

# Doença dos Legionários em destaque: 1 ano, 26 casos

/084

---

/061 Rede de referência hospitalar de infeciologia

---

/063 Prevalência de Síndrome Metabólica em doentes VIH sob terapêutica antirretroviral

---

/072 Himenolepíose – uma parasitose pouco conhecida

---

/075 Peste bubónica, gripe pneumónica, varíola, tifo epidémico e malária: surtos epidémicos ocorridos em Portugal na primeira metade do século XX – I Parte

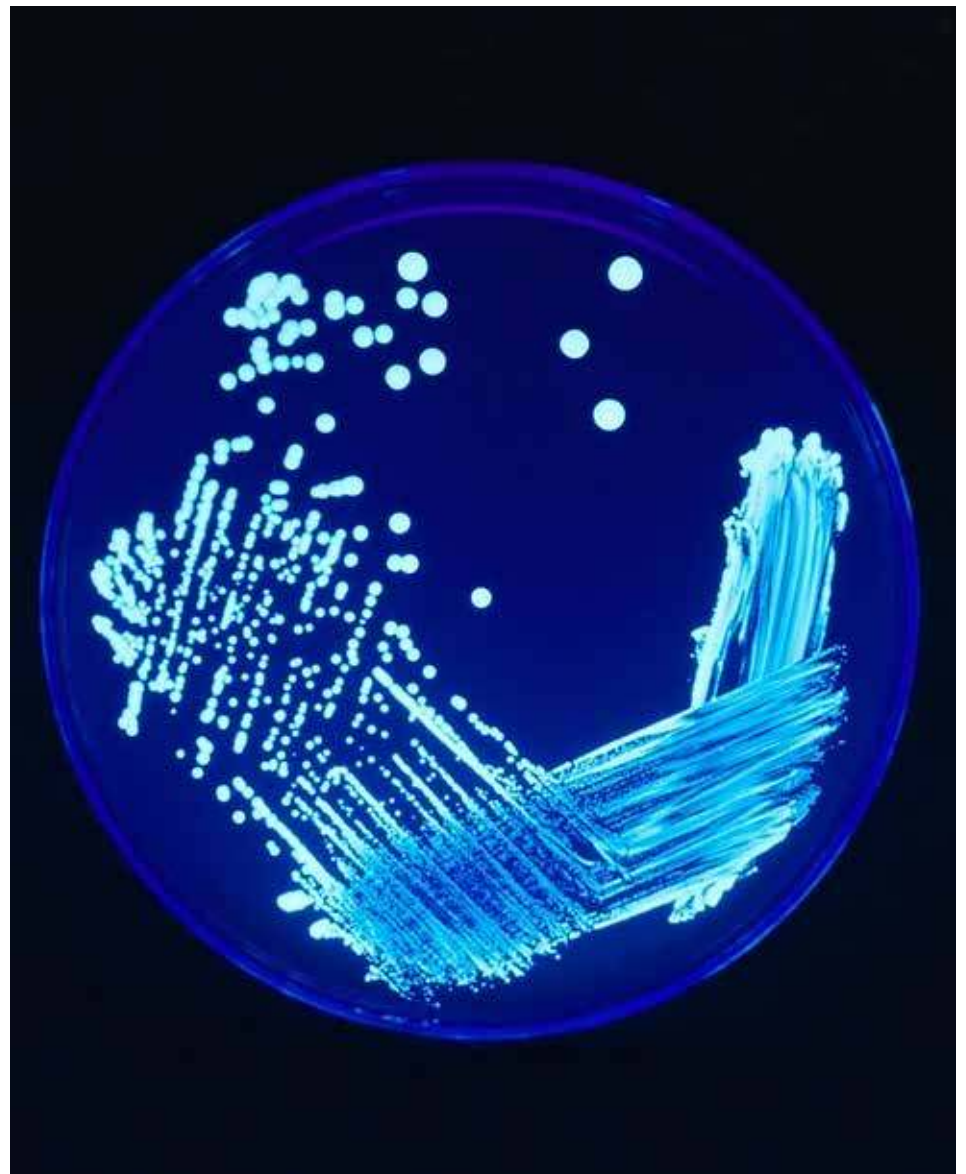
---

/091 A importância do macrófago na patofisiologia e no tratamento da sepsis

---

/101 *Streptococcus suis*: Um agente de meningite na Europa

---





## Advancing Therapeutics, Improving Lives.

Há mais de 25 anos que a Gilead, investiga e desenvolve medicamentos inovadores em áreas de importante necessidade médica como a Infecção pelo VIH/SIDA, Hepatites Virais Crónicas, Infecções Fúngicas Sistémicas, Doenças Respiratórias e Cardiovasculares e, mais recentemente, na área da Hemato-Oncologia.

Trabalhamos diariamente para melhorar a esperança e a qualidade de vida dos doentes afetados por estas patologias.

Em todas as nossas atividades, privilegiamos a responsabilidade social, desenvolvemos e apoiamos projetos de investigação, programas educativos e fóruns de discussão centrados na prevenção, na educação para a saúde, no diagnóstico, no tratamento e nas políticas de saúde.

Na Gilead, acreditamos que os medicamentos que desenvolvemos devem estar ao alcance de todas as pessoas que deles necessitam.



Gilead Sciences, Lda.

Atrium Saldanha, Praça Duque de Saldanha n.º 1 - 8.º A e B, 1050-094 Lisboa - Portugal  
Tel. 21 792 87 90 | Fax. 21 792 87 99 | N.º de contribuinte: 503 604 704

Informação médica através de N.º Verde (800 207 489)

departamento.medico@gilead.com.

Os acontecimentos adversos deverão ser notificados e comunicados à Gilead Sciences, Lda. por telefone, fax ou para [portugal.safety@gilead.com](mailto:portugal.safety@gilead.com)

Data de preparação: janeiro 2016 | 000/PT/14-10/IN/1768

### Ficha Técnica

#### / Propriedade, Edição e Publicidade

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

#### / Diretor

Prof. Doutor António Meliço-Silvestre

#### / Paginação

Glauco Magalhães

#### / Revisão

Dra. Ângela Barroqueiro

#### / Impressão

Papelmunde

#### / Créditos fotográficos

-

#### / Depósito legal

246017/06

#### / ISSN 0870-1571

/ ISSN 2183-671X (edição digital)

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

*Reservados todos os direitos, de acordo com a lei. Copyright SPDI.*

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

Indexada no Índice das Revistas Médicas Portuguesas.

### Corpos Sociais da SPDIMC

#### / Direção

Presidente – Prof.ª Dra. M. Helena Ramos  
Vice-Presidente – Prof. Doutor Henrique Lecour  
Secretário – Prof. Doutor António Sarmento  
Tesoureiro – Prof.ª Doutora Cidália Pina Vaz  
Vogal – Dr. António Ludgero Vasconcelos

#### / Assembleia-Geral

Presidente – Dra. Célia Oliveira  
Vice-Presidente – Dra. Graça Ribeiro  
Secretário – Dr. Nuno Marques

#### / Conselho Fiscal

Presidente – Prof.ª Doutora Maria Teresa Marques  
Vice-Presidente – Dra. Ana Cláudia Miranda  
Vogal – Dra. Cristina Toscano

### Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

#### / Diretor

Prof. Doutor António Meliço-Silvestre  
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra;  
Prof. Catedrático Jubilado

#### / Diretor Honorário

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

#### / Editor

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

#### / Conselho Científico

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

Prof.ª Doutora Cidália Pina Vaz  
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto;  
Centro Hospitalar de S. João

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

Prof. Doutor Fernando Maltez  
Centro Hospitalar 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)

Prof.ª Dra. Helena Ramos  
Centro Hospitalar do Porto; Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Prof. Doutor Henrique Lecour

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto;  
Prof. Catedrático Jubilado

Dr. Joaquim Oliveira

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Prof. Dr. Kamal Mansinho

Centro Hospitalar Lisboa Ocidental

Prof.ª Doutora Lurdes Santos

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

Prof. Doutor Rui Sarmento e Castro

Faculdade de Medicina da Universidade do Minho;  
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 A. Torres Pereira (Lisboa)

Prof. Doutor Armando Porto (Coimbra)

Dr. Carlos Araújo (Lisboa)

Prof. Doutor David Morais (Évora)

Prof. Doutor Melo Cristino (Lisboa)

Dr. Jorge Nóbrega Araújo (Funchal)

Dr. José Poças (Setúbal)

Dr. José Neves (Lisboa)

Dra. Leonor Carvalho (Lisboa)

Dr. Nogueira de Lemos (Coimbra)

Dra. Maria João Águas (Almada)

Prof. Doutor Mota Miranda (Porto)

Dr. Pita Groz Dias (Lisboa)

Dr. Rui Proença (Lisboa)

#### / Comissão de Honra Internacional

Prof. Dr. Evelio Perea (Espanha)

Prof. Dr. J. Pedreira Andrade (Espanha)

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

Prof. Dr. José Prieto (Espanha)

Prof. Dr. Juan Gestal Otero (Espanha)

Prof. Dr. Juan González-Lahoz (Espanha)

Prof. Dr. Juan Picazo (Espanha)

Prof. Dr. Luis Enrique Morano Amado (Espanha)

Prof. Dr. Roberto Focaccia (Brasil)

Prof. Dr. Rogério Pedro (Brasil)

Prof. Dr. Sérgio Cimerman (Brasil)

Prof. Dr. Vicent Soriano (Espanha)

**02/RPDI**

Maio &gt; Agosto 2016 / Vol. 12 &gt; N.º 2

**EDITORIAL / EDITORIAL****061** Rede de referência hospitalar de infecção

/ Dr. Fernando Maltez

**ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL ARTICLE****063** Prevalência de Síndrome Metabólica em doentes VIH sob terapêutica antirretroviral

/ C. Rodrigues

**072** Himenolepíose – uma parasitose pouco conhecida

/ Rosiléia Marinho de Quadros / Rafael de Lima Miguel / Mayara Germiniani Simão / Daniela de Souza Becker

**ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE****075** Peste bubónica, gripe pneumónica, varíola, tifo epidémico e malária: surtos epidémicos ocorridos em Portugal na primeira metade do século XX - I Parte

/ J. A. David de Morais

**084** Doença dos Legionários em destaque: 1 ano, 26 casos

/ M. A. Galego, C. O. Paulo / S. Jordão / M. J. Gonçalves / T. Leão / J. Baptista / I. Neves / J. Ferreira

**091** A importância do macrófago na patofisiologia e no tratamento da sepsis

/ P. Machado

**CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE****101** *Streptococcus suis*: Um agente de meningite na Europa

/ S. Martins / C. Quinaz / C. Gonçalves / S. Esteves / A. L. Sousa / I. Moreira / S. Xará / O. Vasconcelos / R. Sarmiento-Castro

**105** Agenda / Notebook**106** Checklist

EDITORIAL / EDITORIAL



**/ Dr. Fernando Maltez**

Presidente do Colégio de Especialidade de Doenças Infecciosas da Ordem dos Médicos e Responsável pela Rede de Referência Hospitalar de Infeciologia

## Rede de referência hospitalar de infeciologia

A última Rede de Referência Hospitalar (RRH) de Infeciologia, data de 2001 e nunca foi posta em prática, por isso, o atual Governo Constitucional, no seu programa para a saúde, entendeu que seria prioritário investir nesta e em outras Redes Hospitalares, que contribuam para melhorar a organização entre as diferentes Instituições garantindo aos cidadãos equidade de cuidados. A RRH de Infeciologia terá que estar concluída até ao final do corrente ano e deve definir as acessibilidades, a capacidade instalada, os recursos humanos e o nível de especialização dos Serviços, facultando aos cidadãos a liberdade de escolherem as unidades onde querem ser assistidos, com respeito pelas regras de referênciação. Ela deve ser desenhada de forma a garantir para cada situação clínica, e em tempo oportuno, a prestação de cuidados de saúde de qualidade, com diferenciação profissional e tecnológica, adequados às necessidades dos doentes no local de atendimento. Deverá ser eficiente, hierarquizada por níveis de oferta de assistência hospitalar no diagnóstico e na terapêutica, mas, também, de colaboração multidisciplinar, de formação, de investigação e de excelência, que articule os diferentes hospitais do SNS com os cuidados primários e de saúde pública, em todo o território nacional, ajustada à lógica demográfica de região e distrito, às especificidades regionais, à prevalência das doenças e com centros de referência.

A RRH de Infeciologia deverá eliminar duplicações de meios humanos e técnicos, permitir a orientação correta dos doentes para o Centro indicado, melhorar a qualidade e a eficácia clínica e contribuir para diminuir os tempos de espera, eventualmente, com necessidade de remodelação ou construção de novas instalações, de aquisição de equipamento ou de redes informáticas.

Sem prejuízo da liberdade de escolha, a oferta dos cuidados em doenças Infecciosas, deve estar o mais possível ajustada às diferenças regionais das necessidades das populações. A distribuição dos médicos infeciologistas no país é assimétrica e verifica-se que há carências em determinados Serviços e Regiões de Saúde, pelo que deverá existir um Serviço de Doenças Infecciosas em todos os hospitais centrais e em alguns hospitais distritais, cuja população abrangida e casuística o justifiquem. Dado o seu carácter transversal, a especialidade de doenças Infecciosas deverá existir, também, em todos os Institutos Portugueses de Oncologia, onde, como se sabe, são tratados doentes transplantados, neutropénicos e imunodeprimidos. Por seu lado, as doenças raras e emergentes deverão concentrar-se em hospitais de referência.

Todos os serviços de doenças infecciosas ou unidades de doenças infecciosas formadas, ou que se venham a formar, deverão ser chefiados por especialistas de doenças infecciosas, que aprofundem a parceria com a especialidade de saúde pública, de forma a controlar melhor as epidemias, que sejam capazes de colaborar com comissões de

controlo da infeção, comissões de farmácia e terapêutica e com a saúde ocupacional, que apoiem a transplantação e todos os que usem terapêuticas biológicas e que tenham a iniciativa de adotar sistemas de vigilância e de preparação para situações de catástrofe e de bioterrorismo. O infeciologista deve assegurar a urgência interna, o apoio à urgência externa e a consultadoria a outros serviços durante 24 horas. A função docente e a investigação implicam, de igual modo, especialistas em número suficiente nos diferentes Serviços de Doenças Infecciosas. Os infeciologistas colocados em hospitais, que não requeiram Serviços de Doenças infecciosas, deverão ser em número mínimo de três.

Numa avaliação muito preliminar da situação nacional, parece-nos, que a procura de cuidados no norte do país justifica a abertura de um Serviço de Doenças Infecciosas no Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro e, a colocação de especialistas ou a criação de Serviço de Doenças Infecciosas no Hospital de Braga e no Centro Hospitalar Tâmega e Sousa. Estas duas medidas seriam de grande utilidade, melhorando o acesso e os cuidados no interior da região Norte. Também, nesta Região, seria importante, aumentar o número de infeciologistas ou mesmo criar um Serviço de Doenças Infecciosas no Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia, passando a cidade a dispor da especialidade em ambas as margens do rio, o que seria de particular utilidade em eventual situação de catástrofe. Na Região de Saúde do Centro defende-se a criação de um Serviço de Doenças Infecciosas no Centro Hospitalar de Leiria e, um reforço de especialistas no Centro Hospitalar da Cova da Beira e no Centro Hospitalar Tondela-Viseu. Nas Regiões de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo e do Algarve, defende-se a existência da especialidade no Hospital de Vila Franca de Xira e de mais especialistas no Centro Hospitalar do Oeste, Centro Hospitalar Barreiro/Montijo e no Centro Hospitalar do Algarve. Na Região de Saúde do Alentejo é prioritária a criação de um Serviço de Doenças Infecciosas no Hospital do Espírito Santo-Évora e um reforço de especialistas na Unidade de Saúde do Norte Alentejano.

As alterações climáticas, a degradação ambiental, o aumento da esperança de vida e o envelhecimento populacional, a maior mobilização das populações, a eclosão de conflitos bélicos e o aumento de refugiados e da migração, o aumento do número de infeções associadas aos cuidados de saúde, da resistência acrescida aos antibióticos e da população imunodeprimida, o aparecimento de novos agentes e de novas doenças (doenças emergentes) e o recrudescimento de antigas (doenças reemergentes), perspetivam uma importância crescente para as doenças infecciosas. Quer quando ocorrem de forma esporádica, quer em surtos (*clusters*), é fundamental, não só o diagnóstico e acompanhamento das doenças infecciosas, mas, também, a identificação dos contactos e a investigação da fonte, de forma a aplicarem-se as medidas de prevenção. A patologia infecciosa ultrapassa o hospital e o domicílio, dada a sua contagiosidade e possível repercussão na população, havendo a necessidade de uma RRH de Infeciologia coerente, eficaz, adaptada à realidade atual e preparada para o futuro.

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

# Prevalência de Síndrome Metabólica em doentes VIH sob terapêutica antirretroviral

# Prevalence of Metabolic Syndrome in HIV patients under highly active antiretroviral therapy

/ C. Rodrigues<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Medicina 1.4 - Hospital de São José  
Rua José António Serrano 1150-199 Lisboa,  
Portugal;

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por  
qualquer entidade

Correspondência:

Catarina de Almeida Rodrigues  
Rua da Boavista, nº 164, 3.º drt  
1200-070 Lisboa, Portugal  
telefone: 00351917071100  
email: [cat.apf.rodrigues@gmail.com](mailto:cat.apf.rodrigues@gmail.com)

Artigo recebido em  
10/02/2016

Artigo aceite para publicação em  
31/03/2016

/ **Resumo**

**Introdução:** O tratamento com terapêutica antirretroviral (TARV) reduziu a morbidade e mortalidade associadas ao VIH. Com o aumento da esperança de vida, aumentou também a prevalência de obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes mellitus, fatores de risco cardiovascular que constituem a síndrome metabólica (SM). O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência do SM em pacientes VIH+ sob TARV.

**Métodos:** estudo transversal descritivo, entre julho e dezembro de 2014, incluindo 240 pacientes sob TARV  $\geq$  6 meses. SM foi definido de acordo com o National Cholesterol Education Program (NCEP 2001), a American Heart Association (AHA 2005) e a International Diabetes Federation (IDF 2006).

**Resultados:** De acordo com a definição da IDF, a prevalência de obesidade central foi 45.8%, hipertensão arterial 24.6%, hipertrigliceridemia 37.5%, baixo HDL 39.2% e intolerância à glicose 14.2%. A prevalência da SM de acordo com o NCEP, a AHA e a IDF foi 24.6%, 26.2% e 28.8%, respetivamente. Parece haver aumento da incidência com a idade, sexo feminino, baixo nível de instrução e tempo de TARV, particularmente com inibidores da protease.

**Conclusão:** O envelhecimento da população VIH+ e uso a longo prazo de TARV está a conduzir a uma maior prevalência de SM nesta população obrigando a uma maior reflexão na escolha de medicamentos antirretrovirais.

**Palavras-chave:** VIH; síndrome metabólica; risco cardiovascular

## / Abstract

**Introduction:** Treatment with antiretroviral therapy (ART) has reduced the morbidity and mortality associated with HIV. As the average life expectancy increases, obesity prevalence, hypertension, dyslipidemia and diabetes mellitus, which constitute cardiovascular risk factors for metabolic syndrome (MS) have also increased. The aim of this study was to evaluate the prevalence of metabolic syndrome in HIV patients under ART.

**Methods:** A descriptive cross-sectional study between July and December 2014, including 240 patients on ART  $\geq$  6 months. MS was defined according to the National Cholesterol Education Program (NCEP 2001), American Heart Association (AHA 2005) and International Diabetes Federation (IDF 2006).

**Results:** According to the IDF definition, the prevalence of central obesity was 45.8%, hypertension 24.6%, hypertriglyceridemia 37.5%, low HDL 39.2% and glucose intolerance 14.2%. The prevalence of MS according to the NCEP, AHA and IDF was 24.6%, 26.2% and 28.8%, respectively. There seems to be an increase in the incidence of MS with age, female gender, low level of education and time of ART, particularly with protease inhibitors.

**Conclusion:** Aging of the HIV patients and long-term use of ART is leading to a higher prevalence of MS in this population forcing further consideration in the selection of antiretroviral drugs.

**Key-words:** HIV; metabolic syndrome; cardiovascular risk

## / Introduction

The introduction and widespread use of highly active antiretroviral therapy (HAART) has led to a substantial decline in the events related to immunodeficiency and mortality in HIV-infected individuals [1-3]. As a result, the average life expectancy has increased, leading to exposure to aging effects and environmental risk factors known to have an important impact in general population on the occurrence of obesity, diabetes mellitus (DM) and cardiovascular disease (CVD) [4-5].

Metabolic Syndrome (MS) includes a combination of risk factors that lead to CVD as the primary clinical outcome, such as obesity (especially central), changes in glucose metabolism (type II diabetes, impaired glucose tolerance or impaired fasting glycaemia), high blood pressure (HBP), hypertriglyceridemia and low HDL-c. The prevalence varies according to age, gender, ethnicity, and the definition used [6].

Within the general United States population, MS was estimated at 34.2% and this number has grown steadily over time [7]. In Europe the values are lower, with a recent British study in a cohort of middle-aged men to report prevalence of MS in 26% [8]. Finally, in Portugal, the first study on the prevalence of MS and its implications in cardiovascular risk - VALSIM Study [9] - showed that in adult users of primary health care the prevalence is high, reaching 27.5%. The increasing prevalence of MS is related to

unbalanced food intake, physical inactivity and obesity, which peaked in the developed world.

There are various definitions of MS, which all share the same components but which differ with regards to critical values for each component [10] - Table I.

In the new era of HAART, HIV patients are now exposed to changes in lipid metabolism leading to hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia and other metabolic disorders, such as insulin resistance, hyperglycemia and redistribution of body fat with several studies showing high prevalence of MS in this population, with rates ranging from 11.4% to 43.2%, making HIV infection a high cardiovascular risk marker [14-18].

