infeção com base nos Ct e na presença de anticorpos.

/ 5. Casos clínicos exemplificativos

A adequada interpretação de um teste positivo em contexto de rastreio de SARS-CoV-2 pode permitir evitar medidas de isolamento e rastreios de contacto desnecessários, bem como reduzir o impacto deletério sobre o percurso de saúde do doente; além de reduzir a necessidade de ocupação de camas em área designada COVID, minimizando o impacto nas estruturas de saúde. Por outro lado, a repetição de um teste de RT-PCR num doente com COVID-19 previamente à suspensão de medidas de isolamento, ainda que com critérios de cura temporal e clínica, poderá contribuir para minimizar a possibilidade de transmissão nosocomial da infeção. Neste contexto, são apresentados abaixo alguns casos clínicos exemplificativos, nos quais foi implementada

a metodologia sugerida pelos autores. A implementação não crítica em meio hospitalar da norma da DGS 004/2020, que preconiza as medidas de isolamento de casos positivos sem ter em conta uma interpretação clínica e epidemiológica dos resultados, poderá condicionar uma utilização excessiva de recursos desnecessários, bem como ter impacto no percurso de tratamento do doente.

Caso Clínico 1

Homem de 53 anos, com antecedentes conhecidos de doença hepática crónica. Admitido no Serviço de Urgência (SU) a 25 de fevereiro de 2021 por hematemese e melenas. Analiticamente com anemia e trombocitopenia, sem elevação de parâmetros inflamatórios. Radiografia de tórax sem alterações. O teste de rastreio para SARS-CoV-2 na admissão foi positivo (TMA, sistema Hologic Panther), não havendo história prévia de infeção. Neste contexto, ficou internado em enfermaria dedicada (área multidisciplinar COVID). Na reavaliação da história clínica e através da aplicação "Trace-COVID", constatou-se que os coabitantes tinham tido diagnóstico de infeção SARS-CoV-2 no mês anterior. O doente teria estado nessa altura em isolamento preventivo mas sem ter realizado teste de rastreio. O teste RT-PCR foi repetido nos dias 3 e 4 de março, ambos com resultado negativo. A serologia mostrou anticorpos IgG 217 U/mL. A integração dos dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais permitiu concluir a existência de uma infeção assintomática prévia, curada no internamento descrito, sem necessidade de manter medidas de isolamento ou indicação para rastreio de contactos.

Explicação: os TAAN com amplificação mediada por transcrição (neste caso, sistema Hologic Panther) apresentam elevada sensibilidade, detetando genes da região ORF, que persistem durante longo tempo após infeção aguda. Não sendo testes quantitativos, reportam resultados de forma binária.

Caso clínico 2

Homem de 82 anos, com antecedentes conhecidos de linfoma não Hodgkin do manto, hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2 e fibrilhação auricular crónica. Observado no SU a 7 de fevereiro de 2021 por quadro clínico com 3 dias de evolução de dispneia, tosse e febre, apresentando pesquisa de SARS-CoV-2 positiva (TMA, sistema Hologic Panther), embora sem critérios de gravidade para internamento. Recorreu novamente ao SU a 28 de fevereiro por prostração e hematoquézias, mantendo teste positivo (gene N Ct: 17.19, gene E Ct: 15.22, gene RdRp Ct: 15.71). Foi internado em área de internamento multidisciplinar COVID sem nunca ter evidenciado patologia respiratória. Durante a permanência em internamento manteve teste positivo indicativo de elevada replicação viral e risco de transmissibilidade, sendo que cerca de 6

semanas após o primeiro teste positivo mantinha RT-PCR quantitativa com gene N Ct: 15.71, gene E Ct: 13.75, gene RdRp Ct: 15.41. O teste de antígeno era igualmente positivo.

Explicação: o caso ilustra a possibilidade de persistência de replicação viral apesar de critérios de cura clínica e temporal, alertando para a pertinência da realização de testes moleculares previamente à suspensão de medidas de isolamento, nomeadamente em doentes severamente imunodeprimidos.

/ 6. Conclusões

O conhecimento dos diferentes métodos laboratoriais disponíveis para o diagnóstico de SARS-CoV-2, bem como as suas características e aplicações práticas, permite não apenas o diagnóstico, mas também a utilização da informação que traduzem para a vigilância em saúde pública e mitigação da doença.

Uma adequada utilização dos testes diagnósticos disponíveis possibilita o aumento da rentabilidade diagnóstica em doentes admitidos em contexto hospitalar com uma correta alocação nos circuitos intra-hospitalares. Permite igualmente suportar com segurança a suspensão de isolamento em indivíduos assintomáticos ou com resolução clínica de doença.

Em Portugal a maioria dos laboratórios emite o resultado dos TAAN de forma binária. A inclusão do valor de Ct aquando da realização de RT-PCR quantitativa permite a integração desta informação com dados clínicos e epidemiológicos de forma a inferir infeciosidade. É essencial a correta interpretação de resultados obtidos na elaboração e implementação de estratégias adaptadas às diversas situações clínicas, para uma utilização racional dos métodos diagnósticos disponíveis. Para tal, é necessária investigação adicional para validação destes métodos nos diferentes cenários clínicos.

/ Bibliografia

1. DGS. Norma 004/2020 COVID-19: Abordagem do Doente com Suspeita ou Confirmação de COVID-19. 2020.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance for discharge and ending isolation of people with COVID-19. 2020.
3. WHO. Diagnostic testing for SARS-CoV-2: Interim guidance. 2020.
4. DGS. Norma 019/2020: COVID-19 Estratégia Nacional de Testes para SARS-CoV-2. 2020.
5. Feng W, Newbigging AM, Le C, Pang B, Peng H, Cao Y, et al. Molecular Diagnosis of COVID-19: Challenges and Research Needs. *Anal Chem*. 2020;92(15):10196–10209.
6. ECDC. Diagnostic testing and screening for SARS-CoV-2 [homepage na Internet]; [consultado a 2020 out 29]. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/diagnostic-testing>
7. Sutjipto S, Lee PH, Tay JY, Mendis SM, Abdad MY, Marimuthu K, et al. The effect of sample site, illness duration and the presence of pneumonia on the detection of SARS-CoV-2 by real-time reverse-transcription PCR. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(9):ofaa335.
8. Czumbel LM, Kiss S, Farkas N, Mandel I, Hegyi A, Nagy A, Lohinai Z, et al. Saliva as a Candidate for COVID-19 Diagnostic Testing: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:465.
9. Mollaei HR, Afshar AA, Kalantar-Neyestanaki D, Fazlalipour M, Aflatoonian B. Comparison five primer sets from different genome region of COVID-19 for detection of virus infection by conventional RT-PCR. *Iran J Microbiol*. 2020;12(3):185–193.
10. Ward S, Lindsley A, Courter J, Assa'ad A. Clinical testing for COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):23–34.
11. Kissler SM, Fauver JR, Mack C, Olesen SW, Tai C, Shiue KY, et al. SARS-CoV-2 viral dynamics in acute infections. [preprint] *bioRxiv*. 2020.
12. Tom MR, Mina MJ. To Interpret the SARS-CoV-2 Test, Consider the Cycle Threshold Value. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2252–2254.
13. Pekosz A, Parvu V, Li M, et al. Antigen-Based Testing but Not Real-Time Polymerase Chain Reaction Correlates with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Culture. *Clin Infect Dis*. 2021;ciaa1706. doi:10.1093/cid/ciaa1706.
14. Islam KU, Iqbal J. An Update on Molecular Diagnostics for COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:560616.
15. Weissleder R, Lee H, Ko J, Pittet MJ. COVID-19 diagnostics in context. *Sci Transl Med*. 2020;12(546):eabc1931.
16. Mak GC, Cheng PK, Lau SS, et al. Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus. *J Clin Virol*. 2020;129:104500.
17. Scohy A, Anantharajah A, Bodéus M, Kabamba-Mukadi B, Verroken A, Rodriguez-Villalobos H. Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis. *J Clin Virol*. 2020;129:104455.
18. WHO. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays Interim guidance. 2020.
19. Porte L, Legarraga P, Vollrath V, Aguilera X, Munita JM, Araos R, et al. Evaluation of a novel antigen-based rapid detection test for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. *Int J Infect Dis*. 2020;99:328–333.
20. Corman VM, Haage VC, Bleicker T, Schmidt ML, Muhlemann B, Zuchowski M, et al. Comparison of seven commercial SARS-CoV-2 rapid Point-of-Care Antigen tests. [preprint] *bioRxiv*. 2020.
21. Velay A, Gallais F, Benotmane I, Wendling MJ, Danion F, Collange O, et al. Evaluation of the performance of SARS-CoV-2 serological tools and their positioning in COVID-19 diagnostic strategies. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;98(4):115181.
22. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):778–785.
23. Ma H, Zeng W, He H, Zhao D, Jiang D, Jiang D, et al. Serum IgA, IgM, and IgG responses in COVID-19. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(7):773–775.
24. Lippi G, Mattiuzzi C, Bovo C, Plebani M. Current laboratory diagnostics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Acta Biomed*. 2020;91(2):137–145.
25. Cevik M, Marcus JL, Buckee C, Smith TC. SARS-CoV-2 transmission dynamics should inform policy. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa1442.
26. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review

and meta-analysis. *Lancet Microbe*. 2021;2(1):e13–e22.

27. Jefferson T, Spencer EA, Brassey J, Heneghan C. Viral cultures for COVID-19 infectivity assessment – a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa1764.
28. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465–469.
29. La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, Hoang VT, Grimaldier C, Colson P, et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(6):1059–1061.
30. Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, et al. Predicting Infectious Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 From Diagnostic Samples. *Clin Infect Dis*. 2020;71(10):2663–2666.
31. COVID-19 Investigation Team. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Nat Med*. 2020;26(6):861–868.
32. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic

SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2081–2090.

33. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, Bernal JL, Saliba V, Ellis J, et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(32):2001483.
34. Truong TT, Ryutov A, Pandey U, Yee R, Goldberg L, Bhojwani D, et al. Persistent SARS-CoV-2 infection and increasing viral variants in children and young adults with impaired humoral immunity. [Preprint] *medRxiv*. 2021;2021.02.27.21252099.
35. Huang CG, Lee KM, Hsiao MJ, Yang SL, Huang PN, Gong YN, Hsieh TH, et al. Culture-Based Virus Isolation to Evaluate Potential Infectivity of Clinical Specimens Tested for COVID-19. *J Clin Microbiol*. 2020;58(8):e01068–20.
36. Basile K, McPhie K, Carter I, Alderson S, Rahman H, Donovan L, et al. Cell-based culture of SARS-CoV-2 informs infectivity and safe de-isolation assessments during COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa1579.
37. Ladhani SN, Chow JY, Janarthanan R, Fok J, Crawley-Boevey E, Vusirikala A, et al.

Investigation of SARS-CoV-2 outbreaks in six care homes in London, April 2020. *EClinicalMedicine*. 2020;26:100533.

38. Dugdale CM, Anahtar MN, Chiosi JJ, Lazarus JE, McCluskey SM, Ciaranello AL, Gogakos T, et al. Clinical, laboratory, and radiologic characteristics of patients with initial false-negative SARS-CoV-2 nucleic acid amplification test results. *Open Forum Infect Dis*. 2020;ofaa559. 2020 Nov 24.
39. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020;296(2):E115–E117.
40. Public Health England. Guidance for stepdown of infection control precautions and discharging COVID-19 patients and asymptomatic SARS-CoV-2 infected patients. [homepage na Internet]; [consultado a 2021 Abr 3]. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-guidance-for-stepdown-of-infection-control-precautions-within-hospitals-and-discharging-covid-19-patients-from-hospital-to-home-settings/guidance-for-stepdown-of-infection-control-precautions-and-discharging-covid-19-patients>.

A **ViiV HEALTHCARE**, EM PARCERIA COM A **ELSEVIER**,
APRESENTA-LHE O **ViiV VIH JOURNALS**.

Uma plataforma que disponibiliza, de forma gratuita,
o acesso a várias revistas científicas sobre infecciologia.

ViiV VIH Journals



Artigos
científicos
à distância
de um clique.



Visualize artigos
científicos onde
e quando quiser!



Para aceder a este
serviço deverá
registar-se no portal
ViiV Exchange Portugal:
www.viivexchange.pt

REVISTAS CIENTÍFICAS DISPONÍVEIS:

- International Journal of Antimicrobial Agents •
- International Journal of Infectious Diseases •
- Journal of Clinical Virology •
- The Lancet Infectious Diseases •
- The Lancet HIV •
- New England Journal of Medicine •
- Plos One •



ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

Prevenção da transmissão de VIH e de outras doenças infecciosas na era da terapia antirretrovírica

Prevention of HIV transmission and other infectious diseases in the era of antiretroviral therapy

/ C. Guerreiro¹ / C. Abreu² / A. C. Miranda³
/ F. Maltez⁴ / J. Saraiva da Cunha⁵
/ R. Sarmiento e Castro⁶ / A.R. Silva⁷

¹ Maternidade Alfredo da Costa, Centro Hospitalar de Lisboa Central

² Serviço de Doenças Infecciosas, Centro Hospitalar Universitário de São João, EPE; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (I3S) da Universidade do Porto

³ Serviço de Infeciologia e Medicina Tropical, Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE

⁴ Serviço de Doenças Infecciosas, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central; Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

⁵ Serviço de Doenças Infecciosas, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE; Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

⁶ Serviço de Doenças Infecciosas, Centro Hospitalar Universitário do Porto, EPE; Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto

⁷ Serviço de Infeciologia, Hospital Beatriz Ângelo, PPP

Correspondência:

Ana Rita Silva, MD

Serviço de Infeciologia

Hospital Beatriz Ângelo

Av. Carlos Teixeira, 3

Tel.: 2674-514 Loures, Portugal

E-mail: anarita.dominguesdasilva@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

29/07/2021

Artigo aceite para publicação em

01/10/2021

/ Resumo

Introdução: A terapêutica antirretrovírica permitiu um aumento não só da longevidade, mas também da qualidade de vida das pessoas que vivem com VIH. A implementação desta terapêutica teve um impacto significativo na saúde pública ao reduzir a transmissão materno-fetal e ao permitir níveis indetectáveis de VIH indicativos de protecção contra a sua transmissão. O uso desta terapêutica como profilaxia pré-exposição (PrEP) poderá agora alterar a evolução desta pandemia.

Objetivos: Este trabalho tem como objectivo abordar, por um lado, a utilização da PrEP e, por outro, as áreas da sexualidade, gravidez e vacinação em pessoas que vivem com VIH, com o objectivo de melhorar a sua qualidade de vida.

Métodos: Em Outubro de 2020, três peritos de diferentes áreas clínicas discutiram as principais estratégias de prevenção da infecção por VIH e de prevenção de comorbilidades infecciosas.

Resultados: PrEP e cuidados durante a pré-concepção, gravidez e parto foram abordados como estratégias de prevenção da transmissão da infecção por VIH. A vacinação e a gestão das infecções sexualmente transmissíveis foram abordadas como estratégias de prevenção de determinadas comorbilidades infecciosas

Conclusões: As recomendações específicas para cada uma das áreas abordadas são fundamentais para a melhoria da qualidade de vida da população portuguesa que vive com VIH.