Since the description of lipodystrophy associated to therapy with protease inhibitors (PI) mainly the drug combination saquinavir/ritonavir [19], several other metabolic disorders have been studied in HIV individuals. The main alterations were dyslipidemia, insulin resistance and lipodystrophy, factors that are included in the MS criteria, generating a growing concern that the metabolic complications associated with HIV and HAART can lead to an increased risk of cardiovascular events. These metabolic changes may explain, at least partially, the fact that cardiovascular disease is now as important cause of morbidity/mortality in the HIV population as in the general population.

TABLE I - METABOLIC SYNDROME DEFINITIONS

DEFINITION	NCEP/ATP III (2001)[11]	AHA-NHLBI (2005) [12]	IDF (2006) [13]
Mandatory criteria	None	None	Waist circumference# with ethnicity-specific values
Additional criteria	At least three of the following:	At least three of the following:	At least two of the following:
Central obesity	Waist circumference $\geq$ 102cm (male), $\geq$ 88cm (female)	Waist circumference $\geq$ 102cm (male), $\geq$ 88cm (female)	See mandatory criteria
Dyslipidemia	TG $\geq$ 150mg/dl OR HDL-C $<$ 40mg/dL (male), $<$ 50mg/dL (female)	TG $\geq$ 150mg/dl OR HDL-C $<$ 40mg/dL (male), $<$ 50mg/dL (female) OR treatment for this lipid abnormalities	TG $\geq$ 150mg/dl OR HDL-C $<$ 40mg/dL (male), $<$ 50mg/dL (female) OR treatment for this lipid abnormalities
Blood pressure	$\geq$ 130/85mmHg	$\geq$ 130/85mmHg OR treatment of previously diagnosed hypertension	Systolic BP $>$ 130mmHg OR diastolic BP $>$ 85mmHg, OR treatment of previously diagnosed hypertension
Glucose metabolism	Fasting plasma glucose $\geq$ 110mg/dl	Fasting plasma glucose $\geq$ 100mg/dL OR treatment of previously diagnosed DM	Fasting plasma glucose $\geq$ 100mg/dL OR treatment of previously diagnosed DM

# If BMI  $>$  30kg/m<sup>2</sup>, central obesity can be assumed and waist does not need to be measured [in Europe, central obesity defined by waist circumference  $\geq$  94cm (male),  $\geq$  80cm (female)]. BP: Blood Pressure; TG: triglyceride; DM: Diabetes mellitus

## / General objective

This study aims to determine the prevalence of MS in HIV-infected patients under highly active antiretroviral therapy (HAART), followed in our outpatient clinic.

## / Methodology

Study design: cross-sectional study over a period of 6 months from July to December 2014.

Participants: HIV-infected patients managed at our outpatient clinic in Hospital de São José, Centro Hospitalar Lisboa Central, EPE - Lisboa

Inclusion criteria:

- HIV-1 or HIV-2 infection;
- age  $\geq$  18 years old;
- on combined antiretroviral therapy (HAART) for  $\geq$  6 months
- written given consent.

Exclusion criteria:

- withdrawal of HAART or duration of therapy inferior to 6 months

Sample dimension: During the considered time period there were 1014 appointments corresponding to 690 patients and of these 240 met the inclusion criteria.

Data collected:

- Anthropometric data: age, gender, weight, height, waist circumference and body mass index (BMI).
- Clinical data: immunological (TCD4+ cell) status at time of HAART initiation, current viral load and TCD4+ count and time in months of HAART. We assessed personal and family history of hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, stroke or ischemic heart disease; smoking and drinking habits.
- Lab data: levels of fasting glucose in blood (and HbA1c, when appropriate), triglycerides, total cholesterol, LDL and HDL.

Definitions:

- Patients with BP values  $\geq$  135/85mmHg or under antihypertensive therapy were considered hypertensive. The stages of arterial hypertension were defined using the European Society of Cardiology (ESC) Guidelines published in 2013 (<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/34/28/2159.full.pdf>).
- Patients with fasting glucose  $\geq$  126mg/dl (2 measurements within 6 months), HbA1c  $\geq$  6% or under oral antidiabetic were considered diabetic.
- Hypertriglyceridemia was defined as triglycerides  $\geq$  150mg/dl, hypercholesterolemia as total cholesterol  $\geq$  200mg/dl or LDL  $\geq$  100mg/dl and low-HDL as HDL  $<$  40mg/dl (women) or  $<$  50mg/dl (men).

- Metabolic syndrome (SM) was determined according to the definitions of the National Cholesterol Education Program/ Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP-III 2001), the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI 2005) and the International Diabetes Federation (IDF 2006).
- HIV infection was defined using the CDC Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection, 2014 (<http://www.cdc.gov/hiv/statistics/recommendations/terms.html>).

Student's t test and chi-square test were performed to assess differences between groups (numerical and categorical variables, respectively), using Excel 2010. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

## / Results

A total of 240 patients were included in this study, of which 166 (69.2%) were male and 74 (30.8%) were female. The average age was 47.4 years old. Approximately half of the patients (n=119; 49.6%) were smokers and 57 (23.8%) had a history of chronic alcohol consumption. About one third of the patients (n=75; 31.2%) only had primary school education and only 45 patients (18.8%) had been to college.

The majority of the patients (n=233; 97.1%) were infected with HIV-1, 6 patients (2.5%) were infected with HIV-2 and 1 patient (0.4%) was infected with both HIV 1+2. More than half of the patients (n=146; 60.8%) were asymptomatic at the time of the diagnosis (Stage A of the CDC HIV Classification, 2014) but with 44 patients (30.1%) showing severe immunodeficiency with TCD4+ count <200cells/mm<sup>3</sup>. In contrast, and as expected, of the 80 patients who presented with symptoms suggestive of AIDS (Stage C), 62 (77.5%) showed TCD4+ counts in that order (<200cells/mm<sup>3</sup>). The average TCD4+ count at the beginning of HAART was 223.4 cells/mm<sup>3</sup>.

In 199 patients (82.9%) the infection was acquired through sexual intercourse, primarily heterosexual route – 130 patients (54.2%), followed by homosexual intercourse – 69 patients (28.8%). Transmission of the virus by sharing needles associated with intravenous drug use was the third highest cause of infection – 31 patients (12.9%), and in a minority of the cases, other routes of transmission such as vertical transmission or blood transfusions were reported as being the cause of infection.

When family history of cardiovascular disease was considered regarding 1<sup>st</sup> degree relatives, 87 patients (36.2%) reported a family history of high blood pressure, 60 patients (25.0%) reported a family history of type II diabetes, 50 patients (20.8%) reported a family history of previous stroke and 41 patients (17.1%) reported a family history of ischemic heart disease.

Of the 240 patients included in the study, 59 (24.6%) were hypertensive – 34 (57.6%) with blood pressure levels classified as

"Normal High" (systolic blood pressure (SBP) >130-139mmHg and/or diastolic blood pressure (DBP) >85-89mmHg), 24 patients (40.7%) "Stage 1 Hypertension" (SBP >140-159mmHg and/or DBP >90-99mmHg) and 1 patient (1.7%) "Stage 2 Hypertension" (SBP >160mmHg and/or DBP >100mmHg).

Of these 59 hypertensive patients, 45 were treated with antihypertensive drugs:

- angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEIs) – 25 patients (55.6% of patients on antihypertensive therapy);
- calcium channel blockers (CCBs) – 19 patients (42.2%);
- diuretics – 9 patients (20.0%);
- angiotensin receptor blockers (ARBs) – 7 patients (15.6%);
- beta-blockers – 3 patients (6.7%);
- alpha-blockers, vasodilators and anti-angina drugs, each one with 1 patient.

More than half of this patients (n=27; 60.0%) were treated with just 1 antihypertension drug, 15 patients (33.3%) were on a combination of 2 drugs and 3 patients (6.7%) were on a combination of 3 drugs.

Lipid profile was evaluated according to mean values of total cholesterol (TC), LDL-C, HDL-C, triglycerides (TG): TC 186.5 mg/dl, LDL 125.9 mg/dl, HDL 47.4 mg/dL and TG 140.7 mg/dl. About one third of our patients (n=78; 32.5%) were on lipid-lowering therapy – 71 patients (29.6%) were doing statins, 13 patients (5.4%) were on fibrates, and ezetimib was being used by 2 patients (0.8%).

The diagnosis of type II diabetes was established in 23 patients (9.6%). Of these, 20 patients (87.0%) were on medication: 3 patients (15.0%) were doing insulin therapy and the other 17 patients (85.0%) were given oral antidiabetic drugs – biguanides (metformin) in 13 patients, DPP4 inhibitors (sitagliptin and vildagliptin) in 7 patients, sulfonylureas (glibenclamide and gliclazide) in 5 patients and acarbose and pioglitazones each in 1 patient.

With regards to the biometric characteristics we obtained an average body weight of 71.6Kg, average height of 1.71m and average body mass index of 26.1Kg/m<sup>2</sup> (112 patients had BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> and of these, 31 patients had BMI ≥ 30kg/m<sup>2</sup>) with average abdominal perimeter of 90cm.

The component conditions of MS (as per the IDF 2006 definition) in the 240 HIV-infected patients evaluated are displayed in Table II.

As explained in the methodology, patients on HAART for ≥ 6 months which were compliant and adherent to therapy and under clinical surveillance were included in this study (minimum 6, maximum 228 months; mean 86.4 months). With regards to the immunological status, patients had mean TCD4+ count of 609.4 cells/mm<sup>3</sup> (minimum 93, maximum 1979 cells/mm<sup>3</sup>) and most of them had undetectable HIV viral load (n=220; 91.7%). HAART distribution is showed in Table III.

**TABLE II - COMPONENT CONDITIONS OF THE MS OF THE 240 HIV-INFECTED PATIENTS**

VARIABLES	VALUES N (%)
Waist circumference	
≥94cm in men	56 (23.3% total; 33.7% of men)
≥80cm in women	55 (22.9% total; 74.3% of women)
Blood pressure	
≥130/85mmHg	59 (24.6%)
HDL cholesterol	
<40mg/dl in men	63 (26.2% total; 38% of men)
<50mg/dl in women	31 (12.9% total; 41.9% of women)
Triglycerides	
≥150mg/dl	90 (37.5%)
Glucose	
≥110mg/dl	34 (14.2%)

Regarding HAART, 74 patients (30.8%) had regimens based on Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs), with the most used fixed dose combination being EFV/TDF/FTC (n=68; 28.3%), followed by RPV/TDF/FTC, also in a fixed dose combination, in 5 patients (2.1%); and EFV + ABC/3TC in 1 patient (0.4%). Around half of the patients (n=111; 46.3%) had regimens based on Protease Inhibitors (PI's) with the most prescribed combination being DRV/r + TDF/FTC in 54 patients (22.4%), followed by ATV/r + TDF/FTC in 33 patients (13.8%), DRV/r + ABC/3TC in 17 patients (7.1%) and ATV/r + ABC/3TC in 7 patients (2.9%). Of the 240 patients included in the study, only 3 (1.2%) were treated with a regimen based on Integrase Inhibitors (II), in this case raltegravir and only 1 patient (0.4%) was treated with CCR5 Receptor Antagonist (maraviroc). A considerable amount of patients (n=52; 21.7%) were on alternative regimens, usually because of side effects, resistance mutations or pharmacological interactions.

The prevalence of MS in this study according to NCEP criteria/ ATP-III 2001, AHA/NHLBI 2005 and IDF 2006 was 24.6% (n=59), 26.2% (n=63) and 28.8% (n=69) respectively. The agreement between the different definitions was moderate and only 21.7% (n=52) of the individuals diagnosed by any of the definitions simultaneously met the criteria of all the others.

Amongst the 163 patients that did not have MS according to any of the previously mentioned definitions, 49 did not have any criterion, 62 had only one and 52 had two criteria. There were 25 patients who had MS according to the IDF 2006 definition but not according to the other two definitions. Of the 52 patients that met all MS definitions, only 3 met the five criteria. The demographic details of the patients with and without MS are shown in Table IV.

**TABLE III – HAART DISTRIBUTION**

(based on EACS 7.1 guidelines <http://www.eacsociety.org/files/guidelines-7.1-english.pdf>)

NNRTI's based regimens – n = 74	
EFV/TDF/FTC (co-formulated)	68 (28.3%)
RPV/TDF/FTC (co-formulated)	5 (2.1%)
EFV + ABC/3TC	1 (0.4%)
II's based regimens – n = 3	
RAL + TDF/FTC	3 (1.2%)
PI's based regimens – n = 111	
DRV/r + TDF/FTC	54 (22.5%)
ATV/r + TDF/FTC	33 (13.8%)
DRV/r + ABC/3TC	17 (7.1%)
ATV/r + ABC/3TC	7 (2.9%)
Others – n = 52	
NVP+TDF/FTC	9 (3.8%)
NVP+ABC/3TC	4 (1.7%)
EFV+ABC+TDF	1 (0.4%)
EFV+ZDV/3TC	1 (0.4%)
LPV/r + TDF/FTC	8 (3.3%)
DRV/r + ABC + TDF	3 (1.2%)
LPV/r + ABC/3TC	3 (1.2%)
ATV/r + ABC/3TC + TDF	3 (1.2%)
DRV/r + ABC/3TC + TDF	3 (1.2%)
FPV/r + TDF/FTC	2 (0.8%)
DRV/r + ddi + TDF	1 (0.4%)
DRV/r + TDF + ETV	1 (0.4%)
ATV/r + ABC + TDF	1 (0.4%)
ATV/r + ddi + FTC	1 (0.4%)
ATV/r + TDF + ZDV/3TC	1 (0.4%)
LPV/r + ABC/3TC + TDF	1 (0.4%)
LPV/r + ZDV/3TC	1 (0.4%)
RAL + LPV/r	3 (1.2%)
RAL + DRV/r	2 (0.8%)
RAL + DRV/r + TDF	1 (0.4%)
RAL + ETV	1 (0.4%)
MVC + TDF/FTC + DRV/r	1 (0.4%)

**LEGENDA:** 3TC lamivudine; ABC abacavir; ATV/r ritonavir-boosted atazanavir; ddi didanosine; DRV/r ritonavir-boosted darunavir; EFV efavirenz; ETV etravirine; FTC emtricitabine; FPV/r ritonavir-boosted fosamprenavir; II integrase inhibitor; LPV/r ritonavir-boosted lopinavir; MVC maraviroc; NVP nevirapine; NRTI nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI protease inhibitor; RAL raltegravir; RPV rilpivirine; TDF tenofovir disoproxil; DV zidovudina

## / Discussion

Using the three definitions, we obtained MS prevalence rates between 24.6% and 28.8%, which closely overlap the values found in VALSIM Study for the uninfected Portuguese population [9].

As found in other studies, analysis of the 52 patients diagnosed with MS according to all three definitions showed that prevalence of MS appears to increase with age [7.7% <35 years old (yo);

TABLE IV - DEMOGRAPHIC DETAILS OF THE PATIENTS WITH AND WITHOUT METABOLIC SYNDROME (SM)

CHARACTERISTIC	MS (BY THE THREE DEFINITIONS)	NO MS	P-VALUE
n (%)	52 (21.7%)	188 (78.3%)	-
Male (n/%)	30/57.7%	136/72.3%	0.021
Female (n/%)	22/42.3%	52/27.7%	
Age (years; mean)	55.9	45.1	<0.0001
Level of education (n/%)			
- ≤4 <sup>o</sup> grade	54/40.4%	21/28.7%	<0.0001
- ≤7 <sup>o</sup> grade	20/15.4%	8/10.6%	0.003
- ≤9 <sup>o</sup> grade	37/11.5%	6/19.7%	0.171
- ≤12 <sup>o</sup> grade	40/17.3%	9/21.3%	0.558
- Graduate	37/15.4%	8/19.7%	0.452
Smoking (n/%)	16/30.8%	103/54.8%	0.002
Alcoholism (n/%)	11/21.1%	46/24.5%	0.310
Family history (n/%)			
- High blood pressure	19/36.5%	68/36.2%	0.961
- Type II diabetes	12/23.1%	48/25.5%	0.359
- Myocardia infarct	12/23.1%	29/15.4%	0.196
- Stroke	14/26.9%	36/19.1%	0.223
High blood pressure (n/%)	34/65.4%	25/13.3%	<0.0001
Type II diabetes (n/%)	16/30.8%	7/3.7%	<0.0001
BMI (Kg/m <sup>2</sup> ; mean)	30.7	24.1	0.026
Waist (cm; mean)	101.0	86.9	<0.0001
Total cholesterol (mg/dl; mean)	193.1	184.7	0.179
HDL (mg/dl ; mean)	41.7	49.1	0.042
LDL (mg/dl; mean)	132.0	124.2	0.037
TG (mg/dl; mean)	200.0	124.3	0.003
Nadir CD4+ (cells/mm <sup>3</sup> ; mean)	212.8	226.3	0.297
Current drug therapies (n/%)			
- NRTI	49/94.2%	185/98.4%	0.088
- NNRTI	11/21.1%	79/42.0%	0.005
- PI	41/78.8%	106/56.4%	0.003
- II	5/9.6%	5/2.7%	0.026
- CCR5 antagonist	1/1.9%	-	-
Current CD4+ (cells/mm <sup>3</sup> ; mean)	592	614.2	0.309
Undetectable HIV viral load (n/%)	49/94.2%	171/91.0%	0.451
HAART duration (months; mean)	94.7	84.1	0.117

12.8% 35-50 yo; 39.8% >50 yo; p-value <0.0001], as well as with low level of instruction (with MS: 21/41.4%  $\leq$ 4<sup>th</sup> degree; without MS: 54/28.7% - p-value < 0.0001), high BMI (30.7 with MS vs 24.1 without MS - p-value 0.026) and also showed higher expression in females (p-value 0.021) - although women made up for only 30.8 % (n=74) of the general population involved in this study, they were responsible for almost half the cases of MS found - 42.3 % (n=22).

Comparing the route of transmission between the group with MS and the group without it, in the first one we have a higher percentage of infection acquired through heterosexual intercourse (73.1% with MS vs 48.9% without MS) as opposed to other routes of transmission, like homosexual intercourse (15.4% with MS vs 32.5% without MS) or intravenous drug use (7.7% with MS vs 14.4% without MS). These differences can probably be explained because of a higher percentage of women in the group with MS.

When comparing the route of transmission in both groups of men (with MS and without MS) it was found that in the first group (men with MS) heterosexual intercourse was the main cause of infection - 60.0% with MS vs 33.8% without MS, as opposed to the second group (men without MS) where homosexual intercourse was the main cause of HIV infection - 26.6% with MS vs 44.1% without MS. These variances are expected when the average age of men in both groups is so different - 54.9 years old with MS vs 45.4 years old without MS.

Contrary to expectations, smoking and alcohol consumption, known as cardiovascular risk factors particularly due to an increase in high blood pressure and dyslipidemia, were not more prevalent in this group as opposed to the rest of the patients. This could be a result of our multidisciplinary team effort towards increasing awareness on the importance of diet control, tobacco and alcohol consumption.

There seems to be a relationship between the CD4+ nadir and the presence of MS - 212.8 cells/mm<sup>3</sup> (with MS) and 226.3 cells/mm<sup>3</sup> (without MS), as showed by Jericó et al [20] in a cohort of 710 HIV-infected patients, although it was not statistically significant (p-value 0.297).

The average duration of ART in those with MS according to all the definitions was 97.4 months, higher than the average of the population in the study (86.4) but also with a non-significant p-value (0.117). More than ¾ (n=41; 78.8%) of the patients with MS were treated with regimens containing protease inhibitors, as opposed to the group without MS where PI were used only in half of the cases (p-value 0.003) - consistent with the study by Samaras K et al [15] where a significantly higher prevalence of MS in patients under protease inhibitors is reported (p-value 0.004).

About ¼ of the patients (n=52; 21.7%) were on alternative regimens, usually because of side effects, resistance mutations or pharmacological interactions - the concept of polypharmacy is now a reality in HIV patients leading to drug interactions, particularly associated with proton pump inhibitors or lipid lowering drugs, sometimes forcing to HAART changes.

Even though MS amongst HIV patients is a reality known worldwide, as well as the association with protease inhibitors, we still witness high prevalence of regimens containing PI's, not only at Hospital de São José but also in the rest of the country - data from the Portuguese report "Portugal - Infecção VIH, SIDA e Tuberculose em números - 2014" [21] demonstrates that at the end of 2013, almost half of the patients (n=12.634.164; 44.8%) were under therapy with protease inhibitors. Also, and in parallel with the results of our study, this report ratifies the low prevalence of regimens containing integrase inhibitors, with just 5.5% of the Portuguese HIV population under HAART doing Raltegravir, the only II available at the time. No recent data is available.

This could be partially explain by the Portuguese HIV most recent guidelines - "Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH- 2, 2015 Versão 1.0" [22] that consider Raltegravir an alternative only when there are important drug interactions as opposed to, for example, the latest Spanish Gesida Guidelines (2015) [23] where the integrase inhibitors based regimens are preferred compared to the ones containing NNRTI's or PI's.

Also, comparison of the cost of TDF/FTC+RAL and ABC/3TC+RAL in our Hospital (unpublished data) with other regimens containing PI's or NNRTI's suggests it would be more expensive to initiate antiretroviral treatment with II's even though we are just comparing the price of the drug and not the other costs including those incurred while managing adverse effects or the costs of drug-resistance studies. A cost-efficacy analysis should be executed in order to maximize the population's health outcomes in a context of inherently limited resources.

Table V compares the prevalence of the defining criteria of MS, according to the definition by NCEP/ATP III 2001, in our study group and in the VALSIM study. Although most of these percentages are higher in the patients of the VALSIM study, this is probably due to a difference in the average age of the population included: HIV 47.4 years of age Vs non-HIV 58.1 years of age. However, it is evident the dominance of HIV infected patients with respect to changes in the lipid metabolism, associated with natural progression of HIV infection, the HIV virus himself and therapy - the same findings were describe by Bernal E et al in patients with HIV infection from a Mediterranean cohort [14].

**TABLE V - COMPARISON OF MS CRITERIA IN HIV PATIENTS VS NON HIV**

MS CRITERIA	HIV	NON HIV
Glucose intolerance	14.2%	18.5%
Central obesity	27.9%	46.3%
Hypertension	24.6%	56.9%
Low HDL cholesterol	39.2%	25.0%
Hypertriglyceridemia	37.5%	30.7%

The general population there has shown an increase of epidemic proportions in the prevalence of obesity, insulin resistance, hypertension and associated complications. The results of our study suggest that HIV individuals on HAART do not appear to be spared of this epidemic, as shown by the high rates of obesity, hyperglycemia, hypertension and dyslipidemia.

Limitations of the present study are mainly related to the fact that the measurements perhaps were not conducted in a uniform manner including waist circumference and blood pressure and also that other variables should have been taken into consideration such as physical activity, diet, clinical manifestations of lipodystrophy and DEXA (dual energy X-ray absorptiometry) scan results.

### / Conclusion

HAART obvious benefits exceed the potential cardiovascular risk associated to antiretrovirals, but it should be taken into account that general population risk factors now overlap with specific ones in this population like the premature aging associated with HIV infection and adverse long-term effects of antiretrovirals. Quickness on identifying Metabolic Syndrome seems to be a useful tool to recognize HIV patients at higher risk and define therapeutic strategies in order to reduce cardiovascular diseases and diabetes burden in this population.

### / Declaration of interest

The authors declare that there are no conflicts of interest in relation to this article

### / Acknowledgements

Dra. Cleide Barrigoto, Dra. Yohanna Martins, Dra. Inês Simões – data acquisition

Dra. Umbelina Caixas, Dra. Isabel Germano – expert scientific support

Dr. José M. Miró and Dr. Juan Ambrosioni as thesis supervisors

### / Funding

There was no external/internal funding involved.

### / References

- 1 Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, Spoerri A, Furrer H, Battegay H, et al. Decreasing Mortality and Changing Patterns of Causes of Death in the Swiss HIV Cohort. *HIV Med* 2013, 14(4):195-207.
- 2 Grinsztejn B, Luz PM, Pacheco AG, Santos DV, Velasque L, Moreira RI, et al. Changing mortality profile among HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil: Shifting from AIDS to non-AIDS related conditions in the HAART era. *PLoS One* 2013, 8:e59768.
- 3 Krentz HB, Kliewer G, Gill MJ. Changing mortality rates and causes of death for HIV-infected individuals living in Southern Alberta, Canada from 1984 to 2003. *HIV Med* 2005, 6:99-106.
- 4 Tate T, Willig AL, Willig JH, Raper JL, Moneyham L, Kempf MC, et al. HIV infection and obesity: Where did all the wasting go? *Antivir Ther* 2012, 17:1281-1289.
- 5 Blanco F, Román J, Vispo E, Lopez M, Salto A, Abad V, et al. Management of Metabolic Complications and Cardiovascular Risk in HIV-Infected Patients. *AIDS Rev* 2010, 12:231-41.
- 6 Rocha E. Síndrome metabólica: sua existência e utilidade do diagnóstico na prática clínica. *Rev Port Cardiol* 2012; 31(10):537-639.
- 7 Mozumdar A, Liguori G. Persistent increase of prevalence of metabolic syndrome among U.S. adults: NHANES III to NHANES 1999-2006. *Diabetes Care* 2011, 34:216-219.
- 8 Wannamethee SG. The metabolic syndrome and cardiovascular risk in the British Regional Heart Study. *Int J Obes* 2008; 32(Suppl 2):S25-S29.
- 9 Fiuza M, Cortez-Dias N, Martins S. Síndrome metabólica em Portugal: Prevalência e Implicações no Risco cardiovascular - Resultados do Estudo VALSIM. *Rev Port Cardiol* 2008; 27(12): 1495-1529.
- 10 Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic Syndrome: definitions and controversies. *BMC Medicine* 2011; 9:48.
- 11 Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001, 285:2486-2497.
- 12 Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. *Crit Pathw Cardiol* 2005, 4:198-203.
- 13 Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Group IDFETFC: The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005, 366:1059-1062.

- 14 Bernal E, Masia M, Padilla S, Martin-Hidalgo A, Gutierrez F. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome among HIV-infected patients from a Mediterranean cohort. *Med Clin* 2007, 128:172–175.
- 15 Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: Associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and [corrected] hypoadiponectinemia. *Diabetes Care* 2007, 30:113–119.
- 16 Estrada V, Martinez-Larrad MT, Gonzalez-Sanchez JL, De Villar NG, Zabena C, Fernandez C, et al. Lipodystrophy and metabolic syndrome in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy. *Metabolism* 2006, 55:940–945.
- 17 Mondy K, Overton ET, Grubb J, Tong S, Seyfried W, Powderly W, et al. Metabolic syndrome in HIV-infected patients from an urban, Midwestern US outpatient population. *Clin Infect Dis* 2007, 44:726–734.
- 18 Freitas P, Carvalho D, Souto S, Santos A, Xerinda S, Marques R, et al. Impact of Lipodystrophy on the prevalence and components of metabolic syndrome in HIV infected patients. *BMC Infectious Diseases* 2011, 11:246.
- 19 Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998, 12:F51–58.
- 20 Jericó C, Knobel H, Montero M, Ordoñez-Llanos J, Guelar A, Gimeno J, et al. Metabolic Syndrome Among HIV-Infected Patients: Prevalence, characteristics and related factors. *Diabetes Care* 2005, 28:144–149.
- 21 Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA. PORTUGAL: Infeção VIH, SIDA e Tuberculose em números – 2014. Available on <http://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/portugal-infecao-vih-sida-e-tuberculose-em-numeros-2014.aspx>.
- 22 Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA. Recomendações Portuguesas para o tratamento da infecção por VIH-1 e VIH-2 2015 Versão 1.0 Available on <http://pnvihsida.dgs.pt/informacao-tecnica-e-cientifica/111/recomendacoes-nacionais-recomendacoes-portuguesas-para-o-tratamento-da-infecao-por-vih-1-e-vih-2-2015.aspx>.
- 23 Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el SIDA. Documento de Consenso de Gesida/ Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2015). Available on <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-tar.pdf>.

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

# Himenolepíose – uma parasitose pouco conhecida

# *Hymenolepiasis – a poorly recorded parasitosis*

/ Rosiléia Marinho de Quadros<sup>1</sup> / Rafael de  
Lima Miguel<sup>2</sup> / Mayara Germiniani Simão<sup>3</sup>  
/ Daniela de Souza Becker<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bióloga e Médica Veterinária. Dra. em  
Parasitologia. Laboratório de Parasitologia e  
Zoologia – Universidade do Planalto Catarinense  
(UNIPLAC);

<sup>2</sup>Biólogo e Farmacêutico. Especialista em  
Microbiologia. Laboratório de Parasitologia e  
Zoologia – Universidade do Planalto Catarinense  
(UNIPLAC);

<sup>3</sup>Estudantes do Curso de Biomedicina –  
Universidade do Planalto Catarinense (UNIPLAC);

#### Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por  
qualquer entidade

#### Correspondência:

Rosiléia Marinho de Quadros  
Universidade do Planalto Catarinense  
(UNIPLAC). Av. Castelo Branco, 190, Bairro  
Universitário, Lages, Santa Catarina, Brasil.  
Telef: (49)32511022, Fax: (49) 32511051.  
biomedvety@gmail.com

Artigo recebido em  
09/06/2016

Artigo aceite para publicação em  
11/07/2016

#### / Resumo

A ocorrência de *H. diminuta* em humanos é rara, bem como a identificação das manifestações clínicas do parasita. O objetivo deste trabalho é registrar a ocorrência de *H. diminuta*. A pesquisa foi realizada com 33 crianças entre cinco a 16 anos matriculadas no ensino fundamental de uma escola municipal da cidade de Correia Pinto, Santa Catarina, sul do Brasil. As amostras fecais foram coletadas, após a aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade do Planalto Catarinense (UNIPLAC), parecer nº 063-13. As fezes foram processadas pelos métodos de sedimentação espontânea e centrifugo-flutuação no Laboratório de Parasitologia da UNIPLAC. Das amostras analisadas pelo método de sedimentação espontânea em microscopia ótica uma delas, proveniente de uma menina de seis anos de idade estava parasitada com ovos de *H. diminuta*. O ovo foi identificado pela morfologia do ovo e pela micrometria. Relatos das infecções humanas pelo cestóide são escassos na literatura mundial, a sua importância para a saúde pública é pouco conhecida e por isso justifica-se citar a ocorrência deste parasita.

**Palavras-chave:** *Hymenolepis diminuta*, cestóideo, parasitose

#### / Abstract

*H. diminuta* and its clinical manifestations are rarely identified in humans. This study aims to record the incidence of *H. diminuta*. Research was conducted with 22 children of ages 5 to 16, all enrolled in a municipal basic education school (elementary and middle school) in the city of Correia Pinto, Santa Catarina, southern Brazil. After approval of the project by the Committee on Ethics in Human Research of the Planalto Catarinense University (UNIPLAC) ruling nº 063-13,

fecal samples were collected. The feces were processed through spontaneous sedimentation and centrifugation-fluctuation methods at the UNIPLAC Parasitology Laboratory. Of the samples analyzed via spontaneous sedimentation under optic microscopes, one sample derived from a six-year-old girl presented *H. diminuta* eggs. The egg was identified via egg morphology and micrometry. In world literature, accounts of this cestode infecting humans are few and far apart. Its importance to public health is little known, thus increasing the need to cite the occurrence of his parasite.

**Key-words:** *Hymenolepis diminuta*, cestodes, parasitosis

## / Introdução

Os cestódeos são parasitas distribuídos mundialmente que infetam milhares de pessoas e animais a cada ano e causam muitas doenças chamadas negligenciadas. Os estudos da biologia e patologia são muitas vezes difíceis por apresentarem ciclos complexos que infectam uma grande quantidade de hospedeiros vertebrados, entre estes, o homem.<sup>1</sup>

*Hymenolepis diminuta*, também conhecida como ténia do rato é um dos exemplos de parasitas negligenciados ou pouco descritos<sup>2</sup>.

Os roedores, como os ratos, atuam como hospedeiros definitivos para o cestóideo, enquanto os artrópodes, como as pulgas, lepidópteros e coleópteros, estes últimos principalmente tenebrídeos, são hospedeiros intermediários (HI). Os HI abrigam na hemocele a larva cisticercoide.<sup>3,4</sup>

A forma cisticercoide pode permanecer nos insetos até que seja ingerido por um hospedeiro definitivo, desencistam, tornam-se juvenil no intestino delgado, crescem e atingem a maturidade reprodutiva<sup>2</sup>. O homem infeta-se de forma acidental, ingerindo HI contendo a larva cisticercoide, a qual se desenvolve até à forma adulta no intestino, e elimina os ovos pelas fezes; o achado destes ovos nas fezes permite o diagnóstico da infecção parasitária<sup>5</sup>.

As manifestações clínicas da parasitose vão desde quadros assintomáticos a manifestações inespecíficas como dor abdominal, diarreia leve, prurido, irritabilidade, erupção cutânea torácica e artralgia<sup>6</sup>.

Em virtude da pouca informação sobre a distribuição deste parasita, o objetivo deste trabalho é registar o parasitismo por *H. diminuta* em humanos, no Brasil.

## / Material e Métodos

A pesquisa foi realizada com 33 crianças entre cinco a 16 anos matriculadas no ensino fundamental de uma escola municipal da cidade de Correia Pinto, localizada no estado de Santa Catarina, sul do Brasil (Figura 1) no período de agosto a outubro de 2014. A baixa participação das crianças foi devido à falta de interesse dos pais na pesquisa. As fezes foram processadas pelos métodos de sedimentação espontânea (Hoffmann, Pons e Janner) e flutuação (Faust e cols.) no Laboratório de Parasitologia da UNIPLAC. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade do Planalto Catarinense (UNIPLAC), parecer n° 063-13.



Figura 1 – Localização da cidade de Correia Pinto no estado de Santa Catarina, Brasil.

## / Resultados

Das amostras analisadas pelo método de sedimentação espontânea em microscopia ótica, uma delas, proveniente de uma menina de seis anos de idade estava parasitada com ovos de *H. diminuta* (Figura 2), identificados pela micrometria (ovo com 75µ) com presença de ganchos do embrião hexacanto no seu interior, membrana estriada e ausência de filamentos polares, o que permite distinguir de *Hymenolepis nana*. A criança parasitada apenas relatou apresentar desconforto abdominal e sem sinais de diarreia.



Figura 2 – Ovo de *H. diminuta*. Vis: 400 X.

## / Discussão

A infecção parasitária por *H. diminuta* no homem é rara, com poucas centenas de casos da infecção humana descritos na literatura<sup>3</sup>, variando a taxa de infecção entre 0,01 e 5,5%.<sup>4</sup> Relatos das infecções pelo cestóideo ocasionalmente aparecem na literatura mundial, os casos humanos globais até 1990 foram estimados em 200 ocorrências.<sup>2</sup>

O parasita foi registrado na Coreia<sup>7</sup>, Espanha<sup>4</sup>, Estados Unidos e Austrália<sup>5</sup>, Itália<sup>3,6</sup>, Malásia<sup>8</sup>, Índia<sup>9</sup> e Polónia.<sup>10</sup> No Brasil poucos relatos foram descritos em inquéritos parasitológicos em crianças como em Coari (AM)<sup>11</sup> e em Concórdia (SC).<sup>12</sup>

A dificuldade que está na origem da raridade do registro do parasita pode decorrer da forma de transmissão e das manifestações clínicas ou sintomas inespecíficos.<sup>10</sup>

Devido à ocorrência rara no homem, o diagnóstico, análise e descrição de *H. diminuta* pode fornecer novos conhecimentos sobre a epidemiologia, apresentação clínica e protocolos de tratamento.<sup>6</sup>

As escassas informações sobre o parasita, com interesse para a saúde pública, justificaram a apresentação deste estudo.

## / Bibliografia

- 1 Rozario T, Newmark PA. A confocal microscopy-based atlas of tissue architecture in the tapeworm *Hymenolepis diminuta*. *Experimental Parasitology*. 2015; 158:31-41.
- 2 Makki MS, Teimoori S, Rokni M, Abaei M, Mobedi I, Hassanpour G et al. Establishment of *Hymenolepis diminuta* life to provide parasite mass production. *Iranian J. Parasitol*. 2011; 6(2):60-3.
- 3 Marangi M, Zechini B, Fileti A, Quaranta G, Aceti A. *Hymenolepis diminuta* infection in a child living in the urban area of Rome, Italy. *J. Clin. Microbiol*. 2003; 41(8): 3994-5.
- 4 Tena D, Simón MP, Gimeno C, Pomata MTP, Illescas S, Amondarain I et al. Human infection with *Hymenolepis diminuta*: Case report from Spain. *J. Clin. Microbiol*. 1998; 36(8): 2375-6.
- 5 Watwe S, Dardi CK. *Hymenolepis diminuta* in a child from rural area. *Indian J. Path. Microbiol*.2008; 51(1): 149-50.
- 6 Patamia I, Capello E, Castellano – Chiodo D, Greco F, Nigro L, Cacopardo D. A human case of *Hymenolepis diminuta* in a child from eastern Sicily. *Korean J. Parasitol*. 2010; 48 (2): 167-9.
- 7 Lee CS, Lee JK. Case report in human infection of *Hymenolepis diminuta*. *Korean J. Parasitol*. 1966; 4 (2):41-4.
- 8 Rohela M, Ngui R, Lim YA, Kalaichelvan B, Wan Hafiz WI, Mohd Redzuan AN. A case report of *Hymenolepis diminuta* infection a Malaysian child. *Tropical Biomedicine* 2012; 29 (2): 224-30.
- 9 Tiwari S, Karuna T, Rautaraya B. *Hymenolepis diminuta* infection in a child from rural area: A rare case report. *J. Lab. Physicians* 2014; 6 (1):58-9.
- 10 Kolodziej P, Rzymowska J, Stepién –Rukasz H, Lorencowicz R, Lucinska M, Dzióbek M. Analysis of a child infected with *Hymenolepis diminuta* in Poland. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 2014; 21(3): 510-11.
- 11 Monteiro AMC, Silva EF, Almeida KS, Sousa JJJ, Mathias LA, Baptista F et al. Parasitoses intestinais em crianças de creches públicas localizadas em bairros periféricos do município de Coari, Amazonas, Brasil. *Ver. Patol. Trop*. 2009; 38(4): 284-90.
- 12 Marques SMT, Bandeira C, Quadros, RM. Prevalência de enteroparasitoses em Concórdia, Santa Catarina, Brasil. *Parasitol Latinoam*. 2005; 60 (1-2): 78-81.

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

## Peste bubónica, gripe pneumónica, varíola, tifo epidémico e malária: surtos epidémicos ocorridos em Portugal na primeira metade do século XX – I Parte

## *Bubonic plague, pneumonic influenza, smallpox, epidemic typhus and malaria: epidemic outbreaks occurred in Portugal in the first half of the twentieth century – part I*

/ J. A. David de Morais<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Especialista em Medicina Interna, Infeciologia e Saúde Pública; Doutoramento e Agregação em Parasitologia (aposentado).

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Correspondência:

j.davidmorais@gmail.com

Artigo recebido em  
02/03/2016

Artigo aceite para publicação em  
17/03/2016

/ Resumo

No decurso do século XX, as doenças infecciosas com carácter epidémico foram sendo progressivamente erradicadas ou, sequer ao menos, conseguiu-se ter sobre elas um maior controlo (caso da gripe). Estes progressos no domínio da Saúde Pública ocorreram graças à melhoria das condições sociais, económicas, pelo recurso a vacinas e disponibilidade de fármacos mais eficazes. Todavia, o seu real impacto epidemiométrico nunca foi devidamente aquilatado em Portugal, pelo que nos propomos dar aqui o nosso contributo para o seu melhor conhecimento.

**Palavras-chave:** peste bubónica, gripe pneumónica, varíola, tifo epidémico, malária, epidemias, Portugal primeira metade do século XX

/ Abstract

*During the twentieth century, infectious diseases with epidemic character were gradually eradicated, or at least we were able to have more control over them (example: in the influenza). This progress in the field of Public Health took place thanks to the improvement of social and economic conditions, through the use of vaccines and availability of more effective drugs. However, his actual epidemiological impact was never properly gauged in Portugal, so we propose to give our contribution to the improvement of his best knowledge.*

**Key-words:** bubonic plague, pneumonic influenza, smallpox, epidemic typhus, malaria, epidemics, Portugal first half of the twentieth century

## / Introdução

Várias "pestilências" – designação em que se incluíam, outrora, entidades infecciosas muito diferentes, com carácter epidémico – acompanharam e marcaram o devir histórico da grande maioria dos países europeus até ao primeiro quartel do século XX. Especificamente em relação a Portugal, tirante o caso particular da gripe pneumónica de 1918, são manifestamente escassos os estudos sobre as epidemias que então atingiram o País. Todavia, as investigações que temos desenvolvido, a partir das estatísticas oficiais disponíveis, mostram-nos que no século XX foi ainda notoriamente pesado o tributo em mortalidade que Portugal pagou a várias epidemias.<sup>1,2,3,4,5,6,7,8</sup>

Não sendo prestigiante para o nosso País a situação da Saúde Pública na primeira metade do século XX – "(...) Portugal é o país da Europa em que a mortalidade por variola, difteria e tifo exantemático é mais alta (...)"<sup>9</sup> –, importa, pois, contribuir para o seu melhor conhecimento, sendo esse, pois, o objetivo deste nosso trabalho. Uma vez excluídas as nóxias infecciosas que então possuíam um carácter marcadamente endémico (febre tifoide, sarampo, escarlatina, tosse convulsa, difteria, carbúnculo, etc.), deparámo-nos com cinco entidades clínicas que, na primeira metade do século XX, determinaram a ocorrência de surtos epidémicos com elevada mortalidade: a peste bubónica, a gripe pneumónica, a variola, o tifo epidémico e a malária.

## / Material e Métodos

Para o nosso estudo epidemiométrico servimo-nos das estatísticas oficiais que, no decurso da primeira metade do século XX, foram objeto de publicação: *Tabelas Preliminares do Movimento Fisiológico da População do Reino de Portugal, 1902, 1903 e 1904*; *Tabelas do Movimento Fisiológico da População de Portugal, 1901-1910*; *Estatística do Movimento Fisiológico da População de Portugal, 1913 a 1925*; *Anuário Estatístico de Portugal, 1902, 1906 e 1907, 1929 a 1945*; e *Anuário Demográfico, 1929 a 1958*.<sup>10,11,12,13,14,15,16,17,18,19</sup>

Obviamente que estas estatísticas – por via de períodos conturbados da nossa História e por mudanças dos organismos e ministérios por elas responsáveis – apresentam lacunas, deficiências e descontinuidades (por exemplo, não foram publicados os óbitos relativos a 1911, 1912 e 1928), mas esses óbices não afetam a perceção geral da situação epidemiológica pretérita do País. Outrossim, as estatísticas oficiais registavam, então, apenas a mortalidade, que não a morbidade, pelo que não é possível calcular os índices de letalidade.

Para uma melhor avaliação dos parâmetros apurados, complementámos a nossa análise estatística, quando indicado, com o teste do  $\chi^2$  ou com o cálculo dos limites de confiança (L.C.) a 95% – "(...) Une erreur grossière: [...] le résultat sous forme de pourcentage n'est pas accompagné de son intervalle de confiance. (...) "<sup>20</sup>

Os dados estatísticos respeitantes a cada uma das cinco epidemias já tinham sido objeto da nossa análise em trabalhos monotemáticos,<sup>1,3,4,5,6,7,8</sup> mas agora reunimo-los aqui para permitir uma visão de conjunto da época estudada e para efetuarmos o cotejo entre os vários parâmetros escrutinados.