Palavras-chave: Qualidade de vida; vírus da imunodeficiência humana; prevenção

/ Abstract

Introduction: Antiretroviral therapy allowed not only the increase in longevity, but also an improvement of the quality of life of people living with HIV. Implementation of this therapeutic approach had a significant impact in public health, causing a reduction of mother-to-child transmission and allowing undetectable levels of HIV, indicative of protection against its transmission, to be reached. Utilization of this therapeutic approach as pre-exposure prophylaxis (PrEP) has the potential to alter the evolution of this pandemic.

Aims: This work aims to approach the use of PrEP and the sexuality, pregnancy and vaccination of people living with HIV with the goal of improving their quality of life.

Methods: In October 2020, three specialists of different clinical areas discussed the key strategies for prevention of HIV transmission and of infectious comorbidities.

Results: PrEP and precautions during preconception, pregnancy and childbirth were approached as strategies to prevent transmission of HIV-infection. Vaccination and management of sexually transmitted infections were approached as strategies to prevent transmission of certain infectious comorbidities.

Conclusions: The recommendations reported in this document, are essential for the improvement of the quality of life of the Portuguese population living with HIV.

Keywords: Quality of life, human immunodeficiency virus; prevention

/ Introduction

HIV infection affects more than 39.6 million of people worldwide.¹ The development of antiretroviral therapies (ART) has promoted the increase in longevity of the population living with HIV, converting HIV-infection from a life-threatening disease to a chronic illness.¹⁻³ However, many might not have access to medication. In 2017, only 21.7 million people of the 37 million individuals living with HIV were receiving treatment and less than 18 million were virologically suppressed.⁴ Additionally, the trajectory of the disease is variable and even carefully managed patients suffer consequences of lifelong medication.¹ Consequently, strategies to prevent HIV-transmission are still needed. One promising strategy is pre-exposure prophylaxis (PrEP), which is based on the consumption of antiretroviral medications by HIV-uninfected individuals to block HIV acquisition.⁵ This strategy is of special importance for populations that have increased risk of contracting HIV due to factors such as their professional occupation or sexual behaviors.⁵ The development of ART and PrEP also provided serodiscordant couples with the possibility of conceiving with reduced risk of viral transmission.⁶ Moreover, ART coupled with specific pre-natal and delivery measures allowed the decrease of the mother-to-child transmission from 25-42% (without any prevention measures) to roughly 1%.^{7,8}

Sexually transmitted infections (STI) are associated with higher transmission of HIV as contraction of these infections is indicative

of risk behaviors that promote HIV acquisition.⁹ Also, STIs promote the increase of HIV viral load in the genital tract, increasing the possibility of contracting HIV even under suitable ART.⁹ Furthermore, individuals living with HIV have more probability of contracting STIs due to their impaired immune system, their frequent visits to medical settings and due to the fact that HIV has the same transmission route as other infectious pathogens like the human papilloma virus (HPV).¹⁰ Thus, vaccination strategies that prevent these infections and even some cancers, can be beneficial.¹⁰ Nevertheless, special care is needed for people living with HIV. Namely, the nature of the vaccines, the immunological status of the patients and the risk of naturally contracting the infection should be carefully considered, before recommending the administration of vaccines to people living with HIV.¹¹

In this work, strategies to prevent HIV-transmission and to avoid the appearance of infectious comorbidities are presented, with the aim of improving the quality of life of the Portuguese population living with HIV. The work here presented constitutes the last part of a three-part expert review, which objective is to provide a complete overview of the strategies available to improve the quality of life of the Portuguese individuals living with HIV. Part I covered the current state-of-the-art on clinical management of the comorbidities that afflict people aged 50 years or older living with HIV, most commonly observed in the Portuguese healthcare system¹² and part II highlighted the key points on prevention, diagnosis and treatment of these comorbidities.

/ Methods

In October 2020, 2 physicians specialized in Infectiology and 1 physician specialized in Gynecology performed a literature review on pre-exposure prophylaxis, vaccination and on preconception, pregnancy, and childbirth of individuals living with HIV. A third infectious disease expert coordinated the work that was also overviewed by a scientific committee of three infectious disease experts. All authors contributed and were actively involved in the manuscript preparation and a consensus on the final text was reached in May 2021.

/ Prevention of hiv and transmission of infectious comorbidities

Pre-exposure prophylaxis and sexually transmitted infections

Pre-exposure prophylaxis (PrEP) was recommended by the World Health Organization in 2012¹³ and became available in Portugal in 2017,¹⁴ due to the observation that some antiretrovirals, taken in a prophylactic manner, significantly reduced the risk of infection with HIV.¹³ This therapeutic approach is advised for people at risk of acquiring HIV infection. In Portugal, people at risk were defined as people that had sexual interactions without consistently using condoms with partners that might be infected in the last 6 months, people that have an HIV-infected partner, which is not retained in care or undergoing suppressive ART, people who consume psychoactive substances during sexual interactions with the previously mentioned types of partners, people who use intravenous illicit drugs, people that had one or more sexually transmitted infection (STI) in the last 6 months, people that were prescribed non-occupational post-exposure prophylaxis in the last 6 months, and serodiscordant couples in pre-conceiving or pregnancy states.¹⁵ Clinical monitoring should be performed routinely with a basal evaluation performed in the fourth week after starting PrEP and quarterly evaluations afterwards.¹⁶ PrEP usually consists of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) together with emtricitabine (FTC) in a continuous or intermittent manner.¹⁷ Continuous TDF/FTC is recommended in the populations of female transgender, men that have sexual intercourse with other men, and individuals chronically infected with hepatitis B virus.¹⁷ For intermittent or TDF/FTC, 2 pills should be taken 2 to 24 hours before the first sexual intercourse followed by 1 pill each 24 hours during the time course of sexual activity and until 48 hours after the last sexual encounter.^{4,17,18} Episodic or on-demand PrEP has not been shown to be effective for vaginal exposure. Monotherapy with TDF should be considered in case of FTC intolerance.¹⁶ Clinical referral can be performed by physicians or other health care professionals and community-based organization workers. Additionally, the individual can schedule a specialized consultation in a hospital with the Infectiology specialty.

The prevalence of **sexually transmitted infections (STIs)** is positively linked to a higher incidence of HIV-infection, as they are usually indicators of unprotected intercourses.^{9,19} The risk of contracting STIs

increases with the increase in the number of sexual partners and is higher if the use of condoms is inconsistent or incorrect.^{20,21} Moreover, lack of vaccination can also contribute for the higher risk of contracting an STI.²⁰ HIV-infected individuals should be screened for STIs at the time of diagnosis and annually afterwards (or when compatible symptoms appear).²¹ In order to diagnose STIs it is crucial to collect the epidemiological and sexual history of the individual, perform a clinical examination (look for signs of severe infection and of proctitis) and perform diagnostic investigations such as stool cultures, antimicrobial susceptibility testing of relevant pathogens, nucleic acid amplification testing and serological tests, since treatment depends on the disease-causative agent.¹⁹⁻²¹ However, available vaccination against some of the microorganisms responsible for these diseases (e.g., HBV, HCV and HPV), safe-sex practices, PrEP (for those at risk of contracting HIV) and treatment of at risk partners can prevent STIs.²⁰ If the patient suffers from recurrent reinfections and/or feels the treatment is failing, clinical referral is recommended. Nonetheless, this referral should not delay the treatment of both the patient and the respective partner.

Vaccination of adult individuals living with HIV

Vaccination of individuals living with HIV was a cause of concern due to the possibility that vaccination could cause activation of the immune system and promote the replication of HIV.²² Consequently, the levels of viral RNA would increase and accelerate the progression of the disease.²² However, it has been shown that the increase in viral load was rare and, if present, was transient and clinically irrelevant in patients under combined ART.¹⁰ Thus, it is recommended that this population follows an immunization schedule.^{10,23} Vaccination is especially important for these individuals due to the higher risk of infectious diseases and to the hypothesis that they might experience more severe forms of the diseases.¹⁰ Moreover, individuals living with HIV might have an increased risk of contracting some infections such as sexually transmitted diseases (e.g., hepatitis A, hepatitis B and HPV).¹⁰ Generally, vaccination is safe if the CD4⁺ T cells count is not lower than 200/ μ L and, thus, the individuals have a preserved or reconstituted immunity.^{23,24} When the CD4⁺ T cells count is lower than 200/ μ L, vaccines with attenuated organisms (e.g., measles, rubella and yellow fever vaccine) are not recommended.^{23,25} In these cases, ideally, the vaccines should be administered after six months of a confirmed CD4⁺ T cells count higher than 200/ μ L. In the case of individuals with mild immunodeficiency (CD4⁺ T cells count between 200–350/ μ L), the recommendation should be discussed on a case-by-case basis to consider the risk of acquiring the infection naturally *versus* the probability of developing the infection as a side effect of the vaccine.^{24,26} Also, some guidelines refer that two attenuated vaccines should not be administered simultaneously as there are doubts about the safety, efficacy and immunogenicity of this procedure.²⁴ Additionally, as it is recommended for the general population, attenuated vaccines should not be administered if the individuals were treated with blood-derived products, such as immunoglobulins.²⁷ A summary of the inactive (Table I), attenuated

(Table II) and travel-related (Table III) vaccines recommended for HIV patients and the respective recommendations for their administration are listed below.^{24,28}

Preconception, pregnancy and childbirth

Vertical transmission of HIV was drastically decreased with the introduction of ART.⁷ Nowadays, natural conception is the best option for conceiving if the infected partners are under ART, if there is good treatment adherence and if HIV RNA has been undetectable for more than 6 months.²⁹ Therefore, and to ensure the lowest possible risk of vertical transmission, a general clinical and

laboratory evaluation should be performed before conceiving. Moreover, addictions such as alcohol, drugs and tobacco should be treated.³⁰ If vaccines included in the national immunization plan are missing, they should be administered, and folic acid supplementation should be initiated.^{29,30} Additionally, a screen for STIs, a cervical cytology and HPV genotyping should be conducted.^{29,31} Finally, prompt ART initiation or optimization is warranted if the individuals are not virologically suppressed.²⁹ In serodiscordant couples, if the infected partner has detectable HIV RNA, and/or adherence to ART is not guaranteed, PrEP is advised.³⁰ Semen washing may be considered if viral suppression is not achieved despite adherence to optimized ART.³¹ Referral to a fertility

**TABLE I – LIST OF INACTIVE VACCINES RECOMMENDED FOR INDIVIDUALS WITH HIV.
THE VACCINES ARE ORGANIZED IN ALPHABETICAL ORDER OF THE DISEASE TO BE PREVENTED**

Disease	Vaccine type	Administration	Recommendation	Remarks
Diphtheria and Tetanus	Toxoid	>10 years old. 1 dose at 25, 45 and 65 years old. Every 10 years afterwards	Universal	DGS
Flu (influenza virus)	Inactivated	1 annual dose	Universal	
<i>Haemophilus influenzae</i> type B	Conjugated	1 dose (if not given during childhood)	Sickle cell anemia, leukemia and functional or anatomical asplenia	
Hepatitis A	Inactivated	2 doses with a 6 to 12 months interval	Non-immune	BHIVA recommends 3 doses if CD4 ⁺ T<350/ μ L
Hepatitis B	Subunit	3 doses: 0, 1 e 6 months	Non-immune	
Human papilloma virus	Virus-like particle	3 doses	< 26 years old	
Meningitis (Tetavalent for serogroups ACYW135)	Conjugated	1 dose; reinforcement after 5 years	To be considered in adults that were not vaccinated	BHIVA recommends 2 doses with a 2-month interval; reinforcement if the risk is maintained after 5 years
Meningitis B	Conjugated + outer membrane vesicles	2 doses	<25 years or in the presence of risk factors	
Pneumococcal disease	Conjugated, 13 valent	1 dose	If not taken previously	
Pneumococcal disease	Polysaccharide, 23 valent	1 dose after conjugated vaccine; repeat 5 years later and at 65 years old (if the last dose was > 5 years before)		DGS, ACIP, BHIVA
Poliomyelitis (poliovirus types 1, 2 and 3)	Inactivated	3 doses at 0, 1-2 and 6-12 months. 1 reinforcement 6 to 12 months after	Incomplete immunization scheme. If travelling to a risk country: 1 dose if > 10 years after finishing the immunization scheme	DGS

Sources: Geretti et al, 2016; *Programa Nacional de Vacinação*, 2020. ACIP: advisory committee on immunization practices; BHIVA: British HIV Association; DGS: *Direção-Geral da Saúde*.

TABLE II – LIST OF ATTENUATED VACCINES RECOMMENDED FOR INDIVIDUALS WITH HIV

Disease	Administration	Recommendation	Contraindications	Remarks
Measles, mumps and rubella (VASPR)	1 dose (DGS) 2 doses with 4 weeks interval (ACIP)	Nonimmune individuals and CD4 ⁺ T >200/μL for ≥6 months	CD4 ⁺ T < 200/μL	
Varicella	2 doses with 4 weeks interval ACIP: 2 doses with 3 months interval	Nonimmune individuals and CD4 ⁺ T >200/μL for ≥6 months	CD4 ⁺ T < 200/μL	For nonimmune individuals without history of disease and antibodies; avoid salicylates in the following 6 weeks
Shingles	1 dose Some studies recommend 2 doses (safe and immunogenic)	Age >60 years and CD4 ⁺ T >200/μL for ≥6 months	CD4 ⁺ T <200/μL	Recommended by BHIVA; Without recommendation by ACIP Do not administrate this vaccine to individuals that took the vaccine for varicella (ACIP)
Yellow fever	1 dose	Risk zone	CD4 ⁺ T < 200/μL Age > 60 years (BHIVA) Any age and asymptomatic with CD4 ⁺ T: 200–499 cells/mm ³ (ACIP)	Consider revaccinate in >10 years if risk remains (ACIP)

Sources: Geretti et al, 2016; *Programa Nacional de Vacinação*, 2020; Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-infected Adults and Adolescents. ACIP: advisory committee on immunization practices; BHIVA: British HIV Association; DGS: *Direção-Geral da Saúde*.

unit is advised when the female living with HIV (who usually has a lower ovarian reserve), is 35 years old or older and has been trying to conceive for more than 6 months without success.^{30,31}

If there is good ART adherence, the risk of transmission of HIV infection during pregnancy is lower than 1%.³² However, some additional care should be taken during pregnancy and delivery of females living with HIV. C-section is recommended for females that are not under ART, have an unknown viral load or have HIV RNA values higher than 1000 cp/mL.³⁰ Screening for HIV, HBV, HCV and for syphilis should be performed in the first and third trimesters of pregnancy.²⁹ If there was no HIV screen test on the third trimester, a fast HIV test should be performed at delivery.³⁰ Moreover, the partner should be screened as well.³⁰ An undetectable viral load should be ensured in the cases where there is recommendation for invasive prenatal diagnostic techniques.³⁰ If needed, treatment of other STIs and adjustments to ART should be prescribed.²⁹ Clinical referral to an Obstetrics consultation should be performed early in the pregnancy. After childbirth, breastfeeding in HIV infected women, even under suppressive ART, is currently not recommended.²⁹ Nevertheless, studies are being conducted on this topic and recommendations might be updated.

/ Conclusions

Undetectable viral loads achieved with ART regimens, coupled with concurrent STI treatment are determinant factors to

successfully prevent HIV transmission. A preserved or reconstituted immunity is a decisive factor for vaccination, which is critical to prevent the acquisition of infectious comorbidities. The implementation of treatment strategies tailored for the population living with HIV and of PrEP for people at risk of contracting HIV ameliorates the quality of life of these populations and allows for a better control of the HIV pandemic.

/ Conflicts of interest

CG received financial support for advisory boards from Bristol Myers Squibb and Merck Sharp & Dome. CA received financial support for meetings and teaching from Takeda, Sanofi Pasteur, Pfizer, Janssen-Cilag and Merck Sharp & Dohme. ACM received financial support for consultancy services from Abbvie, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dome, Roche and ViiV Healthcare. FM received financial support for consultancy services, meetings and teaching, research and publications from Abbvie, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme and ViiV Healthcare. JSC received financial support from Merck Sharp & Dohme, Gilead and Janssen-Cilag. RSC participated in advisory boards and lectures for Abbvie, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme and ViiV Healthcare. ARS received fees from Merck Sharp & Dohme, Gilead Sciences, Janssen-Cilag and ViiV Healthcare.

TABLE III – LIST OF TRAVEL-RELATED VACCINES RECOMMENDED FOR INDIVIDUALS WITH HIV				
Disease	Vaccine type	Administration	Contraindications	Remarks
Hepatitis A	Inactivated	2 doses with 6 to 12 months of interval		BHIVA recommends 3 doses if CD4 ⁺ T<350/μL
Cholera	Inactivated + subunit	3 doses in alternate days; oral administration		
Japanese Encephalitis	Inactivated (from Vero cells)	2 doses with 4 weeks interval, 1 reinforcement after 1 year		
Tick fever	Inactivated	3 doses at 0, 1-3 and 5-12 months		
Rabies (pre- exposure) Inactivated (from cell culture) 3 doses at days 0, 7 and 28 Serological test 2 to 4 weeks after taking the vaccine – if <0.5 UI/mL perform a vaccine reinforcement (possibly double dose) followed by a serological test. If the disease risk persists, repeat serological test after 1 year and then every 3 to 5 years (BHIVA).				
Typhoid fever, IM (Capsular polysaccharide vaccine)	Inactivated	1 dose		Reinforcement every 3 years if the risk of disease is maintained
Typhoid fever, oral (Ty21a)	Attenuated	2 doses with 1 week interval	CD4 ⁺ T<200/μL Contraindicated for all (BHIVA)	
Yellow fever	Attenuated	1 dose (for life)	CD4 ⁺ T< 200/μL Age: >60 years (BHIVA) Any age and asymptomatic with CD4 ⁺ T: 200-499 cells/mm ³ (ACIP)	Consider revaccinate in >10 years if risk remains (ACIP)
Meningitis (ACYW135)	Conjugated	1 dose		BHIVA recommends 2 doses with 2 months interval; reinforcement after 5 years if the risk is maintained
Poliomyelitis (poliovirus types 1, 2 and 3)	Inactivated	3 doses at 0, 1-2 and 6-12 months; reinforcement		Travel to country of risk: 1 dose if >10 years after completing immunization scheme; for life (DGS)

Sources: Geretti et al, 2016; *Programa Nacional de Vacinação*, 2020; Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-infected Adults and Adolescents. BHIVA: British HIV Association; IM: intramuscular; DGS: *Direção-Geral da Saúde*.

/References

1. Henderson LJ, Reoma LB, Kovacs JA, Nath A. Advances toward Curing HIV-1 Infection in Tissue Reservoirs. *J Virol* 2020;94(3) (In eng). DOI: 10.1128/jvi.00375-19.
2. Vu GT, Tran BX, Hoang CL, et al. Global Research on Quality of Life of Patients with HIV/AIDS: Is It Socio-Culturally Addressed? (GAP(RESEARCH)). *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(6) (In eng). DOI: 10.3390/ijerph17062127.
3. Douaihy A, Singh N. Factors affecting quality of life in patients with HIV infection. *AIDS Read* 2001;11(9):450-4, 460-1, 475. (In eng).
4. Mayer KH, Allan-Blitz LT. PrEP 1.0 and Beyond: Optimizing a Biobehavioral Intervention. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019;82 Suppl 2(2):S113-s117. (In eng). DOI: 10.1097/qai.0000000000002169.
5. Fonner VA, Dalgligh SL, Kennedy CE, et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *Aids* 2016;30(12):1973-83. (In eng). DOI: 10.1097/qad.0000000000001145.
6. Heffron R, Thomson K, Celum C, et al. Fertility Intentions, Pregnancy, and Use of PrEP and ART for Safer Conception Among East African HIV Serodiscordant Couples. *AIDS Behav* 2018;22(6):1758-1765. (In eng). DOI: 10.1007/s10461-017-1902-7.
7. Hurst SA, Appelgren KE, Kourtis AP. Prevention of mother-to-child transmission of HIV type 1: the role of neonatal and infant prophylaxis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13(2):169-81. (In eng). DOI: 10.1586/14787210.2015.999667.
8. Katz IT, Leister E, Kacanek D, et al. Factors associated with lack of viral suppression at delivery among highly active antiretroviral therapy-naïve women with HIV: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015;162(2):90-9. (In eng). DOI: 10.7326/m13-2005.
9. Melo MGd, Sprinz E, Gorbach PM, et al. HIV-1 heterosexual transmission and association with sexually transmitted infections in the era of treatment as prevention. *Int J Infect Dis* 2019;87:128-134. (In eng). DOI: 10.1016/j.ijid.2019.08.004.
10. Crum-Cianflone NF, Wallace MR. Vaccination in HIV-infected adults. *AIDS patient care and STDs* 2014;28(8):397-410. (In eng). DOI: 10.1089/apc.2014.0121.
11. Lopez A, Mariette X, Bachelez H, et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: A systematic review and comprehensive field synopsis. *J Autoimmun* 2017;80:10-27. (In eng). DOI: 10.1016/j.jaut.2017.03.011.
12. Horta A, Marques N, Ferreira A, et al. Clinical management of comorbidities in the aging population living with HIV: an expert review – Part I. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 2019;15(3):119-125.
13. World Health Organization. Guidance on preexposure oral prophylaxis (prep) for serodiscordant couples, men and transgender women who have sex with men at high risk of HIV. Geneva, Switzerland:WHO; 2012. (https://www.who.int/hiv/pub/guidance_prep/en/).
14. Saúde D-Gd. Profilaxia de Pré-Exposição da Infecção por VIH no Adulto – Norma nº 025/2017. 2017.
15. Direção-Geral de Saúde. Norma nº 025/2017 atualizada a 16/05/2018. Profilaxia de Pré-exposição da Infecção por VIH no Adulto. (<https://normas.dgs.min-saude.pt/2017/11/28/profilaxia-de-pre-exposicao-da-infecao-por-vih-no-adulto/>).
16. Centers for Disease Control and Prevention. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States – 2017 Update – A Clinical Practice Guideline. US Public Health Service 2017 (<https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/prep/cdc-hiv-prep-guidelines-2017.pdf>).
17. Vail RM. PrEP to Prevent HIV and Promote Sexual Health [Internet]. . Baltimore (MD): Johns Hopkins University 2020 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556471/>).
18. Anderson PL, García-Lerma JG, Heneine W. Nondaily preexposure prophylaxis for HIV prevention. *Current opinion in HIV and AIDS* 2016;11(1):94-101. (In eng). DOI: 10.1097/COH.0000000000000213.
19. Mayer KH, de Vries HJ. HIV and sexually transmitted infections: reconciling estranged bedfellows in the U = U and PrEP era. *J Int AIDS Soc* 2019;22 Suppl 6(Suppl Suppl 6):e25357. (In eng). DOI: 10.1002/jia2.25357.
20. Williamson DA, Chen MY. Emerging and Reemerging Sexually Transmitted Infections. *N Engl J Med* 2020;382(21):2023-2032. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMra1907194.
21. Workowski A. K., Bolan G. A. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2015;64(RR3):1-137.
22. Stanley SK, Ostrowski MA, Justement JS, et al. Effect of immunization with a common recall antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1996;334(19):1222-30. (In eng). DOI: 10.1056/nejm199605093341903.
23. Bhatt B, Jindal H, Sk S, Malik JS, Sangwan K, Resident J. Vaccination in HIV positive adults: need to address. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10(10):3011-2. (In eng). DOI: 10.4161/21645515.2014.971645.
24. Geretti AM, Brook G, Cameron C, et al. British HIV Association Guidelines on the Use of Vaccines in HIV-Positive Adults 2015. *HIV Med* 2016;17 Suppl 3:s2-s81. (In eng). DOI: 10.1111/hiv.12424.
25. Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-infected Adults and Adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. (https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/inline-files/adult_oi.pdf).
26. Meher-Homji Z, Giles M. Vaccination in newly diagnosed HIV. *Australian Journal for General Practitioners* 2020;49:93-98. (<https://www1.racgp.org.au/ajgp/2020/march/vaccination-in-newly-diagnosed-hiv>).
27. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58(3):309-18. (In eng). DOI: 10.1093/cid/cit816.
28. Direção-Geral de Saúde. Programa Nacional de Vacinação 2020. 2020 (<https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0182020-de-27092020-pdf.aspx>).
29. Gilleece DY, Tariq DS, Bamford DA, et al. British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018. *HIV Med* 2019;20 Suppl 3:s2-s85. (In eng). DOI: 10.1111/hiv.12720.
30. Panel on Treatment of Pregnant Women with Infection and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women with HIV Infection and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. 2020 (https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Perinatal_GL_2020.pdf).
31. Fakoya A, Lamba H, Mackie N, et al. British HIV Association, BASHH and FSRH guidelines for the management of the sexual and reproductive health of people living with HIV infection 2008. *HIV Med* 2008;9(9):681-720. (In eng). DOI: 10.1111/j.1468-1293.2008.00634.x.
32. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, de Ruiter A, Lyall H, Tookey PA. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS* 2008;22(8):973-81. (In eng). DOI: 10.1097/QAD.0b013e3282f9b67a.

ARTIGO DE CONSENSO

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

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

/ N. Marques¹ / A. Horta^{2,3} / A. Ferreira^{4,5}
/ F. Carneiro⁶ / J. Massano^{7,8} / J. Ferreira⁹
/ M. Bragança^{8,10} / N. Tomada^{11,12}
/ P. Freitas^{8,12,13} / F. Maltez^{14,15}
/ J. Saraiva da Cunha^{16,17}

/ R. Sarmiento e Castro^{1,18} / A.R. Silva¹⁹

¹ Serviço de Infecções, Hospital Garcia de Orta, EPE

² Serviço de Doenças Infecciosas, Centro Hospitalar Universitário do Porto, EPE

³ Faculdade de Medicina, Universidade do Minho

⁴ Serviço de Nefrologia, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central, EPE

⁵ Nova Medical School – Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa

⁶ Serviço de Oncologia Médica, Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE

⁷ Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, EPE

⁸ Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

⁹ Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE

¹⁰ Psychiatry and Mental Health Clinic, Centro Hospitalar Universitário de São João, EPE

¹¹ Unidade de Andrologia e Medicina Sexual, Hospital da Luz Arrábida

¹² Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (I3S) da Universidade do Porto

¹³ Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar Universitário do Porto, EPE

¹⁴ Serviço de Doenças Infecciosas, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central

¹⁵ Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

¹⁶ Serviço de Doenças Infecciosas, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE

¹⁷ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

¹⁸ Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto

¹⁹ Serviço de Infecções, Hospital Beatriz Ângelo

Correspondência:

Ana Rita Silva, MD

Serviço de Infecções

Hospital Beatriz Ângelo

Av. Carlos Teixeira 3,

2674-514 Loures, Portugal

Email: anarita.dominguesdasilva@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

29/07/2021

Artigo aceite para publicação em

30/09/2021

/ Resumo

Introdução: O número de pessoas com 50 ou mais anos que vive com VIH tem aumentado. Tal deve-se principalmente à implementação da terapêutica antirretrovírica combinada que conduziu ao aumento da qualidade de vida e da longevidade desta população. Contudo, em idades mais avançadas, estes indivíduos apresentam pelo menos uma comorbilidade, sendo necessário um tratamento personalizado.

Objetivos: Este trabalho constitui a segunda parte de uma revisão especializada e tem como objetivo expor os pontos mais importantes sobre a prevenção, diagnóstico e tratamento das comorbilidades mais comumente observadas na população portuguesa que vive com VIH.

Métodos: Um comité científico independente coordenou painéis compostos por peritos de diferentes áreas clínicas que discutiram as principais comorbilidades associadas à infeção por VIH, na população portuguesa.

Resultados: As comorbilidades mais frequentemente associadas à infeção por VIH foram identificadas e as principais indicações para prevenção, diagnóstico e tratamento destas foram resumidas neste documento.

Conclusões: O envelhecimento das pessoas que vivem com VIH levou a um aumento da prevalência de comorbilidades pertencentes a diversas especialidades clínicas. Recomendações específicas para cada uma destas áreas foram reunidas neste documento, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida da população que vive com VIH.

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

/ Abstract

Introduction: The number of people living with HIV with 50 years or older has been increasing. This is mainly due to the implementation of combination antiretroviral therapies which allowed the increase in longevity and quality of life of this population. However, most of the aging population living with HIV has at least one comorbidity and thus need a personalized treatment.

Aims: This work is the second part of a specialized review. The main goal is to highlight the most relevant issues on prevention, diagnosis and treatment of the comorbidities commonly observed in the Portuguese population living with HIV.

Methods: An independent scientific committee coordinated specialized panels, where specialists of different clinical areas analyzed the main comorbidities associated with HIV infection in the Portuguese population.

Results: The most common comorbidities associated with HIV infection were identified and the main recommendations for their prevention, diagnosis and treatment are summarized in this paper.

Conclusions: Aging of the population living with HIV led to an increase in the emergence of comorbidities belonging to different clinical specialties. Specific recommendations for each one of these areas were compiled in this document with the goal of improving the quality of life of people living with HIV.

Keywords: Aging; human immunodeficiency virus; comorbidities

/ Introduction

In Portugal, in 2019, 24.1% of newly diagnosed HIV cases occurred in individuals which were 50 years or older.¹ Worldwide, the number of people living with HIV, which were 50 years or older, increased from 8% in 2000 to 16% in 2016.² The development of antiretroviral therapies (ART) has promoted the increase in longevity and the improvement of quality of life of people living with HIV.^{3,4} However, the increased life expectancy, together with the premature aging associated with HIV infection due to increased immunosenescence and chronic inflammation conditions, can also trigger the onset of age-related comorbidities.³⁻⁵ Accordingly, it has been shown that non-infectious comorbidities are more common in people living with HIV than in the general population.⁴ Moreover, individuals living longer with HIV show higher incidence of multiple comorbidities.⁶ A Portuguese study enrolling 401 adults living with HIV aged 59 or older during 2019 found that hypercholesterolemia, arterial hypertension and chronic depression/anxiety were the most frequent comorbidities in this population.⁷ Even though awareness regarding the increasing number of older individuals living with HIV is growing, there is still a need for specific guidelines on how to better assist these patients.⁸ Sensitizing physicians for the prevention, diagnosis and management of comorbidities in this population is essential.^{9,10}

Part I of this expert review comprised the current state-of-the-art on clinical management of the comorbidities most commonly observed in the Portuguese healthcare system, in people aged 50 years or older living with HIV.¹¹ Moreover, the expert panel discussion methodology followed for this work was described.¹¹ In this work, part II of the expert review, the key points on prevention, diagnosis and treatment considerations of these comorbidities are presented, with the aim of improving their management and, consequently, improving the quality of life of the Portuguese aged population living with HIV.