## / Resultados

### Peste bubónica<sup>3,4</sup>

A última erupção de peste que atingiu Portugal teve início no Porto (junho de 1899 a janeiro de 1900),<sup>21</sup> com provável origem em indivíduos recém-chegados da Índia, mas o *morbus* foi completamente extinto a meio da década de 20.<sup>9</sup> A Madeira foi atingida em 1905: "(...) Em finais de 1905 [a peste] passou à ilha da Madeira, onde, devido aos prejuízos económicos que provocaria o seu reconhecimento internacional, se manteve "incógnita" durante meses [designada como "febre infecciosa"] [...]. Perante as medidas sanitárias efetuadas, entre as quais o isolamento dos doentes, a população penetrou no lazareto e levou os doentes. [...] O comércio do Funchal fechou as portas, protestando contra a proibição do vapor S. Miguel, em viagem de Lisboa para Ponta Delgada, de parar no Funchal, e houve uma manifestação com cerca de 5.000 pessoas [...]. Gerou-se tumulto e foram apedrejadas as janelas das casas do Dr. Balbino Rego [...] e a do Dr. Abel de Vasconcelos. Os ânimos estavam exaltados e as autoridades acabaram por os enviar para bordo do navio D. Carlos, escoltados por uma força da marinha. (...) "<sup>22</sup>

Nos Açores, os primeiros casos de peste foram assinalados em 1908.

As estatísticas oficiais portuguesas dadas à estampa incluíam, até 1930, inclusive, os casos humanos de peste na rubrica "Outras doenças epidémicas" – só em 1931 esta entidade nosológica passou a ter rubrica própria –, o que, obviamente, inviabiliza o seu estudo epidemiológico nas três primeiras décadas do século XX. Dispomos, pois, apenas de dados estatísticos para o período de 1931-1949; todavia, para o ano de 1930 é possível ainda obter o número total de pestíferos a partir de uma nota de pé de página do respetivo *Anuário Demográfico*: "(...) Na rubrica 12 [Outras doenças epidémicas] estão incluídos 49 casos de peste ocorridos no Arquipélago dos Açores. (...) "<sup>18</sup>

Para o período que analisámos, todos os casos de peste constantes das estatísticas oficiais referem-se tão-só aos Açores, com exceção de um único caso, em 1942, que respeitava à Madeira, não se registando nenhum caso no Continente nesse lapso de tempo. Assim, a análise que se segue reporta-se exclusivamente aos Açores.<sup>3,4</sup>

### Mortalidade global

Nas duas décadas em análise, 1930-1939 e 1940-1949, ocorreram nos Açores 732 óbitos por peste, o que representa uma

média de 37 óbitos/ano. Contudo, se considerarmos separadamente cada uma daquelas décadas, teremos: 1930-1939, 612 óbitos, com uma média de 61 casos/ano; 1940-1949, 120 falecimentos, com uma média de 12 casos/ano.

#### Mortalidade por anos

Conforme se evidencia na Fig. 1, os anos de 1931 e 1932 foram os mais duramente castigados (151 e 102 óbitos, respetivamente), declinando depois, paulatinamente, a pestilência, que se esgotaria em definitivo em 1950.

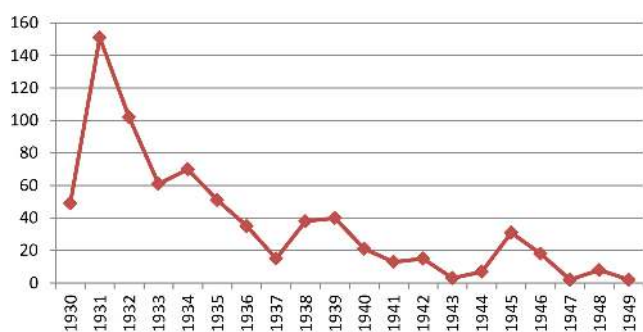


Figura 1 – Mortalidade por peste nos Açores, por anos (1930-1949) – reproduzido de J. David de Morais.<sup>3,4</sup>

#### Mortalidade por sexos

Dos 683 óbitos em que é possível apurar a sua distribuição por sexos (como dito supra, para 1930 apenas é conhecido o total de falecimentos, sem especificação de género), 340 (49,8% – L.C.: 40,0-53,6) eram do sexo masculino e 343 (50,2% – L.C.: 46,4-54,0) do sexo feminino, não sendo as diferenças inter-sexos estatisticamente significativas ( $p > 0,05$ ).

#### Mortalidade por idades

A distribuição de óbitos por grupos etários perfaz um total de 684 casos e não 683: é que não é possível, nas estatísticas oficiais, desagregar um óbito ocorrido na Madeira em 1942 (o respetivo quadro era apresentado como "Ilhas Adjacentes"); todavia, a existência de apenas um único caso espúrio não influi nas conclusões finais para os Açores. Os dados estatísticos mostraram que as duas primeiras décadas da vida foram as mais duramente atingidas: dos 0-19 anos de idade contabilizaram-se 45,8% do total dos óbitos (L.C.: 42,1-49,5).

#### Mortalidade por meses

Globalmente, foi no Outono e no Inverno que se registaram os valores mais elevados de mortalidade, tendo sido Outubro o mês em que ocorreram mais *exitus letalis* (112 óbitos).

#### Mortalidade por distritos

Os 683 casos relativos a 1931-1949 interessaram, tão-só, os distritos de Angra de Heroísmo e de Ponta Delgada (neste período, não se registou nenhum óbito por peste no distrito da Horta). Do total insular, 432 falecimentos (63,3% – L.C.: 59,5-66,9) respeitaram ao distrito de Angra do Heroísmo e 251 (36,7% – L.C.: 33,1-40,5) ao de Ponta Delgada.

#### Gripe pneumónica<sup>6</sup>

Nos Açores, encontra-se declarado tão-só um surto moderado de gripe em 1918 (1691 óbitos). Quanto à Madeira, registaram-se 114 mortes em 1918 e 493 em 1919. À semelhança do que faremos para as epidemias seguintes, também aqui analisaremos apenas a epidemiometria do Continente.

#### Mortalidade global por anos

Como se evidencia na Fig. 2, no Continente o surto epidémico de gripe pneumónica ocorreu em 1918, sendo então declarados 53.975 óbitos, valor este por certo muito subnotificado (vide em 'Discussão' qual o provável valor real). Tirante 1918, os restantes anos apresentaram apenas o carácter endémico habitual nos Invernos.

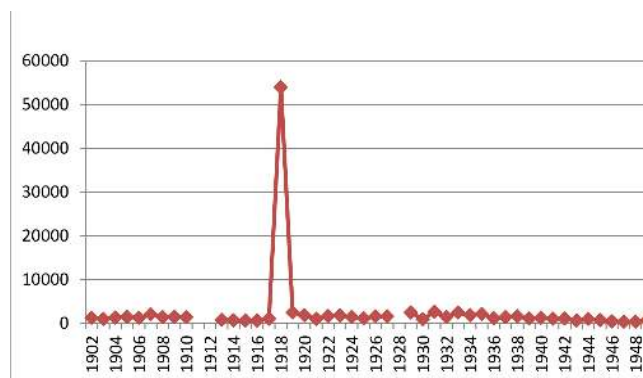


Figura 2 – Mortalidade por gripe em Portugal Continental, por anos (1902 - 1949) – reproduzido de J. David de Morais.<sup>6</sup>

#### Mortalidade por sexos

Daqueles 53.975 óbitos registados em 1918, 25.168 eram do sexo masculino (46,6% – L.C.: 46,2-47,1) e 28.807 do sexo feminino (53,4% – L.C.: 53,0-53,8).

#### Mortalidade por idades

A mortalidade por grupos etários foi mais importante nas crianças e nos adultos jovens, com 43.234 óbitos (80,1% – L.C.: 79,8-80,4) a ocorrerem em indivíduos até aos 39 anos de idade.

### Mortalidade por meses

Relativamente à época do ano, 48.565 falecimentos (90,0% – L.C.: 89,7-90,2) ocorreram nos meses de outubro e novembro, com especial relevância para outubro.

### Mortalidade por distritos

No que respeita ao número de óbitos por distritos, Lisboa ocupou a primeira posição, com 19,6% (L.C.: 19,3-19,9), seguindo-se, por ordem decrescente, Porto (9,0%), Castelo Branco (8,4%), Santarém (6,6%), Coimbra (6,5%), Aveiro (6,3%), Viseu (6,2%), Guarda (5,9%), Faro (5,8%), Leiria (5,3%), Vila Real (4,4%), Évora (3,5%), Beja (3,1%), Bragança (2,9%), Braga (2,5%), Viana do Castelo (2,4%) e Portalegre (1,7%).

### Mortalidade por grandes regiões

No apuramento por grandes regiões, a distribuição dos 53.975 óbitos de 1918 foi a seguinte, em percentagens decrescentes: Região Centro: 38,7% (L.C.: 38,3-39,1); Região de Lisboa e Vale do Tejo: 26,2% (L.C.: 25,8-26,6); Região Norte: 21,1% (L.C.: 20,8-21,5); Região Sul: 14,0% (L.C.: 13,7-14,3). Analisando a incidência da mortalidade, encontrámos: 1.117,2 óbitos/100.000 habitantes/ano na Região de Lisboa e Vale do Tejo; 1.111,8 na Região Centro; 983,8 na Região Sul; 666,5 na Região Norte. Para a globalidade do País, a incidência situou-se em 960,1 óbitos/100.000 hab./ano.

### Varíola<sup>5</sup>

No que respeita às Ilhas Adjacentes, os óbitos por varíola foram bastante escassos no decénio de 1915-1924: nos Açores, registou-se um óbito em 1921, um em 1923 e três em 1924; na Madeira, foram declarados 54 óbitos em 1920 e 57 em 1921. A análise que se segue reporta-se tão-só ao Continente.

### Mortalidade global por anos

No Continente, verificou-se um surto epidémico moderado de varíola em 1906 (4115 óbitos) e um grande surto na transição de 1918-1919 – Fig. 3. Se nos restringirmos apenas a estes dois anos hiper-endémicos, teremos um total de 13.202 óbitos: 4338 (32,9% – L.C.: 32,1-33,7) em 1918, e 8864 (67,1% – L.C.: 66,3-67,9) em 1919.

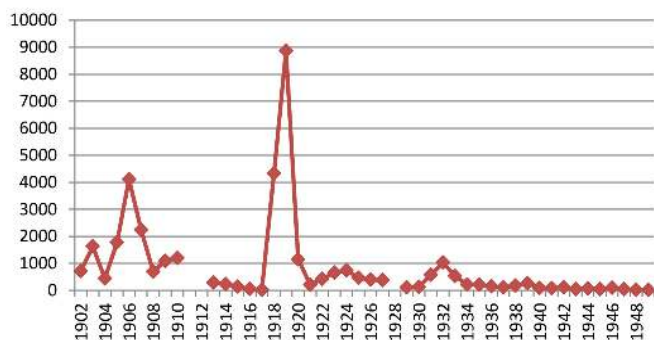


Figura 3 – Mortalidade por varíola em Portugal Continental, por anos (1902 - 1949) – reproduzido de J. David de Morais.<sup>5</sup>

### Mortalidade por sexos

Daqueles 13.202 casos, 7026 eram do sexo masculino (53,2% – L.C.: 52,4-54,1) e 6176 do sexo feminino (46,8% – L.C.: 45,9-47,6).

### Mortalidade por idades

No biénio 1918-1919, o grupo etário dos 0-9 anos de idade foi o mais duramente penalizado, com 10.029 óbitos (76,0% – L.C.: 75,2-76,7).

### Mortalidade por meses

Os meses mais frios foram os de mais importante ocorrência de variola: 4623 óbitos de novembro a fevereiro, com acúmenes em dezembro (1409) e janeiro (1344).

### Mortalidade por distritos

Os distritos de Lisboa e Porto apresentaram os valores mais elevados de óbitos, respetivamente 22,4% (L.C.: 21,7-23,2) e 19,3% (L.C.: 18,6-19,9), seguindo-se, por ordem decrescente, Faro (8,0%), Aveiro (7,5%), Coimbra (6,7%), Santarém (5,8%), Guarda (4,1%), Leiria (4,1%), Viseu (3,6%), Castelo Branco (3,3%), Vila Real (3,0%), Beja (2,9%), Portalegre (2,8%), Braga (2,8%), Évora (2,3%), Viana do Castelo (1,1%) e Bragança (0,2%).

### Mortalidade por grandes regiões

As regiões do Norte, Centro e Lisboa e Vale do Tejo apresentaram valores bastante próximos: 3486 falecimentos (26,4% – L.C.: 25,7-27,2), 3879 (29,4% – L.C.: 28,6-30,2) e 3725 (28,2% – L.C.: 27,5-29,0), respetivamente. Apenas o Sul surgiu com valores mais reduzidos: 2112 óbitos (16,0% – L.C.: 15,4-16,6). A análise da incidência por 100.000 habitantes/ano mostrou uma outra importância de mortalidade por regiões, por ordem decrescente: Lisboa e Vale do Tejo: 147,2 óbitos; Sul: 137,2; Centro: 103,3; Norte: 101,9. Na globalidade do País, a mortalidade por varíola situou-se em 117,4/100.000/hab./ano.

### Tifo epidémico<sup>1</sup>

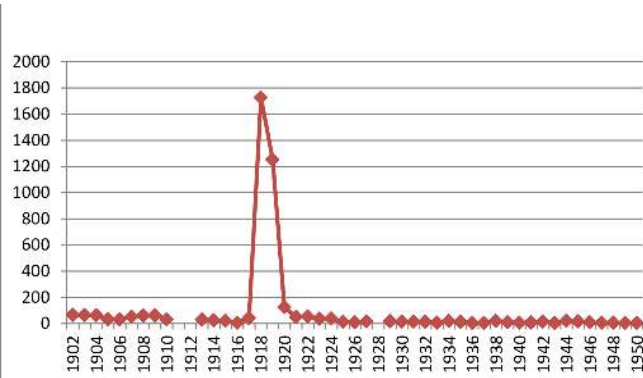
Nas estatísticas oficiais publicadas durante o século precedente apenas se registaram sete casos de tifo epidémico nos Açores e dois casos na Madeira. Já em Portugal Continental, o tifo epidémico revestiu-se de uma bem maior acuidade.

### Mortalidade global por anos

Na Fig. 4 inserimos os falecimentos causados por *Rickettsia prowazekii* declarados entre 1902 e 1950 (1950 marca o final dos derradeiros casos declarados), sendo bem evidente que tão-só em 1918 (1725 óbitos) e 1919 (1252 óbitos) esta doença infecciosa teve carácter epidémico.

### Mortalidade por sexos

Em 1918-1919, 1538 óbitos (51,7% – L.C.: 49,9-53,5) respeitavam ao sexo masculino e 1439 (48,3% – L.C.: 46,5-50,1) ao sexo feminino.



**Figura 4** – Mortalidade por tifo epidémico em Portugal Continental, por anos (1902 - 1950) – reproduzido de J. David de Morais.<sup>1</sup>

#### *Mortalidade por idades*

Verificou-se um crescendo de mortalidade até aos grupos etários de 50-59 anos, seguido de um decréscimo progressivo. Excluídos os casos de idade ignorada (100 falecimentos), verificámos que 47,3% (L.C.: 45,5-49,1) dos óbitos ocorreram entre os 40 e os 59 anos de idade.

#### *Mortalidade por meses*

Em 1918 o surto de mortalidade por tifo exantemático teve a sua maior expressão em fevereiro-junho (80,3%), e em março-junho em 1919 (75,6%).

#### *Mortalidade por distritos.*

No que respeita à importância dos óbitos por distritos, no biénio 1918-1919 o Porto posicionou-se, muito destacadamente, como o de maior endemicidade (70,7% - L.C.: 69,1-72,3), seguindo-se-lhe Braga (15,2%), e, já em posições mais modestas, Aveiro (3,1%), Vila Real (3,1%), Viseu (2,3%); os restantes distritos tiveram expressões incipientes de tifo, e em Leiria e Beja não se registou qualquer óbito.

#### *Mortalidade por grandes regiões*

A região Norte foi, em 1918-1919, a mais duramente castigada pela entidade nosológica em estudo, com 90,6% (L.C.: 89,5-91,6) dos óbitos, decrescendo depois a importância da infeção para sul: região Centro: 7,3%; Lisboa e Vale do Tejo: 2,0%; Sul: 0,1%.

Calculámos ainda a incidência por 100.000 habitantes/ano, verificando-se que a incidência apresentou a mesma tendência de distribuição territorial que os distritos já evidenciavam. A incidência para a totalidade do Continente cifrou-se em 26,5 óbitos/100.000 hab./ano. Por regiões, apurámos: região Norte: 78,8 óbitos; Centro: 5,8 óbitos; Grande Lisboa e Vale do Tejo: 2,4 óbitos; Sul: 0,3 óbitos.

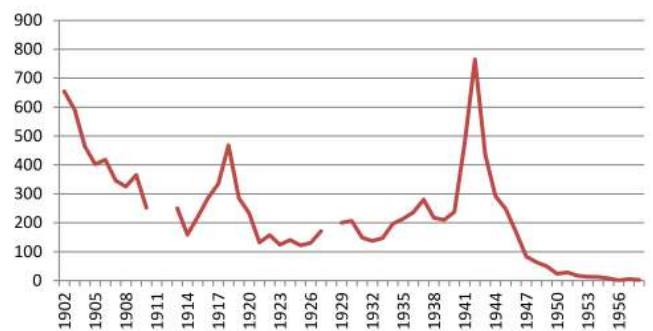
#### **Malária<sup>7,8</sup>**

Os raros óbitos por malária registados nas Ilhas Adjacentes correspondiam, obviamente, a casos importados, dado que ali nunca existiu paludismo indígena.

Os registos oficiais estatísticos dados à estampa iniciaram-se em 1902, sendo que 1958 foi o ano em que ocorreu o último óbito por malária considerado indígena: em 1959 já não foi declarado nenhum caso, e, a partir de então, o óbito registado em 1961 e todos os subsequentes foram já considerados como malária de importação.

#### *Mortalidade global por anos*

Não foram publicados os óbitos respeitantes a 1911, 1912 e 1928. Para os 54 anos em que existem registos para Portugal Continental (Fig. 5), declararam-se 12.154 óbitos por malária indígena, o que corresponde a uma média de 225 óbitos/ano. Em 1902 registaram-se 654 falecimentos por malária, com um decréscimo subsequente, mas em 1918 houve um pequeno surto (468 óbitos), e em 1942 ocorreu o surto mais relevante (765 óbitos).



**Figura 5** – Mortalidade por malária indígena em Portugal Continental, por anos (1902 - 1958) – reproduzido de J. David de Morais.<sup>7</sup>

#### *Mortalidade por sexos*

Para não sobrecarregarmos a nossa análise com uma longa extensão de dados da mortalidade (mais de meio século: 1902-1958), neste parâmetro, e nos que se seguem, restringimos a nossa análise ao decénio em que se registou o maior número de óbitos, 1936-1945. Assim, neste decénio ocorreram 3397 óbitos – um universo bastante alargado para uma análise epidemiométrica –, sendo 55,0% (L.C.: 53,3-56,7) do sexo masculino e 45,0% (L.C.: 43,3-46,7) do sexo feminino.

#### *Mortalidade por idades*

Para o decénio em análise, os resultados apurados foram os seguintes: < 5 anos: 1481 óbitos (43,6% - LC: 41,9-45,3); 5-9 anos: 195 (5,7% - LC: 5,0-6,6); 10-19 anos: 182 (5,4% - LC: 4,7-6,2); 20-29 anos: 168 (4,9% - LC: 4,3-5,7); 30-39 anos: 204

(6,0% – LC: 5,3-6,9); 40-49 anos: 242 (7,1% – LC: 6,3-8,0); 50-59 anos: 265 (7,8% – LC: 6,9-8,8); 60-69 anos: 280 (8,2% – LC: 7,4-9,2); 70-79 anos: 261 (7,7% – LC: 6,8-8,6); 80 e mais anos: 113 (3,3% – LC: 2,8-4,0); idade ignorada: 6 (0,2% – LC: 0,1-0,4).

#### Mortalidade por meses

A distribuição sazonal dos óbitos no decénio 1936-1945 foi como segue: janeiro: 171 óbitos (5,0% – LC: 4,3-5,8); fevereiro: 111 (3,3% – LC: 2,7-3,9); março: 90 (2,6% – LC: 2,2-3,2); abril: 111 (3,3% – LC: 2,7-3,9); maio: 133 (3,9% – LC: 3,3-4,6); junho: 170 (5,0% – LC: 4,3-5,8); julho: 388 (11,4% – LC: 10,4-12,5); agosto: 540 (16,0% – LC: 14,7-17,1); setembro: 523 (15,4% – LC: 14,2-16,6); outubro: 558 (16,4% – LC: 15,2-17,7); novembro: 356 (10,5% – LC: 9,5-11,6); dezembro: 246 (7,2% – LC: 6,4-8,2). Assim, os meses de julho a outubro contemplaram 59,1% (L.C.: 57,5-60,8) dos falecimentos por malária.

#### Mortalidade por distritos

Os valores que apurámos foram os seguintes, por ordem decrescente de importância: Setúbal: 721 óbitos (21,2% – L.C.: 19,9-22,6); Coimbra: 438 (12,9% – L.C.: 11,8-14,1); Beja: 428 (12,6% – L.C.: 11,5-13,8); Évora: 362 (10,7% – L.C.: 9,7-11,7); Santarém: 260 (7,7%); Leiria: 242 (7,1%); Lisboa: 161 (4,7%); Bragança: 140 (4,1%); Faro: 111 (3,3%); Portalegre: 97 (2,9%); Viseu: 90 (2,6%); Castelo Branco: 81 (2,4%); Guarda: 81 (2,4%); Vila Real: 77 (2,3%); Aveiro: 44 óbitos (1,3%); Porto: 38 (1,1%); Braga: 17 (0,5%); Viana do Castelo: 9 (0,3%).

Partindo da média do decénio (1936-1945) e do Censo da População de 1940, calculámos, também, as respetivas incidências distritais por 100.000 habitantes/ano: Setúbal: 26,9; Évora: 17,4; Beja: 15,5; Coimbra: 10,6; Leiria: 6,8; Bragança: 6,6; Santarém: 6,1; Portalegre: 5,2; Faro: 3,5; Guarda: 2,8; Castelo Branco: 2,7; Vila Real: 2,7; Viseu: 1,9; Lisboa: 1,5; Aveiro: 1,0; Braga: 0,4; Porto: 0,4; Viana do Castelo: 0,3.

#### Mortalidade por grandes regiões

A incidência por grandes regiões foi como segue: Região Sul: 13,7 óbitos/100.000 habitantes/ano; Região Centro: 3,7; Região Norte: 1,3.