/ Methods

The methodology employed in this work has been extensively described in part I of this expert review.¹¹ Briefly, seven physicians specialized in Cardiology, Nephrology, Endocrinology, Neurology, Urology, Oncology and Psychiatry performed a literature review, focused on their respective fields of expertise, which included both evidence-base data and current experience in clinical practice. After the first draft, all authors discussed the structure and content of the document in an expert meeting coordinated by two infectious disease experts. The resulting document describes a comprehensive care plan for the most common comorbidities observed in the Portuguese population living with HIV.

Endocrinology

Diabetes mellitus (DM) comprises a group of metabolic disorders, characterized by the presence of high levels of sugar in the

bloodstream over long periods of time.¹² It can result from a deficiency in producing insulin, insufficient insulin action or both.¹² Factors such as aging, obesity, genetics, co-infection with hepatitis C virus (HCV), being male and being non-Caucasian increase the risk of developing DM.¹³ Moreover, ART can also increase the prevalence of DM.¹⁴ Protease inhibitors are associated with insulin resistance and can cause pancreatic β -cells apoptosis.¹⁴ Nucleotide/nucleoside analogs reverse-transcriptase inhibitors can affect the distribution of adipose tissue and are associated with insulin resistance¹⁴ whilst integrase inhibitors are associated with weight increase.¹⁵ Thus, screening for pre-DM and DM should be performed 6 to 12 months before starting ART and 3 months after starting or changing regimens.¹⁴ If results do not reveal anomalies, the assessment should be annual.¹⁴ Diagnosis is based on plasma glucose criteria and, usually, two tests are needed to confirm the diagnosis.¹⁴ For individuals with a pre-DM diagnosis, a lifestyle change that includes physical exercise and diet for weight loss could prevent the development of the disease. For individuals diagnosed with DM, a lifestyle change will also be beneficial together with pharmacological therapy.¹⁶ Metformin, if tolerated, is the first-line therapy for DM.¹⁷ If the patient presents or is at high risk of developing atherosclerotic cardiovascular disease (CVD), glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA) or renal sodium-dependent glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) should also be prescribed.¹⁸ If the patient presents or is at high risk of developing chronic kidney disease (CKD) or heart failure (HF), an SGLT2i should be preferentially prescribed.¹⁸ If after introduction of the lifestyle changes and metformin treatment (either alone or concomitant to other drugs due to underlying CVD, CKD or HF) the target values of glycemia are not reached, clinical referral is advised.

Metabolic syndrome (MS) comprises metabolic risk factors, which seem to promote the risk of developing atherosclerotic CVD and type 2 DM (T2DM).¹⁹ Individuals with these characteristics are in a pro-thrombotic and pro-inflammatory state. Aging and lifestyle influence the onset of MS and can promote risk factors such as obesity, particularly abdominal obesity, hypertriglyceridemia, hypertension, hyperglycemia and high cholesterol levels.¹⁹ Diagnosis of MS can be performed using the criteria from the International Diabetes Federation and from the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel.¹⁹ Briefly, abdominal obesity, hypertriglyceridemia, lipoprotein levels, arterial blood pressure and fasting glucose levels are assessed.¹⁹ Since the main goal of treatment is to reduce the risk of atherosclerosis, a lifestyle change is the priority.^{14,19} Exercise, a healthy diet and smoking cessation should decrease risk factors.¹⁹ If the risk of developing disease is high, pharmacological therapy can be added to modulate arterial hypertension, hyperglycemia and to decrease triglycerides or low-density lipoproteins.^{14,19} If the risk factors are not lowered after introducing lifestyle changes and pharmacological therapy, clinical referral is advised.

Osteoporosis is characterized by the loss of bone density, which may result in bone fractures.²⁰ Risk factors include aging, low body mass index (BMI), a sedentary lifestyle, previous bone fractures, smoking, alcohol abuse, use of glucocorticoids, hypogonadism, menopause, hypovitaminosis D, co-infection with hepatitis B virus (HBV) or HCV, CKD and DM.²⁰ Moreover, specific risk factors associated with HIV-infection such as ART, low levels of CD4⁺ T cells and chronic inflammation can also contribute for the development of osteoporosis.^{20,21} The risk of fractures can be diagnosed using the FRAX[®] tool that integrates clinical risk factors as well as bone mineral density at the femoral neck.²² Moreover, the existence of fragility fractures in the absence of other bone metabolism anomalies can also be an indicator of osteoporosis.²³ First line pharmacological treatment for this condition includes biphosphonates (e.g. alendronic, risedronic, ibandronic and zoledronic acids) and denosumab (RANK ligand inhibitors).^{22,24} Lifestyle improvement and consumption of appropriate levels of vitamin D and calcium are also helpful in ameliorating this condition.²¹ Patients are advised to maintain an active lifestyle that includes weight-bearing, balance and resistance exercises and older patients should be taught strategies to reduce the risk of falls.²³ If a patient under treatment continues to have recurrent fractures or bone loss, experiences discomfort using the available pharmacological options or has osteoporosis with unusual characteristics or associated diseases such as CKD or hyperparathyroidism, clinical referral is recommended. Furthermore, referral to a specialist is advised when there are osteoporosis indicators such as a hip, spine, humeral or forearm fractures without trauma or the existence of fragility fractures.

Vitamin D increases calcium and phosphorus absorption, both important for skeletal mineralization.²⁵ In individuals living with HIV, vitamin D deficiency has been associated with bone disease, depression, neurocognitive disease, CVD, arterial hypertension, MS, T2DM, infections and autoimmune diseases such as type 1 DM and neoplasms.²⁶ One of the causes of vitamin D deficiency is insufficient sun exposure. The quantity of vitamin D absorbed is influenced by daily schedule, geographical localization, apparel, the use of sunscreen, skin pigmentation and BMI.²⁶ However, other factors such as aging and the presence of other diseases can influence the rate of production and absorption of vitamin D.²⁶ Moreover, and although vitamin D exists in fish oils and in enriched foods, it is naturally sparse in the diet.²⁵ Vitamin D deficiency is diagnosed by quantifying serum levels of 25-hydroxy vitamin D.²² If these levels reveal insufficiency of vitamin D, levels of the parathyroid hormone, calcium, phosphate, and alkaline phosphatase should also be assessed.²² To increase the levels of vitamin D, cholecalciferol can be prescribed.^{22,26}

Urology

As **erectile dysfunction (ED)** is more frequent in older men, the premature aging due to HIV and its treatment might induce the onset of ED.^{27,28} Common risk factors for ED are aging,

hypogonadism, MS, obesity, DM, dyslipidemia, hypertension, peripheral neuropathy, lifestyle, endothelial dysfunction, and low-grade chronic inflammation.^{27,29,30} People with HIV have additional risk factors such as the psychological burden and sexual aspects related to the condition, ART, other medications, substance abuse (if existent), alterations of body image and CVD.³¹ In order to diagnose ED it is necessary to collect the clinical history of the patient, focusing especially on the sexual component.³⁰ Validated questionnaires such as the International Index of Erectile Function-5 (IIEF-5) can be employed to quantify ED.³² Regarding the biological component, a lipid panel, glycemia and total testosterone should be assessed.³³ Moreover, a color Doppler ultrasound assessment of penile vascular function can be performed.³³ Treatment of ED includes lifestyle changes, switch of drugs that negatively impact ED (e.g., antihypertensive drugs and antiretrovirals) and/or prescription of phosphodiesterase type 5 inhibitors or alprostadil cream.³⁴ If the patient does not notice improvements after taking the maximum tolerated dose at least 8 times, clinical referral is recommended.

Hypogonadism is characterized by asthenia, mood swings, reduced libido and ED. Less frequent symptoms are reduced muscle mass, weight loss, body hair loss, changes of sleep pattern and concentration, and memory impairment.^{35,36} Hypogonadism diagnosis in people living with HIV is more difficult. Levels of the sex hormone-binding globulin are usually increased in these patients, masking the existence of hypogonadism in patients with normal levels of total testosterone but reduced levels of free testosterone.³⁶ Therefore, besides determining the levels of total testosterone, it is essential to determine the levels of the bioavailable fraction.^{36,37} Hypogonadism can be treated with hormonal replacement therapy, prescribed by an urologist.³⁶

Voiding dysfunction in people with HIV can be of neurogenic nature or occur due to infection or obstruction.³⁸ The most common symptoms are urinary retention, detrusor hyperactivity and infravesical obstruction.³⁸ Identification of the cause is usually achieved by performing a urodynamic study.³⁹ Treatment should be prescribed by an urologist and should take into account the associated risks such as sepsis due to the use of vesicular probes in immunodepressed patients.^{39,40}

People living with HIV can also suffer from other disorders such as ejaculatory dysfunction and reduction of libido, orgasmic function or sexual arousal.³⁴ These are typically related to psychological distress due to the stigma associated with HIV infection, concern with transmission as well as the depression and anxiety that affects this population.³⁴

Oncology

People living with HIV are more prone to develop certain cancers, especially in later stages of life, when they are older and have been infected for longer.^{41,42} The higher risk is associated with the

reduced response of the immune system to oncogenic virus such as the Epstein-Barr, responsible for Hodgkin and some non-Hodgkin lymphomas, and HBV and HCV that can cause hepatocellular carcinoma.^{41,42} Moreover, these patients have a lower survival rate, probably due to late diagnosis and to a more limited access to suitable oncologic treatments.⁴³ Lifestyle factors such as smoking and alcohol consumption also increase the risk of developing cancer.⁴² Lung, colorectal, penile and testicular cancers, and non-Hodgkin lymphoma are the most frequent oncological disorders that concur with HIV.⁴¹ Prostate cancer has been reported to be less prevalent in individuals living with HIV than in the general population, but that might be due to an usually lower rate of cancer screening in these patients, that leads to underdiagnosis, as the patients might remain asymptomatic for many years.⁴¹ Generally, all oncological patients should maintain ART during chemotherapy unless it reduces treatment compliance due to toxicity or treatment interactions.⁴² Patients should be clinically referred to an oncologist as soon as there are reasons to suspect of cancer.

Lung cancer diagnosis is based on the size of lung nodules. Nodules smaller than 8mm should be monitored to assess if there are alterations whilst nodules bigger than 8mm should be subject to endobronchial or transthoracic biopsy.^{44,45} Cancer staging is achieved through computed tomography (CT) and fluorodeoxyglucose positron emission topography (FGD-PET).⁴⁴ Treatment depends on cancer stage, histological results, and biomarkers' levels, but systemic treatment is considered safe.⁴⁵

Prostate cancer diagnosis requires transrectal biopsy to exclude infectious pathologies, which could be misdiagnosed as this oncological disorder.⁴⁶ Moreover, for localized tumors, the Gleason score and levels of prostate-specific antigen should also be determined.⁴⁶ Staging can be determined by bone scintigraphy and pelvic magnetic resonance imaging (MRI).⁴⁶ The most recent therapeutic agents for this disorder include abiraterone acetate, enzalutamide and cabazitaxel,⁴⁷ which seem to be safe for individuals living with HIV.

Colorectal cancer diagnosis is achieved through histological studies.⁴⁸ Cancer staging is determined through abdominal, pelvic and thoracic CT.⁴⁸ An ecoendoscopy to locally evaluate the tumor is necessary for rectal tumors.⁴⁹ Although systemic therapies based on fluoropyrimidines, oxaliplatin or irinotecan are considered safe, their interaction with ART is a possibility.^{48,49} Regarding the treatment of metastasized cancer, monoclonal antibodies such as bevacizumab or cetuximab/panitumumab are also regarded as safe.⁴⁹

Non-Hodgkin lymphoma diagnosis is achieved through an excisional biopsy in a reference laboratory with experience in morphological analysis and in molecular biology techniques.⁵⁰ Staging is determined by performing an FGD-PET.⁵⁰ Treatment of this disorder includes rituximab together with chemotherapy.⁵⁰ However, the use of this antibody can increase HIV-infection related complications and, thus, close monitoring should be performed.⁵¹

Penile and testicular cancer diagnosis is achieved through biopsy⁵² and treatment guidelines should contemplate the lower tolerance to chemotherapy and radiotherapy of HIV patients that can result in lower efficacy.⁴²

Cardiology

CVD comprises different cardiopathies such as coronary disease, heart failure, and arrhythmias. Usually, acquired cardiopathies increase exponentially in patients that are older than 50 years. Besides aging, risk factors include dyslipidemia, hypertension, DM, smoking, obesity, genetics and structural heart disease.⁵³ The increased longevity of HIV patients has made the appearance of these disorders more common.⁵⁴ Moreover, chronic inflammation, opportunistic pathogens and deleterious effects of ART increase the risk of HIV patients developing CVD.⁵⁴ Screening for CVD can be performed using the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE), which estimates the risk of atherosclerotic events in the following 10 years.⁵⁵ Also, behaviors such as having a healthy diet (rich in fruit, vegetables and cereals, and low on salt and saturated fats), regular exercise, moderate alcohol consumption and no smoking can help lower the risk of developing CVD.⁵³

Coronary disease is diagnosed by screening for risk factors according to the guidelines of the European Society of Cardiology, identifying symptoms of myocardial ischemia and through specific exams such as an ECG, cardiac stress test or coronary CT angiogram.⁵³ Besides the lifestyle changes mentioned above, antiplatelet, lipid lowering and anti-ischemic therapies, myocardial revascularization (angioplasty and/or surgery) and cardiac rehabilitation could be adopted to treat coronary disease.⁵⁴ Moreover, it is important to assess the impact of ART on dyslipidemia, insulin resistance or DM and an adjustment might be needed.⁵⁴

Heart failure (HF) can cause fatigue, dyspnea and edema and it is important to identify typical symptoms according to the guidelines of the European Society of Cardiology.⁵³ Additionally, is important to assess the levels of N-terminal-pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and perform an echocardiography to check for structural cardiac disease and left ventricular ejection fraction (LVEF).⁵⁶ Treatment involves controlling for cardiovascular risk factors and the prescription of diuretic agents. In cases where LVEF is reduced, treatment with beta-blockers, angiotensin-converting-enzyme-inhibitors, angiotensin II receptor blockers, mineralocorticoid receptor antagonists, angiotensin receptor-neprilysin inhibitors, and cardiac resynchronization therapy might be necessary.⁵⁶ Additionally, it might be necessary to implant a cardioverter-defibrillator.⁵⁶ If the patient has reduced LVEF with or without HF, has HF without reduced LVEF after hospitalization or has HF associated with structural cardiac disease, clinical referral is recommended.

Arrhythmia occurs when there is a dysregulation in the electrical impulses that synchronize heartbeats.⁵⁷ Typical symptoms include palpitations, syncope and HF.⁵⁸ Diagnosis of arrhythmia can be achieved by performing an electrocardiogram or by Holter monitoring.⁵⁸ In order to control the rhythm, catheter ablation, cardioversion and antiarrhythmic agents may be used.⁵⁹ To control the heart rate, treatment with beta-blockers or implantation of a pacemaker or of a cardioverter-defibrillator might be needed.⁵⁹ To prevent stroke when the patient presents atrial fibrillation, oral anticoagulation therapy can be prescribed.⁶⁰ If the patient presents atrial fibrillation and there are indications of structural heart disease or if the patient has bradyarrhythmia and/or tachyarrhythmia, clinical referral is recommended.