## / Discussão

### Breve esboço histórico

Começamos por traçar um breve esboço histórico sobre as doenças epidémicas que são objeto da nossa análise.

#### Peste

Aceita-se que teria irradiado da Ásia, tendo-se manifestado no Ocidente em três grandes vagas pandémicas.<sup>23</sup>

- a primeira vaga, que ficou conhecida como "peste justiniana" – reinava, então, em Constantinopla o imperador Justiniano, o Grande (483-565) –, ocorreu a partir do ano 542, atingiu

rapidamente toda a bacia Mediterrânica e a Germânia,<sup>24</sup> e ditou a alteração do rumo da História ao facilitar a expansão do Islamismo. Justiniano decidira reconstruir o antigo Império Romano, tendo Flavius Belisarius, um seu general, subjugado os Persas e reconquistado o norte de África, a Sicília e Roma. Todavia, "(...) *the Plague of Justinian was to change all that. Population was in decline for 200 years. The so-called barbarians, less crowded and relatively disease-free, swept in over the northern borders of the old Roman Empire and, above all, Islam changed the face of the known world.* (...) "<sup>25</sup>

- a segunda vaga pestifera, geralmente designada por "peste negra", manifestou-se a partir de 1347 (Boccaccio, que a viveu em Florença, descreve-a detalhadamente no seu *Decameron*),<sup>26</sup> e até 1351 alastrou por praticamente toda a Europa, ceifando então mais de um terço da sua população – as várias fontes divergem muito quanto a números: "(...) O documento de São Pedro indica uma mortalidade de 90%, referida a todo o mundo; a crónica conimbricense, menos exageradamente, limita-a a dois terços (...)."<sup>27</sup> Concretamente, a "peste negra" atingiu "(...) *le record des 'plagues' de tous les âges.* (...) "<sup>23</sup> Apresentou depois, durante alguns séculos, reactivações de gravidade variável, mas "(...) *arrive à son déclin vers le commencement du XVI<sup>ème</sup> siècle et finit par disparaître passé le XVII<sup>ème</sup>.* (...) "<sup>23</sup>. Terá atingido Portugal em 1348, e cifrou-se, também, por uma elevada mortalidade: "(...) Tendo o país nessa altura, talvez, um pouco mais de um milhão de habitantes, não estaremos longe dos 350.000 falecidos. (...) "<sup>27</sup> Particularmente grave teria sido a "peste grande de Lisboa", de 1569: "(...) *Ella foy chamada a peste grande pelo excessivo numero dos que morreraõ (...).*"<sup>28</sup> "(...) Chegaram a morrer em certos dias 500 pessoas. Já não havia palmo de adro onde soterrar os cadáveres. Abriam-se então fossas para 40 a 60 defuntos no Campo da Forca, nos logradouros e até nas praias do rio. Para coveiros chamaram-se os forçados das galés, que além de indultados, ficaram ricos só das gorjetas que recebiam para mais despachadamente tirarem os defuntos das casas. (...) "<sup>29</sup> Segundo Frei Manoel dos Santos, na sua "*Historia Sebastica*", "(...) estavaõ não poucos [mortos] lançados pelas ruas tres, e quatro dias esperando que pudessem sepultallos [...]. Foraõ tantos [os que morreraõ], que só em Lisboa excederaõ de oitenta mil. (...) "<sup>28</sup>

- a última erupção de peste iniciou-se no final do século XIX: "(...) *Le volcan fait éruption à Hong-Kong et à Canton, en 1894, et, de là, la lave se répand partout.* (...) "<sup>23</sup> Em Portugal Continental, manifestou-se inicialmente no Porto (junho de 1899 a janeiro de 1900),<sup>21</sup> com origem provável em recém-chegados de Bombaim, e na sua luta empenhou-se Ricardo Jorge que, pela impopularidade que gerou a sua imposição de um cordão sanitário à urbe nortenha, acabaria por ter de abandonar a cidade, "refugiando-se" em Lisboa. Depois deste surto epidémico no Norte, muito modesto quando comparado com os anteriores – "(...) *cause un peu plus de 300 cas et de 100 décès* (...) "<sup>23</sup> –, ocorreram ainda pequenas reativações no País, mas a doença foi completamente extinta no Continente a meio da década de 20.<sup>9</sup>

Quanto ao caso particular dos Açores, a peste surgiu ali bem cedo, historicamente após o início da sua colonização: recordemos que, em "(...) Outubro de 1522, Vila-Franca do Campo, então residência do donatário e sede do govêrno, foi agitada por violento sismo. Em seguida correram sobre ela os materiais de um monte, que se desprendera dos seus fundamentos, e arrasaram-na, convertendo-a em vasta necrópole. (...)”<sup>30</sup> Poucos meses depois, teve início uma tremenda epidemia de peste bubónica, que se prolongou até 1531. Se bem que os historiadores não refiram qualquer relação causal entre os dois fenómenos, o certo é que, em termos epidemiológicos, é para nós bem plausível que o sismo tenha não só aniquilado muitos ratos nas suas tocas (e é sabido que, após a morte destes hospedeiros, as pulgas abandonam-nos e procuram o homem, disseminando a *Yersinia pestis*) como também tenha promovido a sua fuga dos abrigos subterrâneos: “chão bom para ratos”, grafou Vitorino Nemésio.<sup>31</sup> Já no século XX, os surtos pestíferos manifestaram-se com alguma frequência em várias ilhas açorianas: houve reativações em 1908, 1922-23 e 1931-32,<sup>24</sup> a última por nós analisada em anteriores trabalhos.<sup>34</sup> Aliás, o livro “*Mau Tempo no Canal*”, de Vitorino Nemésio (coetâneo dos últimos surtos), tem como *leitmotiv*, num registo paralelo, a história da peste nos Açores – em especial no Faial e Pico – no decurso da I Guerra Mundial.<sup>31</sup>

#### Gripe epidémica

Tem-se discutido se várias epidemias da antiguidade (v. g. a descrita em 412 a.C. por Hipócrates) e medievais terão correspondido, efetivamente, à gripe ou influenza. O termo influenza, segundo o “*Dicionário Etimológico da Língua Portuguesa*”, de José Pedro Machado, é um “(...) vocábulo espalhado nos idiomas ocidentais pelo inglês, que o recebeu do italiano *influenza*, propriamente ‘influência’, daí ‘corrimento de fluído’, depois, especialmente, ‘epidemia’; o vocábulo difundiu-se logo após a epidemia de 1743, aparecida na Itália. (...)”<sup>32</sup> Todavia, o que é vulgarmente aceite é que o termo *influenza* designaria, popularmente, a crença de que aquele surto gripal teria sido provocado por *influenza* dos astros ou, mais concretamente, por *influenza* do frio (“*influenza di freddo*”). O certo é que, para além da sua endemicidade sazonal e de vários surtos epidémicos putativamente atribuídos à gripe na Europa (cerca de três dezenas de surtos importantes nos últimos cinco séculos,<sup>33</sup> foi a grande epidemia de 1918-1919 – comumente designada por “gripe espanhola” ou “pneumónica” – que marcou o nosso imaginário, com 20 a 100 milhões de mortos estimados, mais do dobro do que os provocados pela Guerra Mundial de 1914-1918. Em 1957, um novo surto epidémico – a “gripe asiática” de então – voltou a assumir proporções preocupantes.

#### Variola

É conhecida na China desde o século XIII a.C.,<sup>34</sup> sendo que o rosto mumificado do faraó Ramsés V mostra lesões que foram atribuídas a esta virose.<sup>35</sup> Introduzida nas Américas por volta de 1520, teria conduzido à morte de cerca de 3.500.000 de índios mexicanos.<sup>35</sup>

Grandes personalidades históricas, como, por exemplo, o imperador José I da Alemanha, o rei Luís XV da França e o czar Pedro II da Rússia foram vitimados pela variola.<sup>35</sup>

Também designada como ‘bexigas’, teria penetrado “(...) na Europa (Península Ibérica) por intermédio da invasão árabe (...)”;<sup>24</sup> passando depois a assolar o nosso País com grande pertinácia. Nomeada entre nós, na Idade Média, como “bostelas”, só em 1423 surgiu a sua primeira notícia confiável, em Coimbra e nas Alcaçovas.<sup>24</sup> Depois, as recorrências seguiram-se com regularidade em todo o território, mas a documentação que lhe diz respeito é relativamente escassa, só passando a ser motivo de notícia mais corrente a partir do século XVIII, com a tão polémica introdução em Portugal da inoculação variólica (Lisboa, 1768) e da vacina de Jenner (Lisboa, 1799) – picarescamente, “(...) afirmava-se que após a vacinação [com o vírus *cow-pox* de Jenner] poderiam nascer chifres e pelos de vaca no vacinado, que se poria a mugir ou berrar como ela. (...)”<sup>24</sup> Só após a aplicação sistemática da vacina os óbitos por variola começaram a decrescer, mas ainda em 1938, em “*Portugal Sanitário*”, Fernando da Silva Correia escrevia: “(...) É vergonhoso o número de óbitos registados em Portugal devidos à variola. [...] É raro o ano em que morrem menos de 500 pessoas com variola [...], calculando-se em 21,5% os cegos que perderam a vista em Portugal devido a esta doença. (...)”<sup>9</sup> Como é sabido, graças à utilização generalizada da vacina da variola, a OMS certificou, em 1979, a sua erradicação total no Mundo.

#### Tifo epidémico

Parece seguro ter surgido na Península Ibérica aquando do cerco de Granada (1489-1490), trazido de Chipre por soldados castelhanos.<sup>36</sup> Todavia, outras reintroduções ocorreram depois na Europa, vindas do Oriente, – onde sempre persistiram focos de doença –, em especial aquando da invasão otomana, tendo então a doença dizimado particularmente os húngaros, que se opunham à progressão das tropas turcas (daí a designação para o tifo, entre outras, de “*morbus hungaricus*”). No que respeita a Portugal, podemos dizer que o tifo ou “tabardilho” terá aqui chegado possivelmente no ano da queda de Granada (1490), ou pouco tempo depois, e foi evoluindo por surtos por todo o território. A partir das Guerras Napoleónicas, o tifo epidémico passou a ter, entre nós, um carácter verdadeiramente endémico, com recrudescências epidémicas esporádicas, de que a última terá sido “a grande epidemia do Porto”, de 1918-1919 (Fig. 4). Mas além das habituais reintroduções do tifo pela fronteira com o país vizinho (epidemia de Granada e outras subsequentes em Castela, e invasões napoleónicas), haverá que lembrar, também, o surto vindo de Itália, em 1505, com a nau que transportou para Lisboa o arcebispo de Braga, D. Diogo de Sousa,<sup>37</sup> e o surto originado em Marrocos, no século XIX, e que atingiu o litoral Sul e Centro do País: “(...) A doença, conforme o testemunho fidedigno do medico de partido dos pescadores [de Setúbal], foi importada por alguns d’estes, procedentes da Fuzeta, no Algarve, para onde outros a tinham levado de Marrocos.(...)”<sup>38</sup> Relativamente ao último surto

pestífero (1918-1919), que quase só se fez sentir no norte do País, importará lembrar que no Litoral Norte (Póvoa de Varzim e Vila do Conde) grassou, durante "12 ou 13 annos",<sup>39</sup> uma "misteriosa" endemia, que dava pelo nome de "febre da Póvoa", e que, afinal, mais não era do que uma forma larvar de tifo. A consequência subsequente foi que a dita "febre da Póvoa", que então flagelava os bairros pobres dos pescadores e cuja etiologia só foi esclarecida em 1904, acabou por se estender a outras zonas piscatórias (Matosinhos, Leça, Viana do Castelo, Espinho, etc.), e, muito presumivelmente, terá sido a partir do foco de Matosinhos – albergava então "(...) a numerosa colonia de pescadores que aqui affluu n'aquella occasião á pesca da sardinha (...) "<sup>40</sup> – que partiu o rastilho para a "grande epidemia de tifo do Porto" de 1918. Premonitoriamente, na revista "*Porto Médico*", de 1905, alertava-se para essa situação: "(...) A dois passos do Porto, nas barbas da auctoridade sanitaria, alimenta-se uma gravissima epidemia desde novembro, quando era bem facil domina-la com providencias energicas e sensatas, se outra epidemia mais profunda e menos accessivel á medicina – a politiquice – não trouxesse dementadas as auctoridades de Mattosinhos. Esperem-lhe pela volta! (...) "<sup>41</sup> – e, "na volta", a epidemia eclodiu no Porto, devastadoramente.

### Malária

A antiguidade filogenética dos plasmódios é, hoje em dia, (re) conhecida e remonta a milhões de anos antes do aparecimento do Homem na Terra: "(...) *The plasmodium lineage that led to human malaria is thought to have infected ancestral primate species from around 50 million years ago.* (...) "<sup>42</sup> De acordo com estudos de genética molecular, os *Plasmodium vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*, que actualmente infectam seres humanos, tiveram origem em símios. Quanto ao *P. falciparum*, a sua origem parece menos clara; todavia, "(...) *molecular genetic analyses indicate that humans acquired falciparum malaria directly from birds.* (...) "<sup>42</sup> E porque o *P. falciparum* é uma espécie que terá tido os seus hospedeiros em aves, que não em mamíferos, e, outrossim, porque a sua presença no ciclo de transmissão humana é mais recente, ele conserva um carácter de maior patogenicidade, posto que ainda não se adaptou ao hospedeiro humano, e vice-versa. O estabelecimento da agricultura na Grécia, em 7000 a.C., deverá ter permitido a introdução da malária naquele território, de onde se terá difundido pela Europa: subsequentemente, nem mesmo países como a Inglaterra, Suécia e Finlândia foram poupados (ainda na década de 40, um médico finlandês veio estagiar a Portugal, no "Instituto de Malariologia de Águas de Moura", preparando-se para combater mais eficientemente a doença no seu país, onde então "ocorriam mais de 2000 casos de malária, por ano").<sup>43</sup> O paludismo fustigou, então, inclementemente a Grécia Antiga (Homero e Hipócrates, por exemplo, teriam sido vitimados por esta protozoose), tendo sido Hipócrates (c. 460-c. 370 a.C.) o primeiro autor a dar-nos uma descrição clara da doença e da sua origem nos miasmas emanados das zonas alagadiças (doença dos "*mala-aria*", lhe chamariam os italianos no Renascimento). Aliás, quem, hoje em dia, atravesse a região grega da Beócia vê as terras baixas e planas

agora cultivadas, mas elas eram alagadas até se efetuarem trabalhos de drenagem no século XIX, pelo que os atenienses consideravam os habitantes locais 'pouco inteligentes' (por serem frequentes as formas de malária cerebral), apodando-os, com cunho depreciativo, de "beócios" – fazemos notar que, etimologicamente, aquele vocábulo e seus derivados transvazaram mesmo para o léxico da língua portuguesa (beócio, beotice), mantendo a sua conotação pejorativa inicial: "*Beócio: Natural da Beócia. Curto de inteligência, ignorante, estúpido.*"<sup>44</sup> Também na Itália a malária alcançou níveis muito elevados de endemicidade, "(...) *a serious problem during the decline of the Roman Empire.* (...) "<sup>42</sup> – há autores que lhe atribuem mesmo a queda do Império. Aliás, a malária era endémica em quase toda a Europa, e foi sendo erradicada, progressivamente, de Norte para Sul, sendo os países mediterrânicos (Portugal, Espanha, Itália e Grécia) os últimos onde a OMS certificou a sua erradicação.

Com a descoberta da América, a malária foi também ali introduzida, veiculada por escravos africanos infetados, e rapidamente se difundiu atingindo em vários países incidências inimagináveis: por exemplo, "(...) *during the first quarter of the twentieth century, an estimated 5 to 7 million cases of malaria occurred in the United States each year* [ênfase do próprio autor] (...) "<sup>45</sup>

Quanto ao nosso País, o sezonismo – termo sinónimo de malária, cunhado por Ricardo Jorge a partir do vocábulo 'seção' – foi importante até meio do século passado, sendo que, em termos muito gerais, podemos dizer que a Norte predominava o *P. vivax*; no Centro, o *P. vivax* e o *P. falciparum* tinham expressão semelhante; no Sul, por fatores não esclarecidos, as duas espécies alternavam de importância em períodos de cerca de cinco em cinco anos. O *P. malariae* distribuía-se por todo o território, com 5 a 10% dos casos. Registavam-se, outrossim, raros casos de *P. ovale*, mas eram exclusivamente de importação. A malária deve, pois, ter acompanhado todo o transcurso dos oito séculos de existência do nosso País como nação independente; é um facto que não existem registos estatísticos anteriores a 1902, mas nos nossos autores medievais e renascentistas deparamos, com regularidade, com descrições de surtos de febres intermitentes ou sezões. Historicamente, sabe-se que algumas regiões do País ficaram praticamente despovoadas na sequência de verdadeiras epidemias palúdicas: "(...) *The Portuguese [...] had imported so many African slaves into Portugal by the late fifteenth century that their falciparum malaria ignited a series of epidemics so intense that the Tagus valley was almost depopulated.* (...) "<sup>45</sup> E muito embora o sezonismo fosse considerado uma doença de cariz rural, decorrente de condições naturais ou relacionadas com a agricultura (vide infra), o facto é que nas nossas pesquisas bibliográficas encontramos referências também a surtos epidémicos urbanos.<sup>7,8</sup>

Outrora, o sezonismo em Portugal estava fundamentalmente relacionado com condições naturais e ambientais: existência de

pântanos, lagoas, margens alagadiças de rios, pegos remanescentes no Verão, etc. Assim acontecia, por exemplo, no distrito da Guarda onde eram "(...) muito sezonáticas algumas povoações da raia hespanhola, sôbre tudo o concelho do Sabugal, por effeito, segundo se crê, das inundações do Coa. (...)". Quanto aos "charcos do leito do rio Douro", "(...) os da Barca d'-Alva e os do Pinhão são os mais terríveis por seus perniciosos effeitos. (...)""<sup>46</sup> Escreveu J. M. da Matta, em relação ao Alto Douro, que "(...) é um canto do paiz que mais parece região da costa d'Africa com as suas carneiradas permanentes. (...)""<sup>47</sup> – "Carneirada: epidemia de impaludismo; febre palustre."<sup>44</sup> No sul do País, no distrito de Portalegre afirmava-se que "(...) no Crato até os gatos têm sezões. (...)""<sup>48</sup> Em Alcoutim era raro encontrar-se um sexagenário, tantas eram as febres palustres.<sup>46</sup> Em Juromenha, nas margens do Guadiana existia um grande pântano, o "pego podre", e a situação era calamitosa:<sup>49</sup> "(...) São endêmicas as febres intermitentes e outras molestias paludicas, todas com tendencia para tomarem character grave. Assevera-nos J. M. Pitta Simões [médico] que até nos gatos e ovelhas são frequentes as [febres] intermitentes terças [do ponto de vista epidemiológico, é incorrecta esta afirmação, visto aqueles animais serem refractários aos plasmódios humanos da malária] [...]. O termo médio da vida por certo não excede vinte annos, o número de óbitos vence o dos nascimentos, e a população estaria hoje extincta se não foram os individuos que para alli têm concorrido d'outras povoações. [...] Este estado de degeneração do povo de Juromenha é tambem attestado pelos recrutamentos: não tem sido possível apurar-se alli um só recruta. [...] Taes estragos causou elle [o paludismo] aos destacamentos estacionados em Juromenha, que em 1850 foram estes por ordem superior removidos d'alli para melhor localidade. (...)""<sup>46</sup> Encontram-se ainda referências a várias outras povoações do País onde era problemática a elevada incidência das sezões, v. g. Alpedrinha,<sup>37</sup> Castelo de Vide,<sup>50</sup> etc.

E com o incremento progressivo da agricultura nacional, às condições naturais acresceram condições de origem antropogénica que contribuíram ainda mais para o agravamento da endemia palúdica. Se bem que os malariologistas portugueses valorizem apenas as consequências advindas da cultura do arroz, o facto é que, por exemplo, a maceração do linho<sup>51</sup> desde há muito criara habitats que, em grande escala, amplificaram a endemia sazonal, como aconteceu no distrito de Vila Real, especialmente ao longo do rio Tâmega.<sup>46</sup> Quanto às implicações da cultura do arroz, já largamente analisadas por vários autores, resumiremos aqui o essencial. A presença deste cereal no País

encontra-se documentada desde D. Dinis (admite-se que tenha sido trazido para a Europa pelos Árabes), mas a sua exploração com fins industriais só terá começado, entre nós, a meio do século XVIII, sofrendo a sua implementação vicissitudes várias, com avanços e recuos em função dos protestos das populações residentes junto dos arrozais e das medidas (ora restritivas, ora fomentadoras) dos sucessivos Governos – chegaram a ser destruídos campos orizícolas considerados violadores das normas regulamentares. O volumoso "*Relatório sobre a Cultura do Arroz em Portugal*", de 1860, concluía de forma inequívoca: "(...) Os arrozais, como os verdadeiros pantanos, são eminentemente insalubres, e causa de doença e morte para os que d'elles vivem perto. [...] A cultura dos arrozais deve ser substituída por outras culturas regadas, que não prejudiquem a saúde dos homens. (...)""<sup>52</sup> Os trabalhadores rurais (as grandes vítimas, a par dos moradores das povoações próximas dos arrozais) mantinham, então, uma atitude dúbia: "(...) Mesmo depois de saberem as causas das sezões não vão protestar contra uma cultura da qual depende o seu ganha-pão. (...)""<sup>53</sup> Demais, aos rurícolas locais acresciam os "ranchos" que vinham de outras regiões: "(...) Os ranchos, que podem incluir famílias e até aldeias inteiras, vivem em barracas sem redes ou em abrigos toscos junto aos arrozais. Os trabalhadores são quasi todos infestados com a malária. (...)""<sup>53</sup> E como "(...) a cultura do arroz é de todas a mais absorvente em mão de obra (...)",<sup>54</sup> cerca de 90.000 trabalhadores migrantes, principalmente dos distritos de Coimbra, Viseu, Aveiro, Santarém, Évora e Faro, iam todos os anos trabalhar para os campos orizícolas do Vale do Sado, e cerca de 80% contraíam malária durante a sua estadia, difundindo-a depois no regresso às suas terras de origem.<sup>54,55</sup> Na sequência de um estudo aprofundado, feito em 1933, sobre a situação da malária em Portugal – no distrito de Setúbal, em Alcácer do Sal registou-se um índice esplénico de 95,45%, e em Palmela um índice parasitário de 33,96%<sup>56</sup> – e com a criação do "Instituto de Malariologia", em Águas de Moura (1938), iniciou-se uma campanha de erradicação da malária, sendo que as diversas medidas postas em prática (pulverizações com DDT, administração de fármacos antipalúdicos às populações, irrigação intermitente dos arrozais, utilização de redes mosquiteiras, melhoria das habitações, introdução no meio hídrico de peixes larvívoros do género *Gambusia*, etc.)<sup>54,57</sup> permitiram um decréscimo notório da incidência sazonal e a extinção de casos indígenas no final da década de 1950.