Nephrology

Kidney disease is one of the main complications that arise from HIV infection with a prevalence between 2.7 and 15%.^{61,62} Aging, coexistence of DM and/or arterial hypertension, ethnicity, coinfection with HBV and/or HCV, direct or indirect action of HIV on kidney structures and kidney toxicity of ART contribute to the decline in health.^{62,63}

HIV-associated nephropathy (HIVAN) is characterized by progressive renal failure and high levels of proteinuria resulting in a need for hemodialysis or kidney transplant.^{62,64} It is more frequent in black individuals due to the higher incidence of two coding variants (G1 and G2) in the apolipoprotein L1 gene.⁶² Immune complex nephritis is characterized by progressive renal failure, arterial hypertension, proteinuria, hematuria and hypocomplementemia.⁶⁴ A renal biopsy is the only procedure to diagnose both HIVAN and immune complex nephritis.⁶¹ However, if proteinuria levels are higher than normal, if there are renal tubular lesions together with an incomplete Fanconi syndrome, when there are predominant hyperphosphaturia and hypophosphatemia, and if there is kidney failure with a glomerular filtration rate below 60 mL/min using the CKD-EPI (chronic kidney disease epidemiology study group) formula, clinical referral to a Nephrology consultation is recommended.

Nephrotoxicity has been associated with nearly all classes of antiretrovirals.⁶² Besides direct effects in the kidneys, antiretrovirals can also have cardiovascular and metabolic effects that indirectly contribute to the development of kidney disease.^{62,65} Given this, renal imaging and glomerular and tubular function should be assessed before starting ART and monitored at least every six months.⁶⁵ If a change in therapeutic regimen occurs, a new assessment should be performed.⁶⁵ The choice of ART should take into account the renal function.⁶⁵

Coinfection with hepatitis B and C viruses causes a rapid decline of renal function and glomerular filtration rate, contributing to the rapid evolution to stage 5 CKD.⁶⁵ As there are options for effective treatment of HBV and HCV infection, this

should be a priority.⁶⁵ Coinfection with HBV or HCV increases the probability of the patient being considered a candidate for kidney transplant, as they increase the risk of progressive CKD 2- to 3-fold.⁶⁵ Most transplantation units do not include individuals who are older than 65 years and newly infected with HIV in their active kidney transplant waiting lists. However, if the patients were already waiting when they reach that age and do not present significant CVD, they might be subjected to kidney transplantation and often with excellent outcomes.^{64,65} These patients, together with the ones that do not satisfy the conditions set for renal transplantation, should start dialysis upon entering stage 5 CKD.^{64,65}

Neurology

Aging, low levels of CD4⁺ T cells, high HIV loads, and ART are risk factors for neurological disorders.^{66,67} Thus, older HIV patients have a higher risk of developing neurological disease. Cerebrovascular disorders, neurocognitive deterioration, epilepsy, and peripheral neuropathy are the most common neurological disorders in HIV patients.

For **cerebrovascular disorders**, high blood pressure, excessive body weight, DM, smoking and excessive alcohol intake are also risk factors.^{66,67} Diagnosis of stroke or transient ischemic attack (TIA) is suspected upon the onset of symptoms such as hemiparesis, ocular paralysis, dysarthria, homonymous visual field defects and cortical function deficits in various combinations.⁶⁸ If these symptoms appeared in the last 24 hours, patients should be referred to the Stroke Fast Track. In the emergency room setting, a CT scan is usually the preferred diagnostic exam.⁶⁸ Intravenous contrast might be needed to identify the nature of the cerebral lesion and/or to perform a CT angiography to screen for arterial endoluminal thrombus.⁶⁸ If the symptoms appeared in the previous weeks or months, an MRI should be performed. Moreover, the cause of stroke/TIA and vascular risk factors should be assessed by performing a 12-lead electrocardiogram, transthoracic echocardiogram, carotid Doppler test (if possible, a transcranial Doppler as well), and blood tests for lipid profile, thyroid stimulating hormone, free T4, creatinine, urea, electrolytes, liver enzymes, syphilis, and a basic coagulation study.⁶⁸ A Holter monitor test might also be needed to check for paroxysmal atrial fibrillation.⁶⁸ Non-pharmacological interventions such as physical exercise and a healthy diet contribute for the prevention of stroke.⁶⁹ Moreover, secondary prevention of stroke includes statins together with an anticoagulant (if there is atrial fibrillation or if the patients have mechanical heart valves and/or anti-phospholipid syndrome) or a platelet aggregation inhibitor (for the remaining cases).⁶⁹ Newer oral anticoagulants should be considered in patients with non-valvular atrial fibrillation as alternatives to older vitamin K antagonists.⁶⁹ If there is significant luminal stenosis (>70% in the Doppler ultrasound, >50% in catheter angiography) of the symptomatic internal carotid artery, urgent referral for Vascular Surgery is recommended. If patients

have symptoms and a carotid stenosis between 50 and 69% (in the Doppler ultrasound), or do not have symptoms but present a carotid stenosis of at least 70% (in the Doppler ultrasound) referral to a Neurology consultation is advised. Moreover, if patients do not have risk factors or the cause for the cerebrovascular disorders cannot be identified, they should also be referred to a Neurology specialist. In case of motor deficits, ataxia, balance problems, dysphagia or speech problems, referral to a Physical Medicine and Rehabilitation consultation is recommended.

Cognitive deterioration diagnosis can be challenging, as unspecific cognitive difficulties might occur as a result of attention deficits due to anxiety and depression, which levels are usually higher in individuals living with HIV.⁷⁰ Thus, the priority is to screen for treatable causes. For this, blood tests (hemogram, serum levels of B12 vitamin and folic acid, quantification of indicators for renal, hepatic and thyroid functions and screen for syphilis) and a structural brain imaging exam, preferentially a MRI, should be performed.^{71,72} When a MRI is not possible, a CT should be obtained.⁷¹ This allows to scan for HIV-associated complications such as cerebral lymphoma and progressive multifocal leukoencephalopathy and is especially important if symptoms progress during weeks/months or if the patient loses autonomy due to cognitive deterioration.^{71,72} Lumbar puncture and analysis of the cerebrospinal fluid should be considered in a case-by-case basis, and is mandatory if infection of the central nervous system is suspected.^{71,72} If the patient presents symptoms indicative of obstructive sleep apnea such as excessive daytime sleepiness, morning headaches, concentration difficulties throughout the day or breathing pauses during sleep (reported by the partner) it is advised to perform a polysomnography⁷³ or to refer the patient to a specialized consultation. If all other causes are excluded and symptoms such as memory and concentration impairment are present, the patient may have HIV Associated Neurocognitive Disorder (HAND), which is caused by a direct pathogenic effect of HIV in the brain.⁷⁰ If the patient has cognitive complaints without a specific cause, but presents functional deterioration or other non-explained neurological deficits such as language disorder or ataxia, a referral to a Neurology consultation is recommended. Similarly, if the patient presents a fast, unexplained cognitive deterioration, which occurs in weeks or months, referral to a Neurology specialist is also advised. Additionally, if the diagnostic process mentioned above does not allow for the identification and treatment of the condition, and the value obtained in the Mini Mental State Examination⁷² is below the cut-off value for the Portuguese population, referral to a Neurology consultation is recommended. If there are substantiated suspicions that the condition is due to depression or anxiety, referral to a Psychiatry consultation is advised. Treatment with cholinesterase inhibitors or memantine should only be prescribed by neurologists or psychiatrists, and is approved solely in patients diagnosed with Alzheimer's disease or Lewy body dementia.⁷¹ These drugs should not be used to treat other causes of cognitive deterioration, including HAND.

Epilepsy is characterized by recurrent, unprovoked seizures.⁷⁴ It is diagnosed through solid clinical data such as direct observation by an eyewitness. Brain imaging, preferentially MRI, should be obtained (although CT can also be used in an emergency setting).⁷⁴ Electroencephalography is not recommended to screen for epilepsy.⁷⁴ Patients should be treated with an anti-epileptic drug (AED) if the risk of recurrence is considered high (e.g., permanent structural brain lesions).⁷⁴ Levetiracetam is probably the best cost/benefit/risk ratio AED for HIV patients; the dose should be adjusted to renal clearance.⁷⁵ If the diagnosis of epilepsy is uncertain, the cause for epilepsy cannot be established after brain imaging, treatment with the first AED is not successful (in cases where there is good treatment adherence and the triggers were eliminated), or if the patient does not recover to the pre-seizure condition, referral to Neurology is recommended.

Peripheral neuropathy is the most common neurological disorder in HIV, usually distal symmetric sensory polyneuropathy.⁷⁶ Screening in asymptomatic patients is not recommended. However, if the patients have neuropathic pain, paresthesia, dysesthesia, hypoesthesia or decreased deep tendon reflexes, peripheral neuropathy is the plausible cause.⁷⁶ Other factors that can cause these symptoms, such as excessive alcohol intake, vitamin B12 or folate deficiency, DM or monoclonal gammopathy should be excluded.⁷⁶ Electromyography (EMG)^{76,77} and clinical referral to Neurology is recommended if patients present neurologic deficits unexplained by known lesions, if there is evidence of severe peripheral motor dysfunction such as muscle atrophy or fasciculations, if symptoms present asymmetrically, or if there is evident progression of the deficits for weeks or months. If compressive radiculopathy is suspected clinically or in EMG, an MRI should be performed at the appropriate spinal level – if confirmed, referral to Neurosurgery or Orthopedics should follow, according to local protocols.⁷⁸ If sensitive and/or motor deficits emerge acutely or subacutely, a spinal tap and examination of the cerebral spinal fluid should be carried out in order to rule out infectious or auto-immune (Guillain-Barré syndrome) neuropathy.⁷⁸ The treatment of HIV-associated sensory neuropathy is solely symptomatic.⁷⁶ Positive symptoms such as pain, paresthesia and dysesthesia can be improved with antiepileptic drugs (gabapentin, pregabalin, lamotrigine), antidepressants (duloxetine), or opioids (tramadol).^{76,77} Non-steroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol and amitriptyline are ineffective,^{76,77} and clinical referral to a specialized pain clinic might be necessary in refractory cases.

Psychiatry

Mental suffering can precede infection with HIV, be a consequence of its action in the central nervous system or be a consequence of the impact of the disease in the life and psychology of the patient.^{79,80} An effective psychological assistance is essential for treatment success, ameliorating the prognosis and helping in the

epidemic control.⁷⁹ HIV patients frequently develop **anxiety, depression, and insomnia**.^{79,81-83} The development of these conditions depends on the history of mental illness and socio-demographic factors such as educational level, employment situation, age and gender.⁷⁹ Additionally, some medications can also induce psychological disorders as side-effects.⁸¹ More frequently though, it is the HIV infection itself that has a negative impact in the mental health of patients.⁸⁰ The stigma and discrimination that is still associated with the disease and the inability to deal with suffering, disease and/or death contribute to mental health issues.^{79,80} In order to diagnose these disorders, specific factors should be assessed. Therefore, symptoms such as chest pain, sweating, dizziness, gastrointestinal alterations and/or headaches without underlying medical causes (e.g., withdrawal of psychotropic substances, respiratory problems, and CVD) are common in anxiety.⁸⁴ For both anxiety and depression, life events should be analyzed, and the Hospital Anxiety and Depression Scale can be used.⁸⁴ In insomnia, elevated cortisol levels can explain the inability to sleep and behaviors such as excessive time in bed, fear of not sleeping, napping, and coffee and alcohol consumption can perpetrate the problem.^{79,82} When these perturbations are mild, psychological education (including sleep hygiene training) and cognitive/behavioral therapy might be sufficient.⁸² If these prove ineffective, psychopharmacological therapy (e.g., benzodiazepines and antidepressants) should be added.^{82,83} If it is difficult to reach a definite diagnosis, if the physician has limited experience in prescribing psychotropic drugs, or if the patients are not responding to psychiatric medications, are experiencing severe psychiatric disorders such as suicide ideation, are consuming illicit drugs, and/or have other relevant psychiatric comorbidities and/or sleep pathologies, clinical referral is recommended.

/ Conclusions

The introduction of ART and the resulting increase in longevity of HIV patients has led to the onset of age-related comorbidities. Given the distinct characteristics of HIV infection, specific diagnosis and treatment approaches must be followed. The choice of ART should take into account the presence of comorbidities and

consequently, concomitant medications. Similarly, therapeutic approaches for comorbidities should take into consideration the antiretroviral regimen in use. Finally, the follow-up of these patients should integrate different specialties in a multidisciplinary approach, due to the coexistence of HIV infection with other diseases. In this work, the key points on the diagnosis and treatment of the most common comorbidities associated with HIV infection were described. Incorporation of these indications in clinical practice will improve the overall health status of patients and contribute to the improvement of their quality of life.

/ Conflicts of interest

NM received fees for lectures, advisory boards, travel grants or consultancy from Merck Sharp & Dohme, Abbvie, Gilead Sciences, Janssen-Cilag and ViiV Healthcare. AH, FC and JF received fees from Merck Sharp & Dohme. AF received fees for lectures, advisory boards, travel grants or consultancy from Abbvie, Astellas, AstraZeneca, Baxter, Bial, Fresenius Medical Care, Genzyme, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Mundipharma and Vifor Pharma. JM received advisor honoraria from Bial, Biogen, Merck Sharp & Dohme, Roche and Zambon, as well as financial support to speak or attend meetings from Abbvie, Bial, Boston Scientific, GE Healthcare, Medtronic, Novartis, Roche and Roche Diagnostics. MB received financial support for advisory boards from Abbott Laboratories, AstraZeneca, Bial, Janssen-Cilag, Jaba Recordati, Angelini and Merck Sharp & Dohme. FM received financial support for consultancy services, meetings and teaching, research and publications from Abbvie, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme and ViiV Healthcare. JSC received financial support from Merck Sharp & Dohme, Gilead and Janssen-Cilag. RSC participated in advisory boards and lectures for Abbvie, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme and ViiV Healthcare. ARS received fees from Merck Sharp & Dohme, Gilead Sciences, Janssen-Cilag and ViiV Healthcare. Other co-authors (NT and PF) have no conflicts of interest to disclose.