**Nota:** continua no próximo número, onde constará a bibliografia.

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

# Doença dos Legionários em destaque: 1 ano, 26 casos

# Legionnaires' disease in the spotlight: 1 year, 26 cases

/ M.A. Galego<sup>1</sup>, C.O. Paulo<sup>2</sup>, S. Jordão<sup>2</sup>,  
M.J. Gonçalves<sup>2</sup>, T. Leão<sup>3</sup>, J. Baptista<sup>3</sup>,  
I. Neves<sup>2</sup>, J. Ferreira<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Pneumologia, Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, E.P.E., Portugal

<sup>2</sup>Serviço de Infeciologia, Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos E.P.E., Portugal

<sup>3</sup>Unidade de Saúde Pública, Unidade Local de Saúde de Matosinhos E.P.E., Portugal

#### Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

#### Correspondência:

Maria Antónia Galego  
antoniagalego@gmail.com

Artigo recebido em  
07/04/2016

Artigo aceite para publicação em  
20/06/2016

#### / Resumo

**Introdução:** A Doença dos Legionários (DL) representa uma forma grave de pneumonia, sendo a maioria dos casos esporádica. O objetivo deste estudo é caracterizar, clinicamente e epidemiologicamente, os doentes diagnosticados com DL após constatação do aumento no número de casos.

**Material e métodos:** Análise retrospectiva dos casos diagnosticados por teste de antigénio urinário positivo para *L. pneumophila*, entre outubro de 2013 e outubro de 2014, no Hospital Pedro Hispano.

**Resultados:** Foram identificados 26 doentes – 45% diagnosticados nos meses de setembro e outubro de 2014. Todos apresentavam pelo menos um fator de risco para a DL, 50% tinham sintomas extra-respiratórios e 35% necessitaram de admissão em unidades de cuidados intensivos/intermédios. A antibioterapia (quinolona ou macrólido) foi iniciada nas primeiras 24 horas após admissão. Não foram registados óbitos. Não foi encontrada relação epidemiológica entre os casos descritos ou com o surto de Vila Franca de Xira, em Novembro de 2014.

**Conclusão:** A instituição precoce de antibioterapia dirigida e/ou admissão em unidades de cuidados mais diferenciados poderá ter tido impacto na ausência de mortalidade. A maior incidência (setembro e outubro de 2014) poderá ter relação com alterações climáticas (valores médios de temperatura e precipitação acima dos esperados para a época).

**Palavras-chave:** Doença dos Legionários; *Legionella pneumophila*, investigação epidemiológica

#### / Abstract

**Background:** Legionnaires' disease (LD) is a severe form of pneumonia and most cases are sporadic. The aim of this study is to describe, clinically and epidemiologically, a group of patients diagnosed with LD after an increased number of cases was observed.

**Methods:** Retrospective analysis diagnosed through positive antigen urinary test for *L. pneumophila* between October 2013 and October 2014 at Hospital Pedro Hispano.

**Results:** Twenty six patients were identified – 45% diagnosed between September and October 2014. All patients had at least one risk factor for LD, 50% presented with

non-respiratory symptoms and 35% needed admission in intensive and/or intermediate care units. Antibiotic therapy (with a quinolone or a macrolide) was started in the first 24 hours after hospital admission. No deaths occurred. No clear epidemiological correlation between the cases was found and there was no relationship with the outbreak in Vila Franca de Xira, in November 2014.

**Conclusions:** Early institution of appropriate antibiotic therapy and/or admission on specialized care units may have had an impact on the absence of mortality. The higher incidence of cases (September and October 2014) might be correlated with climate changes (average values of temperature and rain above the expected for that time of the year).

**Keywords:** Legionnaires' disease, *Legionella pneumophila*, epidemiological investigation

## / Introdução

A Doença dos Legionários foi descrita pela primeira vez em 1976, após investigação de um surto de pneumonia que afetou duas centenas de participantes da convenção da Legião Americana em Philadelphia<sup>1</sup>.

A pneumonia causada por bactérias do género *Legionella* associa-se normalmente a sépsis grave e disfunção múltipla de órgãos<sup>2-4</sup>. Mundialmente, é o segundo agente mais frequentemente responsável pelas pneumonias atípicas a justificar internamento e o mais comum no contexto de internamento em cuidados intensivos<sup>5</sup>. A infeção por *Legionella* pode ainda manifestar-se como uma forma respiratória não pneumónica autolimitada, conhecida como Febre de Pontiac, que se assemelha a uma síndrome gripal<sup>2</sup>.

Esta bactéria é um microrganismo intracelular de protozoários, ubíqua, de sobrevivência em água doce e de crescimento fastidioso<sup>6</sup>. É encontrada em reservatórios naturais, como lagos e rios, e em reservatórios artificiais (sistemas de distribuição de água, piscinas, jacuzzis, instalações termais, humidificadores e torres de arrefecimento). A sua multiplicação ocorre idealmente em temperaturas entre os 22 e 45°C e em meios enriquecidos em ferro e cisteína, com formação de biofilmes e/ou acumulação de protozoários, de onde são libertados aerossóis<sup>2,6-8</sup> – a sua forma de disseminação para o ambiente.

Conhecem-se 59 espécies de *Legionella*, subdivididas em mais de 70 serogrupos. A principal espécie identificada é a *Legionella pneumophila*, a maioria do serogrupo 1 – a mais virulenta e diagnosticada por teste rápido de antígenuria.

A infeção pela inalação de aerossóis de água contaminada ocorre em função do inóculo da água contaminada, da virulência, da eficácia da formação e disseminação de aerossóis, do tempo de

exposição e dos fatores de risco inerentes ao próprio hospedeiro<sup>2,6</sup>. A Doença dos Legionários parece ser sazonal, com a maioria dos casos a serem declarados nos meses quentes, tendo sido sugerido, por vários estudos, uma relação com fatores climáticos, nomeadamente, o aumento da temperatura e da humidade relativa<sup>8-10</sup>.

Conhecem-se como fatores de risco associados à Doença dos Legionários o tabagismo, idade avançada, patologia cardiopulmonar crónica, diabetes, alcoolismo, neoplasias (nomeadamente as associadas a monocitopenias) e outras causas de imunodepressão, como a infeção pelo VIH e uso de corticoterapia e/ou de terapêuticas biológicas, especialmente os inibidores do TNF- $\alpha$ <sup>3,11-12</sup>.

O período de incubação da Doença dos Legionários varia entre dois a dez dias após o contacto com os aerossóis. A Febre de Pontiac tem um período de incubação mais curto, de dois a três dias<sup>2</sup>. Tem sido observada uma diminuição da mortalidade por complicações, em doentes internados. O uso de levofloxacina pode estar relacionado com este facto dado que, quando comparada com os macrólidos (nomeadamente, azitromicina), demonstrou que a sua administração reduz o tempo para a defervescência e estabilidade clínica<sup>13-15</sup>.

Em Portugal, verificou-se um aumento de número de casos nos últimos anos, concordante com o resto da Europa, com um número total de 698 casos confirmados, entre 2007 e 2013<sup>2,16,17</sup>. Em novembro de 2014 ocorreu um surto de Doença dos Legionários em Vila Franca de Xira, Portugal, com 334 casos confirmados, tendo a fonte sido relacionada com uma torre de arrefecimento industrial contaminada<sup>18</sup>.

Pela constatação do aumento de número de casos de Doença dos Legionários diagnosticados na Unidade Local de Saúde de Matosinhos (ULSM), num curto espaço de tempo e num período

prévio ao surto mencionado, realizou-se uma análise retrospectiva destes casos entre outubro de 2013 e outubro de 2014. A ULSM abrange, diretamente, uma população de cerca de 175 478 habitantes no concelho de Matosinhos (Censos de 2011), sendo também unidade de referência de alguns concelhos limítrofes.

### / Métodos

Foram incluídos, neste estudo, doentes com diagnóstico clínico de pneumonia e resultado positivo na pesquisa de antígeno urinário para *Legionella pneumophila*, de acordo com os dados registados pelo sector de Microbiologia do Serviço de Patologia Clínica da ULSM, entre 15 de outubro de 2013 e 15 de outubro de 2014. Foi utilizado o teste para deteção do antígeno urinário da *Legionella* – kit BinaxNOW® *Legionella* Urinary Antigen EIA. A análise de dados baseou-se na colheita de informações de registos clínicos e *follow-up* a partir de entrevista telefónica. Sendo a DL uma doença de declaração obrigatória, a sua notificação foi realizada através do formulário de Doenças de Declaração Obrigatória e pela plataforma SINAVE. Os casos de doentes residentes no concelho foram notificados, em duplicado, pelo laboratório da ULSM à Unidade de Saúde Pública de Matosinhos e outras envolvidas. Esta unidade procedeu à sua investigação epidemiológica e ambiental, e à análise e controlo das fontes prováveis de transmissão. Os dados resultantes deste

inquérito foram posteriormente analisados e todos os casos notificados tiveram também confirmação laboratorial. A análise estatística foi realizada através dos programas de *software* Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) e SPSS para Windows, versão 20.0 (SPSS Inc; Chicago, IL, USA). Foi aplicado o teste exato de Fisher para determinar a relação entre os fatores de risco considerados e o *outcome*, definido como a admissão em unidade de cuidados intensivos/intermédios e/ou o óbito. Um valor de  $p \leq 0,05$  foi considerado como estatisticamente significativo.

### / Resultados

Foram identificados 26 casos de Doença dos Legionários, entre 27 de outubro de 2013 e 24 de outubro de 2014 (Figura 1), com 42% diagnosticados entre a 2ª quinzena de setembro e o final do mês de outubro de 2014 – 21 doentes residentes no concelho de Matosinhos, dois no concelho da Póvoa de Varzim, um no concelho de Barcelos e um no concelho do Porto. O teste para deteção do antígeno urinário foi, em todos os casos, realizado nas primeiras 12 horas após admissão. Foram também colhidos hemoculturas e expectoração, quando possível. A média de idades foi de  $57 \pm 17$  anos, idades mínima e máxima de 35 e 83 anos respetivamente, sendo o sexo masculino o mais atingido (73%).

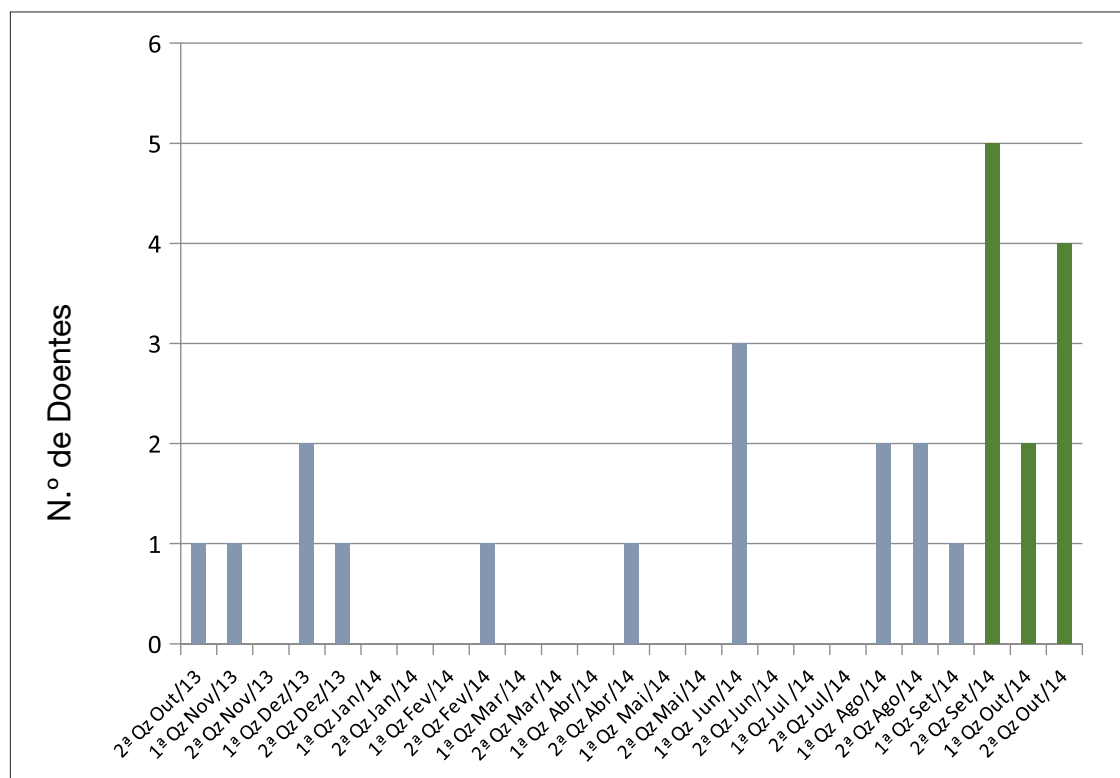


Figura 1 – Distribuição dos casos identificados entre outubro de 2013 e outubro de 2014 (quinzenas).

Todos os doentes possuíam pelo menos um fator de risco, sendo que na maioria (73%) coexistiam dois ou mais fatores. O tabagismo estava presente em 81% (69% dos quais ativo) e o etilismo em 39%. Cerca de 31% dos doentes tinham idade igual ou superior a 65 anos. A obesidade foi identificada em quase metade dos casos (46%). Em seis doentes (23%) existia alguma forma de imunodepressão – cinco tinham antecedentes de diabetes tipo 2 e um doente estava sob terapêutica com corticosteroides. Doze por cento dos doentes tinham doença pulmonar estrutural – dois com doença pulmonar obstrutiva crónica e um caso de fibrose pulmonar em estudo (Tabela I).

**Tabela I – Caracterização por fatores de risco, clínica e abordagem terapêutica.**

Fatores de risco	
Tabagismo	81%
Obesidade	46%
Idade ≥ 65 anos	31%
Imunodepressão	
– Diabetes	19%
– Corticoterapia	4%
Etilismo	39%
Doença pulmonar estrutural	
– Doença pulmonar obstrutiva crónica	8%
– Fibrose pulmonar	4%
Caracterização à admissão	
Sintomas respiratórios	81%
Sintomas extra-respiratórios	
– Neurológicos (confusão/delirium)	19%
– Gastrointestinais (vómitos e/ou diarreia)	31%
Febre	81%
– ≥ 39 °C	48%
PCR ≥ 400 mg/L	35%
Hiponatremia (Na <sup>+</sup> < 135 mEq/L)	62%
Citólise hepática	19%
Hipoxemia com PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg	31%
Alterações imagiológicas pulmonares	92%
Antibioterapia	
Levofloxacina	58%
Azitromicina	48%
Admissão em UCI/In	35%
– Suporte vasopressor	38%
– Suporte ventilatório	63%

À admissão no serviço de urgência, 81% dos doentes referiam sintomas respiratórios – tosse em 81%, dispneia em 57%, expectoração em 43% e toracalgia em 43%. Metade dos doentes apresentava sintomatologia extra-respiratória, sobretudo gastrointestinal (31%), sob a forma de vómitos e/ou diarreia, e neurológica (19%), nomeadamente confusão/desorientação. Ao exame objetivo inicial, praticamente todos os doentes (96%) apresentavam alterações à auscultação pulmonar. Outros achados relevantes foram a febre – 81% (com 48% com temperatura igual ou superior a 39°C) e a taquipneia (50%). Analiticamente, todos os doentes apresentaram elevação dos parâmetros inflamatórios – elevação da proteína C reativa em todos os casos (com valores acima dos 400 mg/L em 35%) e leucocitose em 65%. Ainda dentro dos dados laboratoriais, destacaram-se a hiponatremia (62%) e a citólise hepática (19%). Em termos gasométricos e em ar ambiente, uma hipoxemia com valores de PaO<sub>2</sub> ≤ 60 mmHg foi observada em 31%, com um caso de falência respiratória grave. A radiografia torácica mostrava alterações em 92% – predominando as imagens de hipotransparência unilaterais (88%), sobretudo à direita (63%). Oito doentes realizaram tomografia computadorizada do tórax.

Todos os doentes iniciaram antibioterapia dirigida nas primeiras 24 horas após admissão, com levofloxacina (58%) ou azitromicina (42%). A duração média do internamento foi de 9±8 dias, com o internamento mais prolongado a chegar aos 44 dias. Não foi verificado nenhum óbito.

A admissão em unidades de cuidados intensivos e ou intermédios (UCI/In) foi necessária em nove doentes (35%), dos quais oito tiveram uma evolução complicada – três necessitaram de suporte vasopressor (38%) e cinco (63%) de ventilação mecânica (invasiva ou não invasiva). Neste grupo, a média de idades foi, também, de 57 anos, mantendo-se o predomínio do sexo masculino (56%). A demora média do internamento foi superior – 15 ± 11 dias. Em 78% estavam presentes dois ou mais fatores de risco para Doença dos Legionários. Destaca-se, neste grupo, a maior prevalência de sintomas neurológicos à admissão (44%).

Dentro do grupo de doentes com dois ou mais fatores de risco para a Doença dos Legionários, os sinais e sintomas extra-respiratórios – gastrointestinais e neurológicos, foram mais comuns – 63% e 100% respetivamente, bem como a hiponatremia (75%), a citólise hepática (60%) e a hipoxemia (63%). A admissão em UCI/In foi também mais frequente – 78% dos doentes. Ao analisar a relação entre os fatores de risco e um pior *outcome*, com a aplicação do teste exato de Fisher, verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre a admissão em cuidados intensivos/intermédios e insuficiência cardíaca prévia (p=0,008). Nas restantes variáveis consideradas – tabagismo (p=0,413), hábitos alcoólicos (P=0,413), doença pulmonar (p=0,732), imunodepressão (p=0,208) e obesidade (p=0,613) – não foram encontrados resultados de significado estatístico relevante. Os casos notificados pertencentes a Matosinhos foram investigados pela Unidade de Saúde Pública deste concelho. A curva epidemiológica evidenciou um maior número de casos no

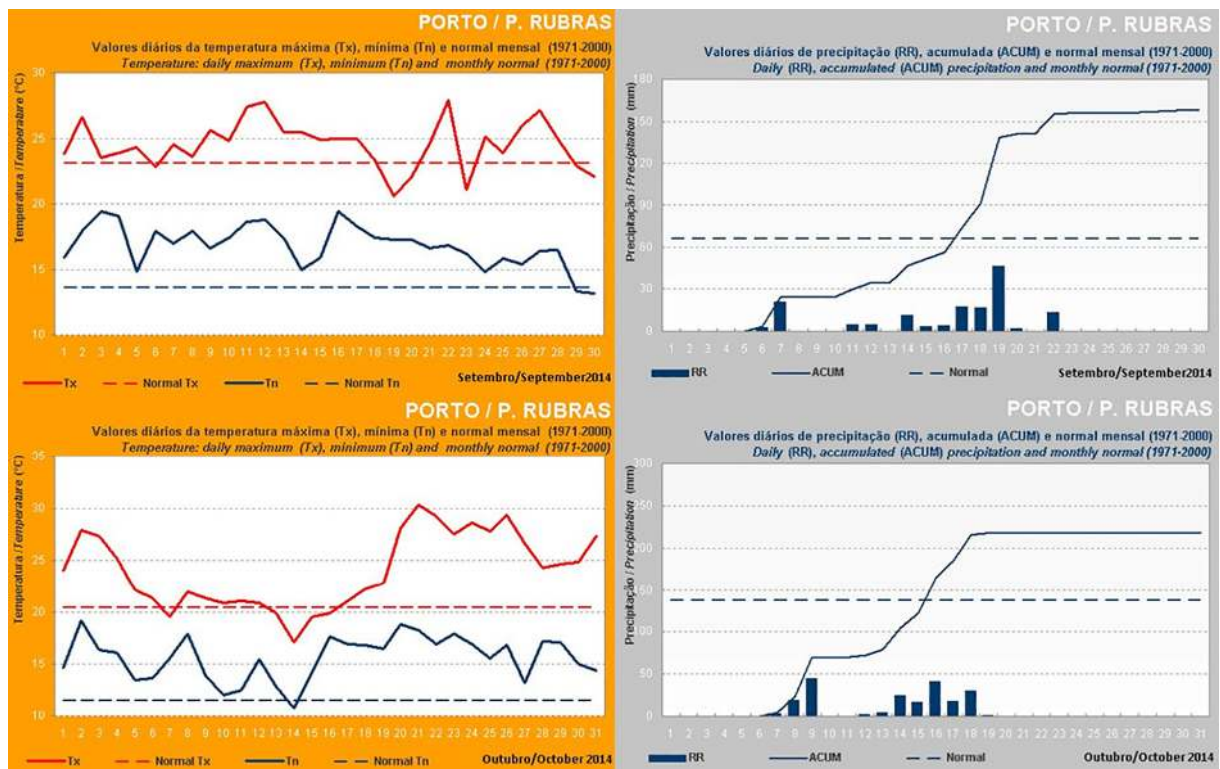


Figura 2 – Valores de temperatura (esquerda) e de precipitação (direita), nos meses de setembro e outubro de 2014 (dados do Instituto Português do Mar e da Atmosfera).

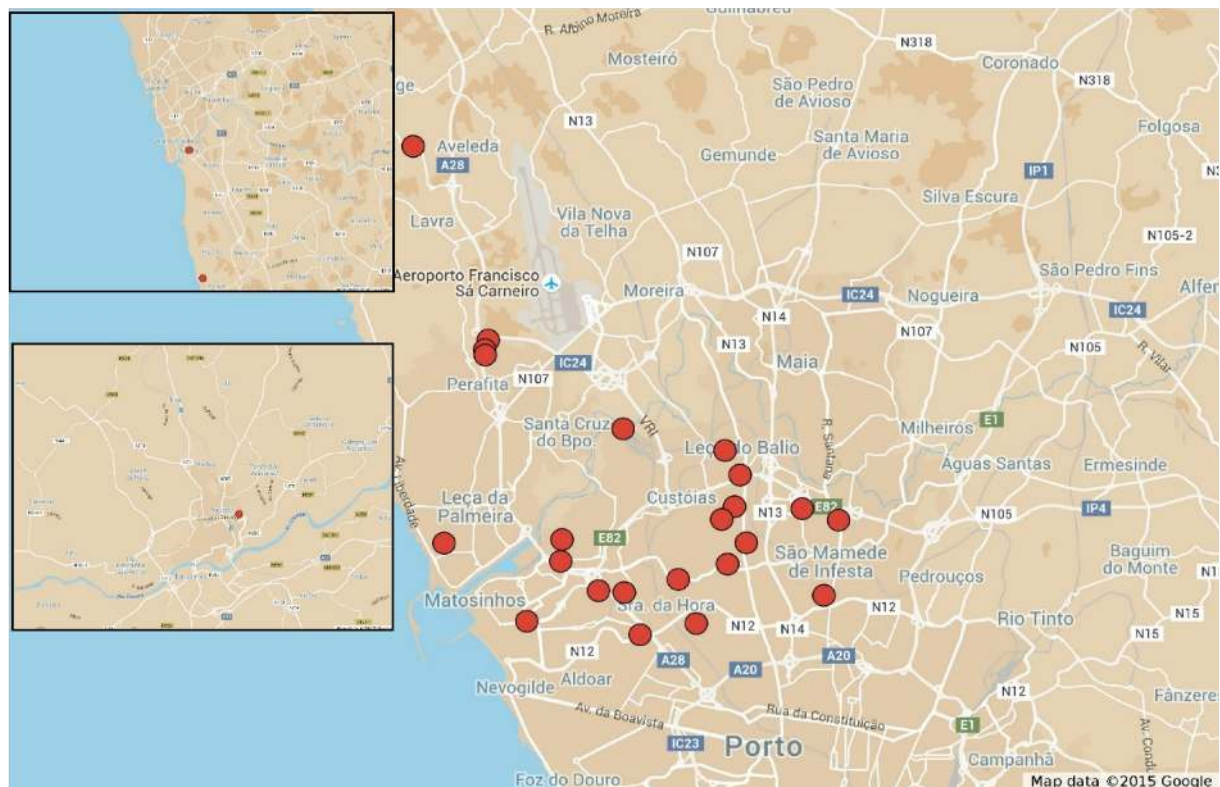


Figura 3 – Georreferenciação dos casos de infeção por Legionella nos concelhos de Matosinhos, Vila do Conde, Barcelos e Porto.

final do verão e início do outono, havendo alguma dispersão geográfica e temporal (Figuras. 1, 2 e 3). Não foi evidente qualquer correlação epidemiológica entre casos conhecidos, tendo sido detetado apenas um *cluster* de 3 casos.

Da investigação epidemiológica relativa à habitação, local de trabalho e aos trajetos diários realizados pelo doente no período de incubação e cruzando estas informações com as fontes possíveis de transmissão, foram identificadas e sinalizadas 41 fontes ambientais. Destas, 17% estavam relacionadas com sistemas de abastecimento e distribuição de água na habitação do doente e 14% com sistemas de rega públicos ou privados, 14% com torres de arrefecimento de indústrias ou armazéns, e 14% com estações de lavagem automóvel, tendo também sido investigadas fontes ornamentais, sistemas de arrefecimento de superfícies comerciais, equipamentos desportivos, unidades prestadoras de cuidados de saúde e estabelecimentos hoteleiros de outros concelhos do país. Da totalidade das fontes ambientais investigadas, foram identificadas aquelas que apresentavam risco provável de transmissão de *Legionella pneumophila*, por possível falha no controlo e/ou monitorização do sistema de tratamento de água. Assim, foi medido o cloro livre nas 17 fontes prováveis e realizada colheita e pesquisa laboratorial para *Legionella pneumophila* em 10. Esta foi detetada em 2 destas fontes. Em todas estas fontes ambientais foram tomadas medidas de proteção da saúde pública, as quais passaram pela sensibilização e consultoria para o controlo e monitorização de transmissão de *Legionella pneumophila*. Foram encerradas as fontes onde foi identificado o agente, até provas do controlo da qualidade e segurança da água.

O período em que se verificou uma maior concentração de casos, entre a segunda quinzena de agosto e o final do mês de outubro de 2014, coincidiu com valores de temperatura e humidade superiores ao esperado para a época do ano, segundo dados do Instituto Português do Mar e da Atmosfera, podendo justificar um aumento da transmissão desta bactéria a nível do concelho (Figuras. 1 e 2).

Não se encontrou relação epidemiológica com o surto observado em Vila Franca de Xira, em novembro de 2014.

## / Discussão

Apesar de constituir uma forma pouco comum de pneumonia, a Doença dos Legionários assume particular importância no contexto de infeção grave, associando-se a mortalidade elevada. Pela ausência de manifestações mais patognomónicas, o diagnóstico apoia-se necessariamente em exames laboratoriais e microbiológicos, nomeadamente na deteção do antigénio urinário. Em termos demográficos, a identificação do maior número de casos em doentes acima de 50 anos relaciona-se provavelmente com um maior número de comorbilidades acumuladas que constituem fatores de risco para a Doença dos Legionários. Neste estudo, verificou-se uma relação estatisticamente significativa entre a insuficiência cardíaca e um pior *outcome* – o tamanho da amostra (26 doentes) poderá ter limitado conclusões mais abrangentes relativamente a outros fatores.

Não foram verificadas mortes o que poderá estar relacionado com a instituição precoce de antibioterapia adequada e/ou monitorização e terapêutica de suporte através da admissão em unidades de cuidados mais diferenciados.

No estudo efetuado, as manifestações extra-respiratórias assumiram destaque nos casos descritos. Os fatores de risco enumerados – em particular a insuficiência cardíaca – mostraram ter impacto na determinação da gravidade clínica e na evolução. O aumento do número de diagnósticos neste período pode estar relacionado com as alterações climáticas verificadas e realça a importância da investigação epidemiológica e da otimização da prevenção. A investigação das fontes ambientais de Doença dos Legionários permitiu sensibilizar a população residente para o controlo e monitorização da *Legionella pneumophila*. Até à data (outubro de 2015), não foi verificada outra concentração de casos como a descrita, no concelho de Matosinhos.

## / Agradecimentos

Os autores agradecem ao sector de Microbiologia do Serviço de Patologia Clínica do Hospital Pedro Hispano e ao Instituto Português do Mar e da Atmosfera, pela autorização da publicação de dados climatéricos.

## / Bibliografia

- 1 Carratalà J, Garcia-Vidal C. An update on *Legionella*. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23:152–157.
- 2 [dgs.pt/doenca-dos-legionarios.aspx](https://dgs.pt/doenca-dos-legionarios.aspx) [homepage na internet]. Doença dos Legionários – Direcção-Geral da Saúde (2014) [consultado a 6 de Fevereiro de 2015]. Disponível em <https://www.dgs.pt/Ums/6/pagina.aspx?ur=1&tid=5518>.
- 3 Phin N, Parry-Ford F, Harrison T, *et al*. Review: Epidemiology and clinical management of Legionnaires' disease. *Lancet Infect Dis* 2014;14: 1011–21.
- 4 Cunha BA. Legionnaire's Disease: Clinical Differentiation from Typical and Other Atypical Pneumonias. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24: 73–105.
- 5 Arnold FW, Summersgill JT, LaJoie AS, *et al*. A Worldwide Perspective of Atypical Pathogens in Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1086–1093.
- 6 Mansilha C, Coelho C, Reinas M, Heitor A. Prevalência da *Legionella pneumophila* em águas de diferentes proveniências das regiões norte e centro de Portugal no período de 2000 a 2006. *Revista Portuguesa de Saúde Pública* 2007; 25 (2): 67–80.
- 7 Bartram J, Chartier Y, Lee JV, Pond K, Surman-Lee S. *Legionella* and the prevention of legionellosis. World Health Organization Press, Geneva, Switzerland, 2007.
- 8 Ricketts KD, Charlett A, Gelb D, *et al*. Weather patterns and Legionnaire's disease: a meteorological study. *Epidemiol Infect* 2009; 137: 1003–1012.
- 9 Hicks LA, Rose CE Jr, Fields BS, *et al*. Increased rainfall is associated with increased risk for legionellosis. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 811–817.
- 10 Fisman DN, Lim S, Wellenius GA, *et al*. It's not the heat, it's the humidity: wet weather increases legionellosis risk in greater Philadelphia metropolitan area. *J Infect Dis* 2005; 192: 2066–2073.
- 11 Ginevra C, Duclos A, Vanhems P, *et al*. Host-Related Risk Factors and Clinical Features of Community-Acquired Legionnaires Disease Due to the Paris and Lorraine Endemic Strains, 1998–2007, France. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 184–91.
- 12 Chidiac C, Che D, Pires-Cronenberger S, *et al*. Factors associated with hospital mortality in community-acquired legionellosis in France. *Eur Respir J* 2012; 39: 963–970.
- 13 Mykietiuik A, Carratalà J, Fernández-Sabé N, *et al*. Clinical outcomes for hospitalized patients with legionella pneumophila in the antigenuria era: the influence of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40:794–9.
- 14 Garrido B. RM, Parra E FJ, Francés A L, *et al*. Antimicrobial Chemotherapy for Legionnaires Disease: Levofloxacin versus Macrolides. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 800–6.
- 15 Griffin AT, Peyrani P, Wiemken T, *et al*. Macrolides versus quinolones in Legionella pneumonia: results from the Community-Acquired Pneumonia Organization international study. *INT J Tuberc Lung Dis* 2010; 14(4): 495–499.
- 16 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Legionnaires' disease in Europe, 2012. Stockholm: ECDC; 2014.
- 17 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual Epidemiological report 2013. Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC; 2013.
- 18 Shivji T, Sousa Pinto C, San-Bento A, *et al*. A large community outbreak of Legionnaires' disease in Vila Franca de Xira, Portugal, October to November 2014. *Euro Surveill*. 2014;19(50):pii=20991.

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

# A importância do macrófago na patofisiologia e no tratamento da sepsis

# The importance of macrophages in the pathophysiology and treatment of sepsis

/ F. Machado<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina da Universidade do Porto  
Serviço de Doenças Infecciosas, Hospital de São João, Porto.

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Correspondência:

Filipe José Silva Machado  
Alameda Prof. Hernâni Monteiro,  
4200-319 Porto, Portugal  
telefone: +351 916075068  
email: filipejsmachado@gmail.com

/ Resumo

A sepsis afeta 30 milhões de pessoas mundialmente e em Portugal é responsável por 22% dos internamentos em Unidades de Cuidados Intensivos. A imunidade inata, nomeadamente o seu principal efetor, o macrófago, desempenham um importante papel na patofisiologia desta síndrome pois, entre outras funções, regula uma complexa e heterogénea rede pró e anti-inflamatória com a libertação de uma “tempestade de citocinas” após o reconhecimento de padrões conservados de microrganismos (PAMPs) pelos seus recetores *toll-like receptors* (TLR) e *nod-like receptors* (NLR). Algumas das citocinas libertadas como o *tumor necrosis factor* (TNF- $\alpha$ ), interleucina 1 (IL-1), *macrophage migration inhibitory factor* (MIF), *high mobility group box 1* (HMGB 1), interferão (INF- $\alpha$ ), interleucina 6 (IL-6), *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF) e os recetores *programmed death 1* (PD-1) e *programmed death ligand 1* (PDL-1) podem ser potenciais alvos para terapêutica imunológica. Contudo, apesar das falhas de inúmeros ensaios anteriores com este tipo de fármacos e, após uma revisão das potenciais causas para tal, destaca-se a possibilidade de utilizar fiéis biomarcadores como o *human leukocyte antigen-DR* (HLA-DR), TNF- $\alpha$ :IL-10 e PD-1/PDL-1 para caracterizar o estado imunológico do doente e assim facilitar a aplicação desta terapêutica que é muito dirigida mas que atua num mecanismo heterogéneo.

**Palavras-chave:** sepsis; macrófago; terapêutica imunológica

/ Abstract

Sepsis affects 3 million people worldwide and is responsible for 22% of the hospital admissions in Intensive Care Units. Innate immunity, namely the macrophage, its main effector, has an important role in this syndrome's pathophysiology because, between other functions, it regulates a complex and heterogeneous pro and anti-

Artigo recebido em  
23/02/2016

Artigo aceite para publicação em  
07/04/2016

*inflammatory network with the release of a “cytokine storm” after the recognition of microorganism conserved patterns (PAMPs) by the macrophage receptors` toll-like receptors (TLR) and nod-like receptors (NLR). Some of the cytokines released are tumor necrosis factor (TNF- ), interleukin 1 (IL-1), macrophage migration inhibitory factor (MIF), high mobility group box 1 (HMGB 1), interferon (INF- ), interleukin 6 (IL-6), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and programmed death 1 (PD-1) and programmed death ligand 1 (PDL-1) receptors that can all be potential targets to immunologic therapies. Nevertheless, besides the previous failures of innumerous trials with this kind of drugs and, after the review of potential causes to that, we emphasize the necessity to use faithful biomarkers such as human leukocyte antigen-DR (HLA-DR), TNF: IL-10 and PD1/PDL-1 to characterize the patient`s immunologic state and thus be able to apply this kind of therapy that is very specific but actuate in a so heterogeneous mechanism.*

**Key-words:** sepsis; macrophage; immunologic therapies

---

## / Introdução

A sepsis é um problema de saúde mundial, estimando-se que cerca de 30 milhões de pessoas sejam afetadas anualmente em todo o mundo e que dessas, uma elevada parcela morra ou fique com sequelas permanentes.<sup>1</sup> Portugal enquadra-se neste panorama com uma estimativa de que 22% dos internamentos em Unidades de Cuidados Intensivos sejam devidos a sepsis e com uma mortalidade hospitalar que ronda os 40%.<sup>2,3</sup> Associando-se a estes números os elevados custos hospitalares destes doentes, esta síndrome torna-se inegavelmente um urgente e preocupante problema de saúde.<sup>1</sup> Sabe-se que foram inúmeros os insucessos das terapêuticas imunomoduladoras nas últimas décadas fazendo com que as estatísticas da sepsis se mantivessem com valores demasiado elevados e preocupantes para o desejável na sociedade atual.<sup>4,5</sup> Uma vez que a imunidade inata tem um papel de relevo na fisiopatologia desta doença, nomeadamente através das funções do macrófago que é a principal célula efetora deste tipo de imunidade, para a compreensão das questões relacionadas com as terapêuticas imunológicas, focamos nesta revisão os aspetos mais importantes da imunidade inata e do macrófago na fisiopatologia da sepsis e ponderam-se ainda possíveis causas para as sucessivas falhas deste tipo de terapêuticas.<sup>6,7</sup> Destacamos ainda alguns dos meios que tentam possibilitar uma correta adequação do fármaco imunomodulador ao doente, de forma individualizada, e ainda salientamos alguns dos principais mediadores imunológicos que se considera poderem ser usados como alvos terapêuticos.

## / Métodos

O trabalho apresentado é uma revisão da literatura do tipo monografia. As referências desta revisão foram identificadas por pesquisa na MEDLINE, através da Pubmed, com os termos: “Sepsis and innate immunity”, “macrophage and sepsis”, “cytokines and sepsis”, “biomarkers and sepsis” and “immunotherapies and sepsis”. Foram selecionados artigos de acordo com o título e/ou resumo, publicados entre janeiro de 1992 e fevereiro de 2016 e foram apenas incluídos artigos em Inglês. Outros artigos e referências considerados relevantes foram também selecionados e citados. Foram ainda incluídos uma circular normativa da Direção-Geral de Saúde e os dados de um artigo publicado no website [www.world-sepsis-day.org](http://www.world-sepsis-day.org).

## / Sepsis: definição e avaliação

As definições de sepsis foram revistas num renovado consenso internacional (Sepsis-3) que caracterizou esta síndrome como uma disfunção orgânica grave e potencialmente fatal, causada por uma desregulação da resposta do hospedeiro a uma infeção. De facto, ao passo que anteriormente a sua caracterização era suportada nos critérios da Síndrome de resposta inflamatória sistémica (SRIS), a sua definição centra-se agora na questão da disfunção orgânica relacionada com a infeção. Apesar dos critérios de SRIS poderem ainda ser úteis no auxílio do diagnóstico, o índice SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) é o instrumento apontado

para a identificação de doentes com disfunção orgânica com infecção. Apesar de tudo, não existe ainda nenhum teste diagnóstico *gold standard* para a sepsis.

O índice SOFA avalia diversos parâmetros como a relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, contagem plaquetária, quantificação das bilirrubinas, pressão arterial média, escala de coma de Glasgow e, por fim, doseamento da creatinina e débito urinário.

Deste modo, uma pontuação igual ou superior a 2 neste índice, na sequência de uma infecção, parece sugerir o diagnóstico de sepsis, acarretando um risco acrescido de mortalidade de 10% comparativamente a pontuações inferiores. Não obstante, em pacientes fora do hospital ou em sala de emergência com apenas suspeita de infecção, pode ser rapidamente aplicado o qSOFA (*quick Sequential Organ Failure Assessment*), uma versão simplificada deste índice, realizada à cabeceira do doente, que inclui alterações do estado mental, pressão arterial sistólica igual ou inferior a 110 mmHg ou frequência respiratória igual ou superior a 22 ciclos/min. Assim, uma pontuação igual ou superior a 2 neste índice deverá motivar a pesquisa de disfunção de órgão com recurso do índice completo SOFA uma vez que estes doentes apresentam maior probabilidade de ter resultados desfavoráveis típicos de sepsis.<sup>9</sup>

### / O macrófago: importância na fisiopatologia e possível alvo terapêutico

De acordo com o conhecimento atual sobre a fisiopatologia da sepsis sabe-se que a imunidade inata assume um papel central no mecanismo da doença tendo o macrófago, principal efetor deste tipo de imunidade, um papel de destaque pelas suas funções no combate a agentes patogénicos através da libertação de citocinas, peptídeos antimicrobianos, radicais livres e pelas suas capacidades de fagocitose, opsonização e atividade microbicida.<sup>6,7</sup>

Os macrófagos dividem-se em dois subgrupos: o tipo M1, sob influência do interferão gama (INF- $\alpha$ ) que, com a sua ação estimuladora, promove a produção e libertação de citocinas pró-inflamatórias pelo macrófago em resposta a estímulos como a exposição a endotoxinas, ou ainda, o tipo M2, sob influência da interleucina 4, 10 e 13 (IL-4, IL-10 e IL-13) que, pela sua função desativadora, inibem a produção das citocinas pró-inflamatórias e promovem libertação de citocinas anti-inflamatórias.<sup>7</sup> Esta variabilidade de resposta dos macrófagos a diferentes estímulos inflamatórios e a diferente sensibilidade a esses estímulos é explicada pela diferente forma de regulação dos genes das citocinas.<sup>9</sup>

As citocinas libertadas pelo macrófago são moléculas efetoras essenciais no desempenhar das funções da imunidade inata pois permitem, em conjunto com outros mediadores, promover a defesa do hospedeiro eliminando os agentes patogénicos invasores.<sup>7,9</sup> A resposta inflamatória é então importante na defesa do hospedeiro,

bem como a resposta anti-inflamatória é essencial na contenção do processo inflamatório, contudo, se não houver um equilíbrio adequado entre ambas, tornam-se deletérias.<sup>4,5,9,10</sup> Assim, as infecções levam à libertação de uma "tempestade de citocinas", pró e anti-inflamatórias e é o seu equilíbrio que determina o balanço final desta complexa rede de mediadores inflamatórios.<sup>4,11-15</sup>

### O papel dos recetores de superfície do macrófago

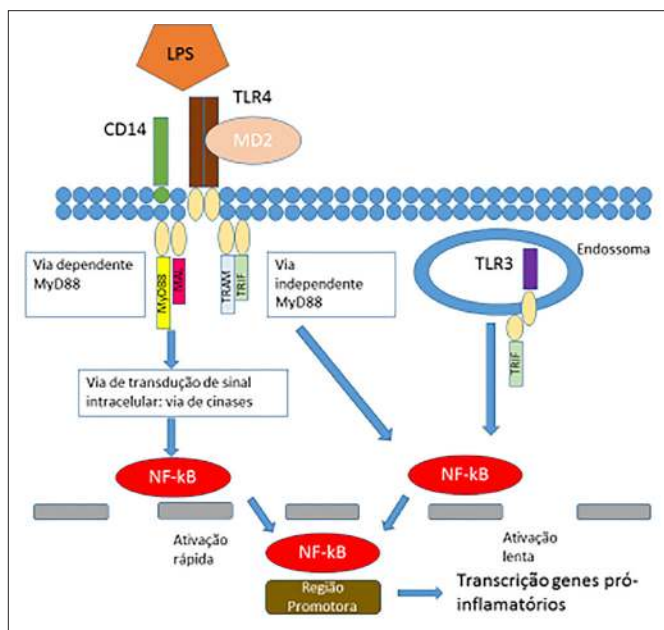
Os microrganismos possuem na sua estrutura padrões conservados, denominados de *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs), que podem ser o lipopolissacarídeo (LPS), ou outros como peptidoglicano, lipopeptídeo e flagelina.<sup>4,6,11,16,17</sup> Além disso, a agressão dos agentes patogénicos ao tecido permite a libertação de proteínas e mediadores como alarminas, sendo este grupo denominado de *damage-associated molecular pattern molecules* (DAMPs).<sup>4,6,10</sup> Quer as PAMPs quer as DAMPs podem ligar-se a recetores na superfície do macrófago, denominado por *pattern recognition receptors* (PRR), que reconhecem estes padrões conservados.<sup>4,6,11</sup> Os dois tipos de PRRs com funções importantes na fisiopatologia da sepsis são os *toll-like receptors* (TLR) e *nod-like receptors* (NLR) que, após ativação da sinalização intracelular por diferentes mediadores, ativam o *nuclear factor-kappaB* (NF- $\kappa$ B), um complexo proteico que desempenha inúmeras funções de entre as quais a transcrição de genes de mediadores pró-inflamatórios.<sup>4,6,7,11,16,18</sup>