/ References

1. Direção-Geral da Saúde, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Infecção VIH e SIDA em Portugal – 2020. (<https://www.dgs.pt/portal-da-estatistica-da-saude/diretorio-de-informacao/diretorio-de-informacao/por-serie-1199251-pdf.aspx?v=%3d%3dDwAAAB%02bLCAAAAAAABAArySzltzVUy81MsTU1MDAFHhZFEfKPAAAA>).
2. Autenrieth CS, Beck EJ, Stelzel D, Mallouris C, Mahy M, Ghys P. Global and regional trends of people living with HIV aged 50 and over: Estimates and projections for 2000–2020. *PLoS One* 2018;13(11):e0207005. (In eng). DOI: 10.1371/journal.pone.0207005.
3. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med* 2011;62:141–55. (In eng). DOI: 10.1146/annurev-med-042909-093756.
4. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet* 2013;382(9903):1525–33. (In eng). DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61809-7.
5. Karpiak SE, Havlik R. Are HIV-Infected Older Adults Aging Differently? *Interdiscip Top Gerontol Geriatr* 2017;42:11–27. DOI: 10.1159/000448539.
6. Goulet JL, Fultz SL, Rimland D, et al. Aging and infectious diseases: do patterns of comorbidity

- vary by HIV status, age, and HIV severity? Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2007;45(12):1593-1601. (In eng). DOI: 10.1086/523577.
7. Serrão R, Piñero C, Velez J, et al. Non-AIDS-related comorbidities in people living with HIV-1 aged 50 years and older: The AGING POSITIVE study. International Journal of Infectious Diseases 2019;79(1878-3511 (Electronic)):94-100. (In eng). DOI: 10.1016/j.ijid.2018.10.011.
8. Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA. Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH- 2 – 2016: versão 1.0. (<https://www.pnvihsida.dgs.pt/informacao-tecnica-e-cientifica/111/recomendacoes-nacionais/-recomendacoes-portuguesas-para-o-tratamento-da-infecao-por-vih-1-e-vih-2--2016-versao-10-pdf.aspx>).
9. Cahill S, Valadéz R. Growing older with HIV/AIDS: new public health challenges. Am J Public Health 2013;103(3):e7-e15. (In eng). DOI: 10.2105/AJPH.2012.301161.
10. Sangarlangkarn A, Avihingsanon A, Appelbaum JS. Application of Geriatric Principles and Care Models in HIV and Aging. Interdisciplinary Topics in Gerontology and Geriatrics 2016;42:119-133. DOI: 10.1159/000448549.
11. Horta A, Marques N, Ferreira A, et al. Clinical management of comorbidities in the aging population living with HIV: an expert review – Part I. Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas 2019;15(3):119-125.
12. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2012;35 Suppl 1:S64-71. DOI: 10.2337/dc12-s064.
13. Samad F, Harris M, Puskas CM, et al. Incidence of diabetes mellitus and factors associated with its development in HIV-positive patients over the age of 50. BMJ Open Diabetes Res Care 2017;5(1):e000457. (In eng). DOI: 10.1136/bmjdr-2017-000457.
14. Schambelan M, Benson CA, Carr A, et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel. J Acquir Immune Defic Syndr 2002;31(3):257-75. (In eng). DOI: 10.1097/00126334-200211010-00001.
15. Rebeiro PF, Jenkins CA, Bian A, et al. Risk of Incident Diabetes Mellitus, Weight Gain, and their Relationships with Integrase Inhibitor-based Initial Antiretroviral Therapy Among Persons with HIV in the US and Canada. Clin Infect Dis 2020 (In eng). DOI: 10.1093/cid/ciaa1403.
16. Wohl DA, McComsey G, Tebas P, et al. Current concepts in the diagnosis and management of metabolic complications of HIV infection and its therapy. Clin Infect Dis 2006;43(5):645-53. (In eng). DOI: 10.1086/507333.
17. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. JAMA 2014;312(24):2668-75. (In eng). DOI: 10.1001/jama.2014.15298.
18. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015;38(1):140-9. (In eng). DOI: 10.2337/dc14-2441.
19. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. Lancet 2005;366(9491):1059-62. (In eng). DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8.
20. Chițu-Tișu CE, Barbu EC, Lazăr M, Ion DA, Bădărău IA. Low bone mineral density and associated risk factors in HIV-infected patients. Germs 2016;6(2):50-9. (In eng). DOI: 10.1159/germs.2016.1089.
21. Mehseu-Cêtre N, Cazanave C. Osteoarticular manifestations associated with HIV infection. Joint Bone Spine 2017;84(1):29-33. (In eng). DOI: 10.1016/j.jbspin.2016.04.004.
22. Brown TT, Hoy J, Borderi M, et al. Recommendations for evaluation and management of bone disease in HIV. Clin Infect Dis 2015;60(8):1242-51. (In eng). DOI: 10.1093/cid/civ010.
23. Marques A, Rodrigues AM, Romeu JC, et al. Recomendações multidisciplinares portuguesas sobre o pedido de DXA e indicação de tratamento de prevenção das fraturas de fragilidade. Rev Port de Med Geral e Fam 2016;32(6):425-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.32385/rpmgf.v32i6.11964>.
24. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. Endocr Pract 2016;22(Suppl 4):1-42. (In eng). DOI: 10.4158/ep161435.GI.
25. Khazai N, Judd SE, Tangpricha V. Calcium and vitamin D: skeletal and extraskeletal health. Curr Rheumatol Rep 2008;10(2):110-117. (In eng). DOI: 10.1007/s11926-008-0020-y.
26. Mansueto P, Seidita A, Vitale G, Gangemi S, Iaria C, Cascio A. Vitamin D Deficiency in HIV Infection: Not Only a Bone Disorder. Biomed Res Int 2015;2015:735615. (In eng). DOI: 10.1155/2015/735615.
27. Teles AG, Carreira M, Alarcão V, et al. Prevalence, severity, and risk factors for erectile dysfunction in a representative sample of 3,548 portuguese men aged 40 to 69 years attending primary healthcare centers: results of the Portuguese erectile dysfunction study. J Sex Med 2008;5(6):1317-24. (In eng). DOI: 10.1111/j.1743-6109.2007.00745.x.
28. Zona S, Guaraldi G, Luzi K, et al. Erectile dysfunction is more common in young to middle-aged HIV-infected men than in HIV-uninfected men. J Sex Med 2012;9(7):1923-30. (In eng). DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02750.x.
29. Tomada I, Tomada N, Neves D. Disfunção erétil: doença (cardio)vascular. Acta Urológica 2010:27-34.
30. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994;151(1):54-61. (In eng). DOI: 10.1016/S0022-5347(17)34871-1.
31. Trotta MP, Ammassari A, Murri R, Monforte A, Antinori A. Sexual dysfunction in HIV infection. Lancet 2007;369(9565):905-6. (In eng). DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60446-2.
32. Pechorro PS, Calvino AM, Pereira NM, Vieira RX. Validação de uma versão portuguesa do Índice Internacional de Função Erétil-5 (IIEF-5). Revista Internacional de Andrologia 2011;9(1):3-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1698-031X\(11\)70002-4](https://doi.org/10.1016/S1698-031X(11)70002-4).
33. Nehra A, Jackson G, Miner M, et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. Mayo Clin Proc 2012;87(8):766-78. (In eng). DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.06.015.
34. Fakoya A, Lamba H, Mackie N, et al. British HIV Association, BASHH and FSRH guidelines for the management of the sexual and reproductive health of people living with HIV infection 2008. HIV Med 2008;9(9):681-720. (In eng). DOI: 10.1111/j.1468-1293.2008.00634.x.
35. Hackett G, Kirby M, Edwards D, et al. British Society for Sexual Medicine Guidelines on Adult Testosterone Deficiency, With Statements for UK Practice. J Sex Med 2017;14(12):1504-1523. (In eng). DOI: 10.1016/j.jsxm.2017.10.067.
36. Wong N, Levy M, Stephenson I. Hypogonadism in the HIV-Infected Man. Curr Treat Options Infect Dis 2017;9(1):104-116. (In eng). DOI: 10.1007/s40506-017-0110-3.
37. Crum-Cianflone NF, Bavaro M, Hale B, et al. Erectile dysfunction and hypogonadism among men with HIV. AIDS Patient Care STDS 2007;21(1):9-19. (In eng). DOI: 10.1089/apc.2006.0071.
38. Hermieu JF, Delmas V, Boccon-Gibod L. Micturition disturbances and human immunodeficiency virus infection. J Urol 1996;156(1):157-9. (In eng).
39. Kane CJ, Bolton DM, Connolly JA, Tanagho EA.

- Voiding dysfunction in human immunodeficiency virus infections. *J Urol* 1996;155(2):523-6. (In eng).
40. Manfredi R, Nanetti A, Ferri M, Chiodo F. *Pseudomonas* spp. complications in patients with HIV disease: an eight-year clinical and microbiological survey. *Eur J Epidemiol* 2000;16(2):111-8. (In eng). DOI: 10.1023/a:1007626410724.
41. Yanik EL, Katki HA, Engels EA. Cancer risk among the HIV-infected elderly in the United States. *AIDS* 2016;30(10):1663-8. (In eng). DOI: 10.1097/qad.0000000000001077.
42. Rubinstein PG, Aboulafia DM, Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS* 2014;28(4):453-65. (In eng). DOI: 10.1097/qad.0000000000000071.
43. Coghill AE, Shiels MS, Suneja G, Engels EA. Elevated Cancer-Specific Mortality Among HIV-Infected Patients in the United States. *J Clin Oncol* 2015;33(21):2376-83. (In eng). DOI: 10.1200/jco.2014.59.5967.
44. Früh M, De Ruyscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi99-105. (In eng). DOI: 10.1093/annonc/mdt178.
45. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v1-v27. (In eng). DOI: 10.1093/annonc/mdw326.
46. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European urology* 2017;71(4):618-629. (In eng). DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.003.
47. European Association of Urology. Oncology guidelines of European association of Urology. (<https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6>).
48. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi64-72. (In eng). DOI: 10.1093/annonc/mdt354.
49. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27(8):1386-422. (In eng). DOI: 10.1093/annonc/mdw235.
50. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:v116-25. (In eng). DOI: 10.1093/annonc/mdv304.
51. Spina M, Tirelli U. Rituximab for HIV-associated lymphoma: weighing the benefits and risks. *Current Opinion in Oncology* 2005;17(5) (https://journals.lww.com/co-oncology/Fulltext/2005/09000/Rituximab_for_HIV_associated_lymphoma__weighing.8.aspx).
52. European Association of Urology. The European Association of Urology Guidelines on Penile Cancer
53. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37(29):2315-2381. (In eng). DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106.
54. Boccara F, Lang S, Meuleman C, et al. HIV and Coronary Heart Disease: Time for a Better Understanding. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;61(5):511-523. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.063>.
55. Direção-Geral de Saúde. Avaliação do Risco Cardiovascular SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) – Norma nº005/2013
56. Remick J, Georgiopoulou V, Marti C, et al. Heart failure in patients with human immunodeficiency virus infection: epidemiology, pathophysiology, treatment, and future research. *Circulation* 2014;129(17):1781-9. (In eng). DOI: 10.1161/circulationaha.113.004574.
57. Vukmir RB. Cardiac arrhythmia diagnosis. *The American Journal of Emergency Medicine* 1995;13(2):204-210. DOI: [https://doi.org/10.1016/0735-6757\(95\)90095-0](https://doi.org/10.1016/0735-6757(95)90095-0).
58. Chua S-K, Chen L-C, Lien L-M, et al. Comparison of Arrhythmia Detection by 24-Hour Holter and 14-Day Continuous Electrocardiography Patch Monitoring. *Acta Cardiol Sin* 2020;36(3):251-259. (In eng). DOI: 10.6515/ACS.202005_36(3).20190903A.
59. Fu D-g. Cardiac Arrhythmias: Diagnosis, Symptoms, and Treatments. *Cell Biochemistry and Biophysics* 2015;73(2):291-296. DOI: 10.1007/s12013-015-0626-4.
60. Hsu JC, Li Y, Marcus GM, et al. Atrial fibrillation and atrial flutter in human immunodeficiency virus-infected persons: incidence, risk factors, and association with markers of HIV disease severity. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(22):2288-95. (In eng). DOI: 10.1016/j.jacc.2013.03.022.
61. Nobakht E, Cohen SD, Rosenberg AZ, Kimmel PL. HIV-associated immune complex kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2016;12(5):291-300. (In eng). DOI: 10.1038/nrneph.2015.216.
62. Alfano G, Cappelli G, Fontana F, et al. Kidney Disease in HIV Infection. *Journal of clinical medicine* 2019;8(8) (In eng). DOI: 10.3390/jcm8081254.
63. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, et al. Predictors of advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-positive persons. *AIDS* 2014;28(2):187-99. (In eng). DOI: 10.1097/qad.0000000000000042.
64. Heron JE, Bagnis CI, Gracey DM. Contemporary issues and new challenges in chronic kidney disease amongst people living with HIV. *AIDS Res Ther* 2020;17(1):11-11. (In eng). DOI: 10.1186/s12981-020-00266-3.
65. Swanepoel CR, Atta MG, D'Agati VD, et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney international* 2018;93(3):545-559. (In eng). DOI: 10.1016/j.kint.2017.11.007.
66. Marcus JL, Leyden WA, Chao CR, et al. HIV infection and incidence of ischemic stroke. *AIDS* 2014;28(13):1911-9. (In eng). DOI: 10.1097/qad.0000000000000352.
67. Chow FC. HIV infection, vascular disease, and stroke. *Semin Neurol* 2014;34(1):35-46. (In eng). DOI: 10.1055/s-0034-1372341.
68. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50(12):e344-e418. (In eng). DOI: 10.1161/str.0000000000000211.
69. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45(7):2160-236. (In eng). DOI: 10.1161/str.0000000000000024.
70. Saylor D, Dickens AM, Sacktor N, et al. HIV-associated neurocognitive disorder--pathogenesis and prospects for treatment. *Nat Rev Neurol* 2016;12(4):234-48. (In eng). DOI: 10.1038/nrneuro.2016.27.
71. Kester MI, Scheltens P. Dementia: the bare essentials. *Pract Neurol* 2009;9(4):241-51. (In eng). DOI: 10.1136/jnnp.2009.182477.
72. Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol*

- 2012;19(9):1159-79. (In eng). DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03784.x.
73. Verma N. Causes, symptoms, and diagnosis of obstructive sleep apnea. *Virtual Mentor* 2008;10(9):568-70. (In eng). DOI: 10.1001/virtualmentor.2008.10.9.cprl1-0809.
74. Smith PE. The bare essentials: epilepsy. *Pract Neurol* 2008;8(3):195-202. (In eng). DOI: 10.1136/pn.2007.134031.
75. Siddiqi O, Birbeck GL. Safe Treatment of Seizures in the Setting of HIV/AIDS. *Curr Treat Options Neurol* 2013;15(4):529-43. (In eng). DOI: 10.1007/s11940-013-0237-6.
76. Bhatia NS, Chow FC. Neurologic Complications in Treated HIV-1 Infection. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16(7):62. (In eng). DOI: 10.1007/s11910-016-0666-1.
77. Kaku M, Simpson DM. HIV neuropathy. *Curr Opin HIV AIDS* 2014;9(6):521-6. (In eng). DOI: 10.1097/coh.000000000000103.
78. Robinson-Papp J, Simpson DM. Neuromuscular diseases associated with HIV-1 infection. *Muscle Nerve* 2009;40(6):1043-53. (In eng). DOI: 10.1002/mus.21465.
79. Arseniou S, Arvaniti A, Samakouri M. HIV infection and depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014;68(2):96-109. (In eng). DOI: 10.1111/pcn.12097.
80. Judd F, Komiti A, Chua P, et al. Nature of depression in patients with HIV/AIDS. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39(9):826-32. (In eng). DOI: 10.1080/j.1440-1614.2005.01659.x.
81. Gonzalez A, Zvolensky MJ, Parent J, Grover KW, Hickey M. HIV symptom distress and anxiety sensitivity in relation to panic, social anxiety, and depression symptoms among HIV-positive adults. *AIDS Patient Care STDS* 2012;26(3):156-64. (In eng). DOI: 10.1089/apc.2011.0309.
82. Buchanan DT, McCurry SM, Eilers K, Applin S, Williams ET, Voss JG. Brief Behavioral Treatment for Insomnia in Persons Living with HIV. *Behav Sleep Med* 2018;16(3):244-258. (In eng). DOI: 10.1080/15402002.2016.1188392.
83. Low Y, Goforth H, Preud'homme X, Edinger J, Krystal A. Insomnia in HIV-infected patients: pathophysiologic implications. *AIDS Rev* 2014;16(1):3-13. (In eng).
84. Craske MG, Stein MB, Eley TC, et al. Anxiety disorders. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17024. (In eng). DOI: 10.1038/nrdp.2017.24.

Vincent van Gogh: um caso clínico de neuroborreliose de Lyme com 'pseudotumor cerebri'? – Parte II

Vincent van Gogh: a clinical case of Lyme neuroborreliosis with 'pseudotumor cerebri'? – Part II

/ J. A. David de Morais¹

¹ Especialista em Infecçiology, Medicina Interna e Medicina Tropical; Doutoramento 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

31/05/2021

Artigo aceite para publicação em

10/09/2021

Aqui chegados, fazemos notar que o quadro clínico de neuro-sífilis – diagnóstico que quer epidemiologicamente, quer clinicamente, é plausível formular em Vincent – é, em muitos aspectos, bastante semelhante ao da neuroborreliose de Lyme na sua fase de disseminação tardia. E evocamos a neuroborreliose de Lyme – inicialmente designada '*doença de Lyme*' – porque ela, só por si, poderia determinar toda a sintomatologia que Vincent manifestou na sua evolução para a "loucura". A borreliose de Lyme é provocada por uma bactéria, a *Borrelia burgdorferi sensu lato*, que, tal como a sífilis, é uma espiroqueta: pertencem ambas à família Spirochaetaceae. Do ponto de vista epidemiológico, a sífilis tem transmissão sexual, enquanto a borreliose de Lyme é transmitida através da picada de uma carraça (na Europa, *Ixodes ricinus*), muito abundante na natureza, pelo que "**Lyme Borreliosis is the most common tick-borne disease in Europe**" – WHO²³. Clinicamente, em ambas as patologias infecciosas a evolução clínica processa-se em três fases distintas, predominando na última fase em especial as manifestações neurológicas e psíquicas. Pessoalmente, estamos bastante familiarizados com a borreliose de Lyme: como especialista em Doenças Infecciosas, diagnosticámos, em colaboração com o Laboratório de Zoonoses de Águas de Moura, os primeiros casos clínicos portugueses, e depois, durante bastante tempo, possuímos a maior casuística nacional desta patologia^{24,25,26,27,28}, tendo tratado doentes com situações clínicas bastante delicadas^{29,30,31}. Para quem desconheça o que é a borreliose de Lyme, permitimo-nos sugerir que comece por ler a dramática crónica pessoal *Living with Lyme*, do psiquiatra finlandês Ilkka Vartiovaara, publicada na revista médica de referência obrigatória *The Lancet*³² – Vartiovaara escreveu também um livro sobre a sua doença: *Delfinin laulu (The song of the dolphin)*³³. Como editor da revista *Finnish Medical Journal*, na Primavera de 1987 Vartiovaara deslocou-se a Vancouver (Canadá) para participar na reunião do *Vancouver Group*³⁴, tendo ficado instalado no *campus* universitário da cidade, num quarto com grandes janelas e uma porta que dava para um amplo espaço com vegetação. Logo na primeira noite, acordou sentindo que algo o tinha picado na face. Nas noites seguintes, repetiu-se o mesmo 'ritual', que ele interpretou como sendo a picada de um insecto. Na última manhã da sua estadia, viu, no parapeito da janela, "*a small bug, full of blood*", de que fez algumas fotografias. Voltou para Helsínquia, e retomou o trabalho normalmente. Todavia, três semanas depois os pés, joelhos e punhos tornaram-se dolorosos, a marcha tornou-se difícil, tinha problemas de audição e de equilíbrio e a acuidade visual começou a degradar-se. Consultou um neurologista, sendo-lhe posta a hipótese de um tumor no cérebro ou de uma esclerose

múltipla, hipóteses que foram descartadas por uma TAC e uma ressonância magnética. Como psiquiatra, decidi auto-analisar-se – situação psicogénica ou somática? – e concluiu: “*Not neurotic. [...] Inside myself I knew all the time my machinery was out of synchronisation.*” Passados seis meses, tinha grande dificuldade em exercer as suas tarefas diárias: “*The dissatisfaction of some of my doctors could be clearly read [...]. The hospital said there was nothing they could or would do.*” Tendo já dificuldade em escrever, ditou “*a farewell letter*” para a médica correspondente do seu jornal nos USA e recebeu uma resposta dizendo que ele teria, por certo, uma doença de Lyme; a resposta vinha acompanhada de um artigo sobre a doença e continha uma fotografia da carraça transmissora da borreliose. Vartiovaara comparou-a com a fotografia que tinha feito durante a sua estadia em Vancouver: “*The ticks were 100% identical.*” Encurtando a descrição do caso clínico: finalmente confirmado o diagnóstico de borreliose de Lyme, com componentes artrítica e neurológica, Vartiovaara fez vários cursos terapêuticos com antibióticos, mas a grave sintomatologia persistiu; sem um diagnóstico atempado, a doença evoluíra para a cronicidade, e foi-lhe aconselhada a reforma antecipada, sugestão a que inicialmente resistiu: “*One of the worst insults is to be labelled a chronic complainer.*” Todavia, face à grave situação – “*my neurological and musculoskeletal symptoms grew worse all the time*” – e à incapacidade para o desempenho das suas funções, acabou por ceder. Tinha apenas 45 anos, e escreveu, com ironia: “*I was the first person in Finland to get a pension on the basis of Lyme neuroborreliosis.*” Lucidamente, concluiu: “*The trouble was that Lyme disease was little known in Finland at that time*”³². Inapelavelmente, “*Vartiovaara died of his Lyme disease in 2010, at the age of 64*”³³.

Ora, se no final do século passado a borreliose de Lyme era “pouco conhecida” na Europa (inicialmente, era apenas diagnosticada nos EUA, onde foi descrita pela primeira vez, no último quartel do século XX), no tempo de van Gogh a doença era totalmente desconhecida em qualquer parte do Mundo. Assim, se o nosso diagnóstico retrospectivo está correcto, a situação de Vincent poderia muito bem, *mutatis mutandis*, ter sido a da trágica situação vivida pelo Dr. Vartiovaara. Fazemos notar que este médico ter-se-á infectado pela *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, a espécie existente na América do Norte, enquanto os casos europeus – logo, o putativo caso de Vincent – são em geral devidos à *Borrelia garinii*, a espécie dominante nas regiões em que ele viveu, que ocasiona em especial quadros clínicos neuropsiquiátricos e de bem maior gravidade – “*os meus próprios passos estão já cambaleantes*”, carta de Vincent ao irmão, enviada de Auvers¹. Atente-se, resumidamente, nas principais manifestações neurológicas da fase disseminada tardia da borreliose de Lyme: “*Chronic CNS [central nervous system] Lyme borreliosis often presents with neuropsychiatric symptoms. Deficits in concentration, fatigue, and depressiveness may long precede the onset of dementia. Symptoms of dementia include impairment of cognition, memory, orientation, and also*

psychiatric disorders such as recurrent depression or schizoaffective disorder. [...] *Others signs of encephalitis such as seizures or altered consciousness, and focal brain stem symptoms are rarely observed*”³⁵. Nesta transcrição, sumária por motivos óbvios, está praticamente descrita a sintomatologia de Vincent nos últimos anos de vida, sintomatologia que aliás é semelhante à da neuro-sífilis; lembre-se que dois médicos formularam, em Arles, o diagnóstico de “epilepsia” (seizures) e os seus coetâneos referiram “ataques de loucura”.

Retrospectivamente, não é, pois, possível dizer se ele sofreria de uma neuroborreliose de Lyme ou de uma neuro-sífilis. Epidemiologicamente, existem dados que suportam fortemente o contágio de sífilis (como ele próprio referiu, frequentava “*bordéis de terceira*”¹). Todavia, existem também numerosos dados epidemiológicos, por si reiteradamente referidos, de muito provável contágio por borreliose de Lyme, decorrente de picadas de carraças, vectores da *Borrelia*, muito abundantes em todas as regiões onde viveu. Quando pregava para mineiros e tecelões em Borinage, instalou-se num casebre e *dormia em cima da palha*¹; nessa altura, foi a Courrières para tentar conhecer o pintor Jules Breton e, sem dinheiro, regressou a pé e, durante uma semana, teve de “*bivouaquer en plein champ*”, dormindo mesmo numa meda de palha – carta a Theo, 20 de Agosto de 1880²²; como pintor herdeiro do Impressionismo (que combatia o academismo e advogava o trabalho na natureza), desenvolveu a sua actividade sobretudo no campo: “*Na última semana, estive nos campos todos os dias durante a ceifa...*” – carta ao irmão, Agosto de 1884³; “*Quando digo que sou um pintor de camponeses, é assim mesmo na realidade [...]. Misturei-me tão intensamente na vida dos camponeses, à força de os ver continuamente a todas as horas do dia*”³ – carta de Abril de 1885; “*Quando não chove, saio sempre, geralmente para a charneca*”³; “*Este é o tempo das colheitas e estou sempre nos campos*” – carta a Russel, Junho/Julho de 1888³; etc., etc. Na sua correspondência são constantes as referências a deslocações ao campo, muitas vezes diárias, com descrições detalhadas da paisagem e da vegetação. Atente-se ainda na sua veneração pelo ruralismo: “*que a família seja para ti o que é para mim a natureza, os torrões de terra, a erva, o trigo amarelo, o camponês...*” – carta ao irmão, Setembro de 1889³. Assim, não se afigura crível que não tenha sido picado por carraças, consabidamente abundantes no meio rural: em toda a História da Arte, Vincent deverá ter sido, quiçá, o pintor que mais utilizou o campo como seu ‘atelier’, pintando preferentemente “*en plein air*”! Ter-se-ia a borreliose de Lyme enxertado numa infecção pré-existente de sífilis? É uma hipótese que reconhecemos ser ousada, mas que é difícil descartar, e que explicaria a gravidade da situação neuropsíquica dos seus últimos anos de vida. Aliás, um estudo necrópsico mostrou perfeita sobreposição entre as lesões cerebrais de ambas as patologias; de feito, na autópsia de um caso de neuroborreliose de Lyme, os autores concluíram: “*The chronic meningitis, the occlusive meningovascular and secondary parenchymal changes that we found are similar to those occurring*

in the meningovascular form of neurosyphilis"³⁶. Assim, em termos de rigor científico, só uma eventual recolha de amostras dos restos mortais de van Gogh poderia permitir, através do recurso a técnicas laboratoriais imunogenéticas apropriadas, o cabal esclarecimento do diagnóstico final da(s) doença(s) de que sofria.

Acresce que, como médico hospitalar, entendemos que em ambas as doenças neurológicas evocadas, neuroborreliose de Lyme e/ou neuro-sífilis, é legítimo vislumbrar a hipótese de Vincent ter desenvolvido um quadro de '*pseudotumor cerebri*', com hipertensão intracraniana benigna: nestes doentes, embora a sintomatologia aponte para a possível existência de um tumor no cérebro, os exames imagiológicos adequados negam a sua existência. É em geral indicada cerca de uma trintena de etiologias susceptíveis de determinarem hipertensão intracraniana 'benigna'³⁷, sendo que, nos casos não conclusivos, opta-se pela designação etiologia de "causa idiopática" ou 'hipertensão intracraniana idiopática' – "*its pathogenesis is a mystery*"³⁷. Ora, sabe-se, actualmente, que algumas doenças infecciosas podem também produzir quadros clínicos de '*pseudotumor cerebri*', entre elas a neuroborreliose de Lyme³⁸ e a neuro-sífilis³⁹, patologias de que, putativamente, Vincent poderia sofrer. As variações de pressão do líquido cefalorraquidiano de um possível '*pseudotumor cerebri*' poderiam explicar a variabilidade entre os seus comportamentos normais e os 'ataques' referidos pelos seus coetâneos, com alterações ou mesmo perdas de consciência.

Vários autores rejeitam a hipótese de que as manifestações clínicas dos últimos anos de vida de van Gogh fossem devidas a neuro-sífilis, argumentando que a sintomatologia só se manifesta ao fim de um período muito alargado de anos: "*Neither the gamut of his symptoms nor the time course of his crises fits neurosyphilis. Vincent was treated for gonorrhea in The Hague in mid-1882 at age 29. He may have had a recurrence in Antwerp in 1885-86, at age 32. Even if he had contracted syphilis in The Hague, the major crises in Arles (age 35) would have been extraordinarily early for the onset of neurosyphilis, and his lengthy remissions from illness also negate the possibility. Mercury treatments were used at Arles and St. Rémy for syphilis, but Doiteau and Leroy (1928)*"⁴⁰ found no indication that Vincent received mercury"⁴¹. Esta e outras ressalvas à possibilidade de a neuro-sífilis se ter manifestado em Vincent são pertinentes (salvo a ingénua pretensão de que ele teria tido a sua iniciação sexual tão-só aos 29 anos...), o que dá ainda mais crédito à hipótese que adiantámos de a sintomatologia *terminal* da sua vida decorrer de um quadro de neuroborreliose de Lyme. Como visto supra, a neuroborreliose, na fase de disseminação tardia, explicaria, *só por si*, todo o quadro clínico de que acabou por enfermar.

Questão relevante para a interpretação da pintura de Vincent dos últimos anos da sua precária existência: no '*pseudotumor cerebri*' ocorrem, o mais das vezes, *perturbações da visão*, permanentes ou recorrentes ("*permanent or recurrent visual deficits*"⁴²), designadamente: uveítes, coroidoretinites, queratites intersticiais,

nevrites do óptico, neuropatias isquémicas do nervo óptico, paralisias oculares, diplopias intermitentes, fotofobias e edema da papila³⁸. De notar que Vincent queixou-se várias vezes de problemas nos olhos: "*tenho vindo a sentir uma espécie de fraqueza ou exaustão [...]. A mesma coisa acontece aos meus olhos, tanto que até simplesmente olhar para as coisas me incomodava*" – carta ao irmão de Fevereiro de 1883; "*Ainda tenho os olhos cansados... [...]. Repouso forçado que me vi na obrigação de fazer*"; "... *tenho ainda a vista cansada*" – cartas de Outubro de 1883. Dir-se-ia, pois, que em Vincent é quase possível seguir as oscilações entre a provável pressão intracraniana normal e o subsequente aumento da pressão, devido a provável '*pseudotumor cerebri*'. Assim, ele oscilaria entre: a) comportamentos tidos por normais *versus* 'ataques de loucura'; b) pinturas 'fotográficas', de traço muito bem definido, contrapondo-se a quadros de traço impreciso, tosco, '*inachevé*', decorrentes das variações da pressão intracraniana e das correlativas alterações da visão – no '*pseudotumor cerebri*' "*as many as 10 percent experience permanent or recurrent visual deficits*"⁴².

Em suma:

- as perturbações oftalmológicas – designadamente, o edema da papila – poderiam explicar a necessidade de Vincent de utilizar uma intensidade cromática 'excessiva' para que ele próprio conseguisse aperceber-se das cores que pretendia imprimir à sua pintura (vejam-se, v. g., as Figs. 3, 4 e 5). De feito, no edema da papila "*pode ocorrer visão⁴ turva, constrição²⁹ do campo visual³⁰ e diminuição da percepção de cores*"⁴³;
- as fases de normalidade da visão poderiam explicar pinturas quase fotográficas, mais clássicas, de traço fino e minuciosamente apurado, com uma maior diversidade de cores – v. g. as Figs. 6 e 7, entre muitas outras –, enquanto as fases agudas, com implicações oculares graves, determinariam quadros em que o traço se 'infantiliza', tem um carácter "*inachevé*" e 'grosseiro' e a paleta de cores é bem mais restrita (Fig. 3, por exemplo, dos últimos dias da sua vida) – "*The most common ocular complaint is visual blurring, a manifestation of papilledema*"³⁷;
- as estrelas em 'algodão' dos quadros nocturnos de Vincent, pequenas inicialmente (Fig. 4), foram progressivamente aumentando de tamanho (Fig. 5 – *vide*, entre outros, a estrela no quadro '*Estrada com homens a andar, carroça, ciprestes, estrela e crescente lunar*', 1889), e esta progressão poderia decorrer da vasta gama de alterações oculares susceptíveis de se manifestarem nas fases avançadas da borreliose de Lyme (e sífilis?). Na nossa colaboração na consulta de Neuro-Oftalmologia do Hospital onde exercemos a actividade médica, tivemos doentes com edema da papila, por aumento da pressão intracraniana, que nos referiam visões nocturnas desse tipo.

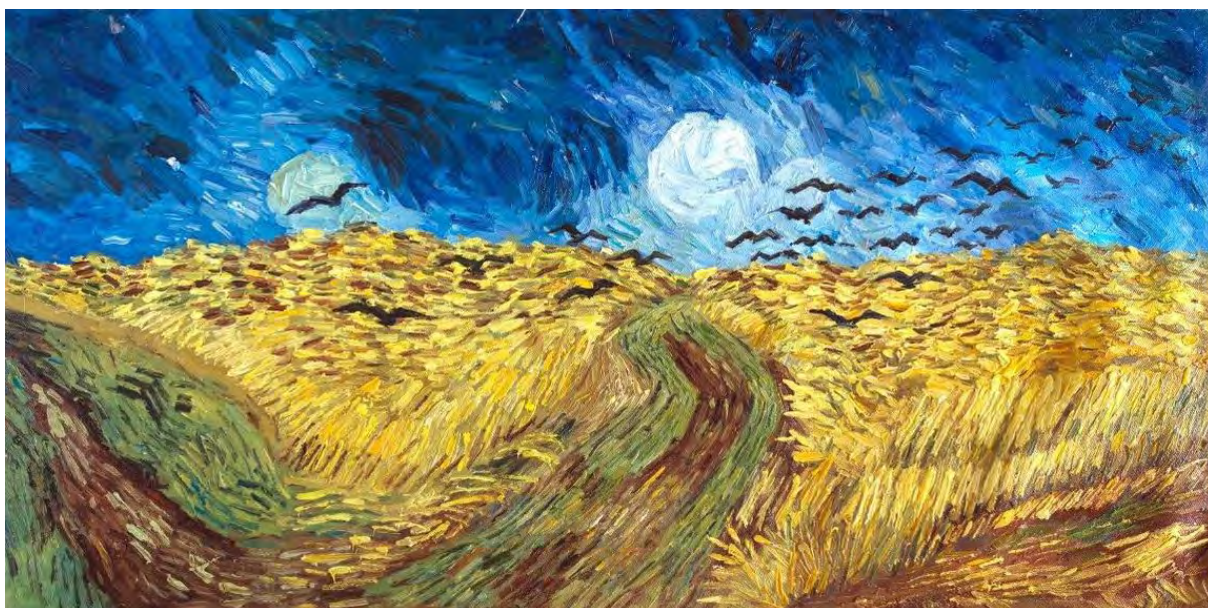


Fig. 3 – Campo de trigo com corvos – Auvers-sur-Oise, Julho de 1890 (Rijksmuseum Vincent van Gogh, Amesterdão).



Fig. 4 – Café Terrace à noite – Arles, Setembro 1888 (Rijksmuseum Kröller-Müller, Otterlo).



Fig. 5 – A noite estrelada – Saint-Rémy-de-Provence, Junho de 1889 (Museu de Arte Moderna de Nova Iorque)



Fig. 6 – A colheita ou a carroça azul – Arles, Junho de 1888 (Rijksmuseum Vincent van Gogh, Amesterdão).



Fig. 7 – A Ponte em Langlois – Arles, Março de 1888 (Rijksmuseum Kröller-Müller, Otterlo).

Se, num exercício puramente especulativo, cotejarmos os estilos pictóricos de van Gogh nos dois últimos anos da sua vida – o período das recorrentes manifestações neuropsíquicas vividas em Arles e em Auvers, o seu tempo da explosão da cor e da deriva comportamental e pictórica –, detectamos quadros de traça notoriamente pré-impressionista, de que, entre muitos outros, *'A colheita ou a carroça azul'* (Fig. 6) é um bom exemplo, alternando com quadros de cariz pós-impressionista, v.g., *'Campo de trigo com corvos'* (Fig. 3). Visões diferentes da realidade objectiva determinadas pelo processo patológico que o ia inexoravelmente minando?

Cabe ainda lembrar que as doenças de vários pintores se reflectiram nas suas obras (bem como as de certos escritores marcaram as suas produções literárias – a epilepsia de Dostoiévski é um exemplo clássico): por exemplo, pensa-se que as figuras

alongadas de El Greco guardariam relação com problemas oculares de que eventualmente sofreria (astigmatismo?).

Como corolário desta evocação da vida e obra de Vincent van Gogh – um ego carente, sempre à deriva na procura da sua própria identidade pessoal e artística –, diremos que, por certo, ele estaria condenado a ficar incapacitado, ou até mesmo a morrer, por via das consequências da provável borreliose de Lyme (e sífilis?); todavia, antecipou-se às parcas, suicidando-se. Tinha apenas 37 anos, mas, apesar de bastante novo – *"morrem cedo os que os deuses amam"* –, deixou-nos uma obra pictórica ímpar, no que respeita quer à inovação, quer ao volume descomunal de trabalhos produzidos: de notar que só nos últimos dois meses de vida em Auvers, apesar de já estar bastante debilitado, em 70 dias pintou ainda cerca de 80 quadros.

/ Bibliografia

- 1 Bonafoux P. *Van Gogh, a Luz e a Cor*. Lisboa: Livraria Civilização/Círculo de Leitores, 1991, pp. 38, 59, 80-81, 88, 104, 126.
- 2 Walther IF, Metzger R. *Vincent van Gogh. The Complete Paintings*. Vol. I. Koln: Benedikt Taschen, 1993, pp. 21, 75-77, 294.
- 3 Pereira OG. *Vincent Van Gogh. Palavra e imagem*. Lisboa: Edições Inapa, 1990, pp. 9-10, 43, 53, 76, 91, 95, 124, 157, 177, 180, 218, 212, 221, 227.
- 4 Schneede UM. *Van Gogh en Arles*. Munich-Paris: Schirmer/Mosel, 1989, p. 9.
- 5 Wilkie K. *Viaje a Van Gogh la Luz Enloquecida (1890-1990)*. Madrid: Espasa-Calpe, 1990, pp. 48-49, 199, 200-202, 255-273 (tradução para castelhano de: *The Van Gogh File. A Journey of Discovery*).
- 6 *Forum Républicain, Journal de l'Arrondissement d'Arles*, 30 Décembre, 1888.
- 7 Gauguin P. *Paleios de Borra-Tintas, seguido de A História da Orelha Cortada*. Lisboa: Et Etc, 1993, pp. 53-69.
- 8 Laplanche J, Pontalis J-B. *Vocabulário da Psicanálise*, 5.ª ed. Lisboa: Moraes, 1979, pp. 439-441.
- 9 Klein M. *Essais de Psychanalyse*. Paris: Payot, 1984.
- 10 Walther IF. *Vincent van Gogh. Visão e realidade*. Köln: Benedikt Taschen, 1990, p. 58.
- 11 Walther IF, Metzger R. *Vincent van Gogh. The Complete Paintings*. Vol. II. Koln: Benedikt Taschen, 1993, p. 465.
- 12 Peyron T. https://fr.wikipedia.org/wiki/Th%C3%A9ophile_Peyron – consultado em Agosto de 2020.
- 13 Pilly E. *Maladies Infectieuses*. Lille: Editions Crouan Et Roques, 1979, p. 224.
- 14 Rein MF. *Infections caused by Treponema species*, in: Internal Medicine, fourth edition. Jay H. Stein, editor-in-chief. St. Louis: Mosby, 1994, p. 2180.
- 15 David de Moraes JA. A sífilis nas “Centúrias de Curas Medicinais” de Amato Lusitano. *Medicina na Beira Interior. Da Pré-história ao Século XXI. Cadernos de Cultura* (Castelo Branco) 2018, n.º 32, pp. 27-54.
- 16 David de Moraes JA. Introdução e difusão da sífilis na Europa: abordagem histórica e epidemiológica. *Rev Portuguesa Doenças Infeciosas*, 2019; 15(3): 133-140. Disponível in: http://spdimc.org/wp/wp-content/uploads/2020/12/RPDI_15-3.pdf.
- 17 Flaubert G. *Dicionário das Ideias Feitas*. Lisboa: Editorial Estampa, 1974.
- 18 Quétel C. Le prix de la syphilis. Promenades en syphilis. *Magazine Littéraire*, Juillet 1982, n.º 186, p. 42.
- 19 Guy de Maupassant. Carta a um amigo, datada de 1877, in: Isabelle Porcher. Maux dits en passant. *Magazine Littéraire*, Juillet 1982, n.º 186, p. 45.
- 20 Barnes J. *O Papagaio de Flaubert*. Lisboa: Quetzal, 2010, p. 35.
- 21 Steiner G. *O Silêncio dos Livros*. Lisboa: Gradiva, 2007, p. 47.
- 22 Van Gogh. *Lettres de Vincent van Gogh à son frère Théo*. Paris: Bernard Grasset Éditeur, 1972, pp. 44-45, 156.
- 23 WHO. *Lyme Borreliosis in Europe*. Disponível in: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/healthtopics/vectors/world-health-day-2014/Documents/factsheet-lyme-borreliosis.pdf> – consultado em Setembro de 2020.
- 24 David de Moraes JA, Filipe AR, Nuncio MS. Doença de Lyme em Portugal. Caso clínico. *Rev Portuguesa Doenças Infeciosas*, 1989; 12(4): 261-276.
- 25 Filipe AR, David de Moraes JA, Nuncio MS. A doença de Lyme no Sul de Portugal. Evidência laboratorial e epidemiológica acerca da presença da *Borrelia burgdorferi*. *Rev Portuguesa Doenças Infeciosas*, 1990; 13(1): 45-50.
- 26 David de Moraes JA, Leitão AL, Páscoa B, Filipe AR, Nuncio MS. Doença de Lyme. A nossa experiência clínica na região do Alentejo. *Rev Portuguesa Doenças Infeciosas*, 1992; 15(4): 227-245 [Errata: *Rev Portuguesa Doenças Infeciosas* 1993; 16(1): 84].
- 27 David de Moraes JA, Abranches J, Parra J, Filipe AR, Nuncio MS, Teixeira da Silva MH, Emília Valadas. Artrite de Lyme: a propósito dos primeiros casos diagnosticados em Portugal. *Rev Portuguesa Doenças Infeciosas*, 1994; 17(3): 183-195.
- 28 David de Moraes JA, Filipe AR, Nuncio MS. Subsídios para o conhecimento clínico-epidemiológico da doença de Lyme no distrito de Évora. *Rev Portuguesa Doenças Infeciosas*, 1997; 20 (2): 7-14.
- 29 David de Moraes JA. Ineficácia da terapêutica com tetraciclina na fase precoce da doença de Lyme. Escorço breve sobre um caso clínico. *Rev Portuguesa Doenças Infeciosas*, 1992; 15(4): 277-284.
- 30 David de Moraes JA, Henriques R. Paralisia facial periférica aguda: síndrome de Bell versus borreliose de Lyme. *Rev Portuguesa Doenças Infeciosas*, 1999; 22: 193-196.
- 31 David de Moraes JA, Nuncio MS, Filipe AR, Dias A, Henriques R. Acidente vascular cerebral isquémico por neuroborreliose de Lyme. *Rev Portuguesa Doenças Infeciosas*, 1999; 22: 201-208.
- 32 Vartiovaara I. Living with Lyme. *Lancet*, 1995; 345: 842-844.
- 33 Vartiovaara I: https://en.wikipedia.org/wiki/Ilkka_Vartiovaara – consultado em Setembro de 2020.
- 34 International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. *New England Journal Medicine*, 1991; 324 (6): 424-428.
- 35 Martin R, Kohlhepp W, Mertens HG. Chronic Nervous System Involvement, in: Weber K, Burgdorfer W (eds). *Aspects of Lyme Borreliosis*. Berlin: Springer-Verlag, 1993, pp. 205-218.
- 36 Miklosy J, Kuntzer T, Bogousslavsky J, Rgli F, Janzer R-C. Meningovascular form of neuroborreliosis: similarities between neuropathological findings in a case of Lyme disease and those occurring in tertiary neurosyphilis. *Acta Neuropathologica*, 1990; 80: 568-572.
- 37 Fishman RA. Benign Intracranial Hypertension (Pseudotumor Cerebri), in: Paul B. Beeson, Walsh McDermott. *Textbook of Medicine*. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1975, pp. 742-743.
- 38 Jacobson DM, Frens DB. Pseudotumor Cerebri Syndrome Associated with Lyme Disease. *American Journal Ophthalmology*, 1989; 107 (1): 81-82.
- 39 Yri H, Wegener M, Jensen R. Syphilis mimicking idiopathic intracranial hypertension. *BMJ*. Case Reports, Nov 2011. doi: 10.1136/bcr.09.2011.4813
- 40 Doiteau V, Leroy E. *La Folie de Vincent van Gogh*. Paris: **Æsculape**, 1928.
- 41 Arnold W. The illness of Vincent van Gogh. *Journal History Neurosciences*, 2004; 13 (1): 22-43.
- 42 Hochberg F, Pruitt A. Pseudotumor – Benign Intracranial Hypertension, in: *Harrison's Principle of Internal Medicine*, vol. 2, twelfth edition. New York: McGraw-Hill, 1991, p. 2014.
- 43 Papiledema: <https://www.abc.med.br/p/saude-dos-olhos/819769/saiba+mais+sobre+o+pa+iledema+ou+edema+da+papila.htm> – consultado em Setembro de 2020.

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 >>

/ 13^{as} Jornadas de Atualização em Doenças Infecciosas

Lisboa 24 e 25 de fevereiro de 2022

/ XV Congresso Nacional de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica e XIII Congresso Nacional VIH/SIDA (SPDIMC/APECS)

Lisboa, dezembro de 2022 (sujeito a
confirmação)

EVENTOS INTERNACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ CROI 2022, February 12 -16, 2022.

Denver, Colorado, USA
<https://www.croiconference.org/>

/ 16. International Conference on Travel Medicine and Infectious Diseases, March 21-22, 2022 in Tokyo, Japan

<https://waset.org/travel-medicine-and-infectious-diseases-conference-in-march-2022-in-tokyo>

/ 16. International Conference on Travel Medicine and Infectious Diseases, May 23- 24, 2022 in Vancouver, Canada

<https://waset.org/travel-medicine-and-infectious-diseases-conference-in-may-2022-in-vancouver>

/ 32st ECCMID, 23-26 Abril de 2022, Lisboa, Portugal

<https://www.eccmid.org/>

/ ASM Microbe. Jun 9-13, 2022, Washington DC, USA

<https://asm.org/Events/ASM-Microbe/Home>

/ International Liver Congress, 22-26 junho 2022, Londres, UK

<https://easl.eu/event/international-liver-congress-2022/>

/ The 24th International AIDS Conference, 29 jul-2 aug, 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: / /