#### *Toll-like receptors (TLR)*

Os TLR são constituídos por ectodomínios, responsáveis pelo reconhecimento dos padrões conservados dos microrganismos, e por domínios intracelulares recetores toll-interleucina 1 (TIR), que fazem a transmissão do sinal e ativam a transcrição de mediadores inflamatórios.<sup>6,19</sup> A maioria dos TLR necessitam de interação com outra(s) moléculas para a transdução do sinal como por exemplo homodímeros *toll-like receptor 4* (TLR 4) para sinalizar eficazmente através deste recetor (Figura 1).<sup>6,16</sup>

Diferentes recetores TLR apresentam diferente localização no macrófago de acordo com a sua função, pelo que o TLR 4 se localiza na superfície da célula para com maior facilidade contactar com o material microbiano.<sup>6,16</sup>

A família TLR apresenta diferentes vias de sinalização intracelular, sendo a mais frequente a que o faz via proteína My D88 (*myeloid differentiation primary response gene 88*) mas que pode ser também via *toll receptor domain-containing adapter-inducing interferon- $\beta$*  (TRIF) quando a sinalização é feita pelo *toll-like receptor 3* (TLR 3).<sup>19</sup> Há também a via *toll-interleukin 1 receptor (TIR) domain containing adaptor protein* (TIRAP) que conecta o TLR 2 e o TLR 4 ao MyD88 e a via *TRIF-related adaptor molecule* (TRAM) que une o TLR 4 ao TRIF.<sup>16,19</sup>



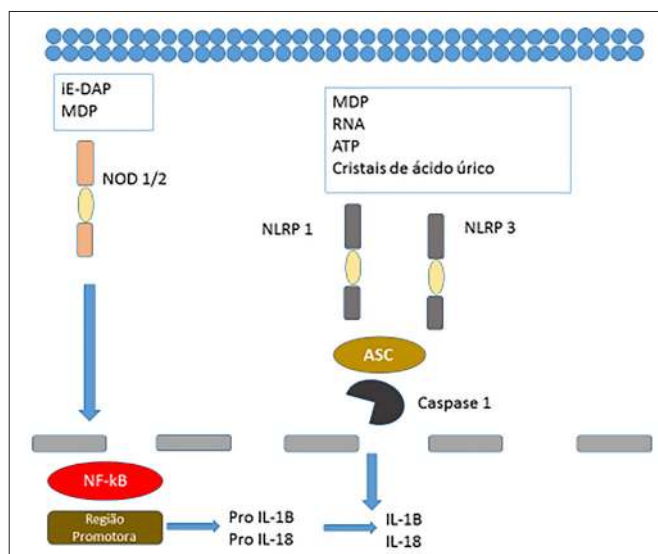
LPS: Lipopolissacarídeo; MAL: MyD88-adapter-like; MyD88: Myeloid differentiation primary response gene 88; NF-κB: Nuclear factor-κappaB; TLR-3: Toll-like receptor 3; TLR-4: Toll-like receptor 4; TRAM: TRIF-related adaptor molecule; TRIF: Toll Receptor domain-containing adapter-inducing interferon-β. (Adaptado de Kendrick SW, Jones DJ. Mechanisms of Innate Immunity in Sepsis. In: Baudouin S, editor. Sepsis. Competency-Based Critical Care: Springer London; 2008. p. 5-10 )

Figura 1 – Via de sinalização desencadeada pelos TLRs

Concretamente em relação à sepsis e sendo que o LPS é o indutor da resposta imune inata mais potente, este liga-se ao TLR 4 que, após formação de homodímero, requer a interação de outras moléculas como o CD14 e MD2 para a ativação efetiva do complexo recetor. Só após esta ativação é transmitido o sinal à proteína My D88 que recruta uma cadeia de cinases que culmina na translocação do NF-κβ para o núcleo, fosforilação e consequente transcrição de reguladores que ativem a transcrição de genes pró-inflamatórios.<sup>16</sup>

*Nod-like receptors (NLR)*

Os microrganismos que invadem o citoplasma são reconhecidos por PRRs citoplasmáticos como NLR e *retinoic acid-inducible gene-1 (RIG-I) like receptors (RLRs)*.<sup>6,19</sup> Os NLRs são subcategorizados de acordo com os seus domínios N-terminais.<sup>6</sup> Estes podem ser de dois tipos, ou *nucleotide-binding oligomerization domain (NODs)*, NLRs que reconhecem fragmentos de peptidoglicano bacteriano, ou NLRPs, NLR com domínio de pirina N-terminal, que possuem uma molécula adaptadora central denominada *apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain (ASC)* (Figura 2).<sup>6,19</sup> Os NLRPs formam complexos multimoleculares denominados inflamassomas que ativam caspases e assim estimulam a libertação de citocinas pró-inflamatórias.<sup>6,10,19</sup> Estes processos apresentam um equilíbrio muito delicado comprovado por estudos que comparam doentes críticos com e sem sepsis que demonstram que os doentes com sepsis apresentam menores níveis de mRNA de ASC e caspase 1 e,



ASC: Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain; ATP: adenosina trifosfato; iE-DAP: gamma-D-glutamyl-mesodiaminopimelic acid (peptidoglycan fragment); IL-1/18: Interleukine 1/18; MDP: muramyl dipeptide (peptidoglycan fragment); NLRP1/3: Nod-like receptor protein 1/3; NOD 1/2: Nucleotide-binding oligomerization domain 1/2; RNA: ribonucleic acid (Adaptado de: Opitz B, Eitel J, Meixenberger K, Suttrop N. Role of Toll-like receptors, NOD-like receptors and RIG-I-like receptors in endothelial cells and systemic infections. Thrombosis and haemostasis. 2009;102(6):1103-9.)

Figura 2 – Via de sinalização desencadeada pelos NLRs

assim, contribuem mais para o estado imunodeprimido dos mesmos.<sup>6</sup> Contudo, a capacidade de ativação da inflamação e das caspases contribuiu também para as lesões multiorgânicas provocadas pela sepsis.<sup>4,6,10</sup> As consequências benéficas ou não deste processo dependem da extensão e duração da ativação dos inflamassomas, sendo esta uma fronteira muito ténue.<sup>6,11</sup>

**Citocinas: mediadores e principais alvos da terapêutica imunomoduladora**

Após a transdução do sinal desencadeado pela interação das PAMPs com os PRRs são libertadas inúmeras citocinas, pró e anti-inflamatórias, simultaneamente, dando o nome a este fenómeno de "tempestade de citocinas".<sup>4,6,11,12,14,15</sup> Para além desta variabilidade de mediadores libertados na resposta do macrófago acresce ainda a variável de que diferentes doentes com sepsis apresentam diferentes perfis imunológicos, não havendo assim um estereótipo de resposta nesta síndrome, o que torna todo o processo ainda mais complexo e heterogéneo.<sup>4,11,13</sup>

Uma vez que o macrófago é pedra angular na resposta da imunidade inata e as citocinas são moléculas efetoras por ele produzidas e essenciais à sua função, destacamos em seguida algumas destas moléculas que, além de implicação na fisiopatologia, tem vindo a ser usadas em ensaios por serem possíveis alvos terapêuticos (Tabela I).

### *Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 1 (IL-1)*

TNF- $\alpha$  é uma proteína com origem maioritariamente em células imunes ativadas (como o macrófago) em resposta a diversos estímulos de entre os quais os infecciosos.<sup>11,20</sup> O TNF- $\alpha$  é um mediador precoce desta cascata (libertado cerca de 30 minutos após o estímulo) e atua por via de recetores específicos como o *tumor necrosis factor receptor 1 e 2* (TNFR 1 e 2), conduzindo à consequente ativação de células imunes e de uma cascata de mediadores pró-inflamatórios. Além disso, o TNF- $\alpha$  exerce também ação no macrófago aumentando a sua produção, promovendo a sua ativação, diferenciação bem como a sua sobrevivência.<sup>11</sup>

De forma semelhante, também a IL-1 é libertada por macrófagos ativados numa altura semelhante ao TNF- $\alpha$ , mas em menor quantidade, fazendo a sua sinalização também via dois recetores transmembranares, o *IL1-receptor type 1 e 2* (IL-1R1 e IL-1R2), que desencadeiam efeitos semelhantes.<sup>11,20</sup>

Assim, o TNF- $\alpha$  e a IL-1 são importantes mediadores da ativação e amplificação das cascatas inflamatórias de forma autócrina e parácrina, pela ativação de macrófagos e estimulação para a secreção de outras citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores como radicais de oxigénio, originando complicações como a falência multiorgânica.<sup>11,21</sup> Por ser maestro de toda esta cascata de produção de citocinas o TNF- $\alpha$  é considerado um dos mais importantes reguladores, a par da IL-1, que é também ela fulcral na regulação da inflamação.<sup>11,22</sup>

Modelos experimentais animais comprovaram tudo isto pois o TNF- $\alpha$  e a IL-1 demonstraram ser capazes de causar uma síndrome semelhante ao choque séptico e revelaram estar envolvidos na patogénese da sepsis já que a administração de endotoxinas bacterianas resultava na produção e libertação destes mediadores na circulação sistémica com um importante poder pró-inflamatório.<sup>11,22,23</sup>

Estas citocinas têm recetores solúveis e recetores antagonistas denominados *soluble tumor necrosis factor receptors* (sTNFR), IL-1R2 e *IL-1 receptor antagonist* (IL-1Ra) que modulam a atividade destas citocinas.<sup>22</sup> Assim, verificou-se em experimentação animal com modelos de choque séptico que a administração de IL-1Ra aumentava a sobrevivência, sugerindo assim um possível papel terapêutico.<sup>5,11,22</sup>

Então, o balanço entre as citocinas e os seus recetores parece um importante indicador de prognóstico e uma possível via de tratamento através dos seus inibidores.<sup>11</sup>

Apesar de tudo, a maioria dos ensaios realizados com anticorpos monoclonais dirigidos ao TNF- $\alpha$ , com uso de sTNFRs, IL-1R1 e recetores IL-1 solúveis, em doentes com sepsis, falharam em mostrar diminuição na mortalidade, apesar dos resultados promissores em modelos experimentais de sepsis.<sup>5,11,21,24</sup> Estes resultados foram obviamente inesperados na medida em que quer o TNF- $\alpha$  quer o IL-1 apresentam um papel fulcral na resposta pró-inflamatória.<sup>11</sup>

### *Macrophage migration inhibitory factor (MIF)*

O MIF pode ser libertado pela hipófise após a estimulação por endotoxinas como LPS, mas também pelos macrófagos e pela glândula supra-renal perante esse mesmo estímulo.<sup>11, 25-27</sup> Esta citocina é considerada uma molécula pró-inflamatória tardia, contrariamente à maioria das citocinas que são libertadas numa fase precoce da resposta inflamatória.<sup>28</sup> Não só o LPS estimula a libertação deste mediador mas também o TNF- $\alpha$ , INF- $\lambda$  e C5a são potentes indutores da sua secreção pelos leucócitos, que, após libertado, exerce então ação de citocina pró-inflamatória promovendo a resposta inata imune com ativação dos macrófagos.<sup>4,11,26</sup>

O MIF exerce o seu efeito pró-inflamatório devido à ação da sua tautomerase, podendo também ainda induzir e amplificar a produção de outras citocinas pró-inflamatórias e aumentar a expressão de TLR 4.<sup>4,11,26</sup> Em elevadas quantidades, inibe a apoptose dos macrófagos dependentes da p53 e estabelece uma resposta inflamatória sustentada.<sup>4,26</sup> De facto, doentes com sepsis revelaram ter níveis aumentados de MIF que parecem condicionar uma maior severidade da doença e maior mortalidade.<sup>4</sup>

A deficiência do MIF leva a uma resposta diminuída ao LPS pela diminuição da expressão do TLR 4, condicionando assim uma diminuição dos níveis circulantes de TNF- $\alpha$ , por exemplo, e protegendo desta forma os modelos ratinhos de desenvolver choque séptico.<sup>6,25</sup>

A neutralização do MIF ou a inibição da atividade da sua tautomerase promove uma diminuição da inflamação e um aumento da sobrevida mesmo sendo o início da terapêutica imunomoduladora pós início da doença.<sup>4,26</sup>

Comparativamente com a terapia anti-TNF, a terapia anti-MIF parece não afetar a capacidade do hospedeiro combater a infeção causada por uma bactéria extracelular.<sup>25</sup>

### *High mobility group box 1 (HMGB 1)*

A HMGB 1, assim como o MIF, surge na fase mais tardia da resposta inflamatória.<sup>6,26,28</sup> A sua principal fonte nos processos inflamatórios é o macrófago, mas também os neutrófilos, e pode ser induzida por outras citocinas pró-inflamatórias e agentes patogénicos.<sup>4,26,28</sup> Este mediador encontra-se elevado na sepsis e promove a atividade de outros mediadores pró-inflamatórios como IL-1, funcionando também como um vetor inflamatório.<sup>5,6,26</sup> A HMGB-1 interage também com o TLR-2 e 4 e, via NF- $\kappa$ B, estimula a resposta inflamatória promovendo a destruição da barreira celular epitelial.<sup>4,6,26</sup>

Em ratinhos com tratamento com anticorpos anti-HMGB 1 verificou-se uma diminuição da letalidade das endotoxinas e um aumento da taxa de sobrevivência em doentes com sepsis.<sup>4-6,24,26</sup>

Sabe-se ainda que a ativação da via colinérgica anti-inflamatória inibe a secreção deste mediador, promovendo o aumento da sobrevida. Esta via para inibir a secreção de HMGB 1 pode ser uma nova janela na terapêutica que deve ser explorada.<sup>4,26</sup>

TABELA I: CITOCINAS: MEDIADORES E PRINCIPAIS ALVOS TERAPÊUTICOS

CITOCINAS	ORIGEM	FUNÇÃO PRINCIPAL	POSSIVEL ALVO TERAPÊUTICO
<b>Tumor necrosis factor alpha (TNF-α)</b>	Células imunes ativadas (como o macrófago)	Ativação e amplificação das cascatas inflamatórias de duas formas: - Autócrina - Parácrina: ativação e estimulação de macrófagos para a secreção de outras citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores	Recetores solúveis e recetores antagonistas : <i>Soluble tumor necrosis factor receptors</i> (sTNFR), IL-1R2 e <i>IL-1 receptor antagonist</i> (IL-1Ra) para a antagonização da ação do TNF-α e do IL-1
<b>Interleucina 1 (IL-1)</b>			
<b>Macrophage migration inhibitory factor (MIF)</b>	Hipófise Macrófagos Glândula supra-renal	Efeito pró inflamatório: ação da sua tautomerase Indução e amplificação da produção de outras citocinas pró-inflamatórias (ativação dos macrófagos)	Neutralização do MIF ou inibição da atividade da sua tautomerase para a diminuição da atividade inflamatória
<b>High mobility group box 1 (HMGB 1)</b>	Macrófago Monócitos Neutrófilos	Promoção da atividade de outros mediadores pró-inflamatórios como IL-1 (função de vector inflamatório)	Anticorpos anti-HMGB 1 promovem a diminuição da letalidade das endotoxinas Ativação da via colinérgica anti-inflamatória inibe a secreção deste mediador
<b>Interferão Gama (INF-λ)</b>	Células NK, Th1 e células T CD8+ citotóxicas; Macrófago (indiretamente, através de citocinas por ele produzidas como o TNF-α, IL-12 e IL-18 )	Mediador pró-inflamatório Imunorregulação	INF-λ para reversão da anergia dos monócitos (aumento do HLA-DR na superfície) em doentes com sepsis em fase imunossupressiva
<b>Interleucina 6 (IL-6)</b>	Macrófagos Células dendríticas Linfócitos	Ativação de linfócitos Ativação cascata de coagulação Ação pirogénica Respostas de fase aguda a estímulos inflamatórios Promoção da resposta anti-inflamatória	Deleção do gene IL-6 para proteção da mortalidade causada pela infeção e desenvolvimento de falência orgânica
<b>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)</b>	Macrófagos Células T Células <i>Natural Killer</i> (NK)	Aumento da produção de neutrófilos, monócitos e macrófagos	GM-CSF para reversão da anergia dos monócitos (aumento do HLA-DR na superfície) em doentes com sepsis em fase imunossupressiva
OUTROS ALVOS RELACIONADOS COM AS CITOCINAS			
<b>Programmed Death 1 (PD-1)</b>	PD-1:	<i>Down regulation</i> dos linfócitos	Anticorpos anti-PD-1 e anti-PDL-1 para o restabelecimento da resposta imunitária e inibição a apoptose.
<b>Programmed Death Ligand 1 (PDL-1)</b>	linfócitos PDL-1: monócitos	Inibição da função do macrófago (indução de imunossupressão)	

### Interferão Gama (INF- $\lambda$ )

O INF- $\lambda$  é maioritariamente produzido por células NK, Th1 e células T CD8+ citotóxicas, contudo, o macrófago através de citocinas por ele produzidas como o TNF $\alpha$ , IL-12 e IL-18 regula e estimula a produção do Interferão.<sup>5,11</sup> Este mediador apresenta um importante papel imunorregulador na medida em que ratinhos sem capacidade de libertação de INF- $\lambda$  eram mais suscetíveis à infeção e também a sua neutralização tornava-os mais resistentes ao desenvolvimento de choque séptico induzido pelo LPS.<sup>11</sup> Apesar disso, os níveis plasmáticos desta citocina não demonstraram ter relação com a severidade ou mortalidade da sepsis.<sup>5,11</sup>

O uso de INF- $\lambda$  na terapêutica permite a reversão da anergia dos monócitos (aumento do HLA-DR na superfície) e aumento da taxa de sobrevivência em doentes com sepsis em fase imunossupressiva.<sup>11</sup>

### Interleucina 6 (IL-6)

Citocina produzida maioritariamente por macrófagos de entre outras células como dendríticas e linfócitos, em resposta à estimulação por LPS ou por outras citocinas como TNF- $\alpha$  e IL-1.<sup>5,11</sup> O IL-6 não induz por si só um quadro clínico semelhante à sepsis, contudo, os seus níveis estão elevados na sepsis e correlacionam-se com índices clínicos, existência de falência multiorgânica e choque séptico.<sup>11</sup> Este mediador induz o aumento de produção de PMNs, ativação de linfócitos, cascata de coagulação, exerce ação pirogénica e medeia respostas de fase aguda face a estímulos inflamatórios.<sup>5,11</sup> Estudos em ratinhos demonstraram que a deleção do gene IL-6 protegia-os da mortalidade causada pela infeção e do desenvolvimento de falência orgânica.<sup>11</sup>

Apesar destas funções da IL-6, esta tem também uma ação promotora da resposta anti-inflamatória, inibindo a libertação do TNF- $\alpha$  e IL-1 e, por sua vez, estimulando a libertação de citocinas anti-inflamatórias como IL-1Ra, sTNFRs, IL-10, TGF- $\beta$  e cortisol.<sup>5,11</sup>

O seu doseamento parece ser útil como indicador de prognóstico e de doentes que mais beneficiarão em iniciar rapidamente medidas de suporte, já que é considerada uma das citocinas com maior relação com a taxa de mortalidade na sepsis.<sup>5,20,29</sup>

### Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)

O GM-CSF é uma glicoproteína secretada por macrófagos, de entre outras células como células T e *Natural Killer* (NK), que atua como uma citocina promovendo o aumento da produção de neutrófilos, monócitos e macrófagos.<sup>5,13</sup>

O seu uso em doentes com sepsis em fase imunossupressiva, identificados pela diminuição da expressão do HLA-DR nos monócitos por exemplo, permitiu o restabelecimento da expressão normal de HLA-DR, aumento da libertação de TNF- $\alpha$  e uma diminuição das infeções nosocomiais graças à restituição da imunidade inata. Apesar disso, o seu uso ainda não demonstrou benefícios na mortalidade destes doentes.<sup>5,10,11,13</sup>

### Outros Alvos relacionados com as Citocinas

#### *Programmed Death 1 (PD-1) e Programmed Death Ligand 1 (PDL-1)*

O PD-1 encontra-se nos linfócitos e o PDL-1 nos monócitos. Em macrófagos de modelos de sepsis é induzida a expressão destes recetores que suprimem os linfócitos e inibem as funções do macrófago, induzindo portanto um estado de imunossupressão.<sup>13,14,30</sup>

Sabe-se que em doentes com sepsis estas duas moléculas apresentam uma elevada expressão e que, o seu bloqueio, promove o aumento de citocinas inflamatórias e a diminuição da apoptose de células T.<sup>14,30</sup> O seu bloqueio por anticorpos específicos melhora a sobrevida em ratinhos com sepsis em fase imunossupressiva, e este benefício aparenta ocorrer mesmo em fases mais tardias da sepsis.<sup>30</sup> De facto, o anticorpo dirigido contra estes recetores parece restaurar a resposta imunitária e inibir a apoptose.<sup>14,30</sup>

Comparativamente com o tratamento com o anticorpo para INF- $\lambda$ , a inibição do PD-1 e PDL-1 parece ser o melhor tratamento entre os dois na medida em que permite restabelecer a produção do Interferão e apresenta ainda outros benefícios noutras células imunológicas(11).rg.

### / As controvérsias na terapêutica da sepsis

A maioria dos estudos feitos nos 20 anos anteriores com o objetivo de aplicar terapêuticas imunomoduladoras na clínica falharam claramente, mantendo-se assim a elevada taxa de mortalidade desta síndrome.<sup>4,5,15,24</sup> O *anti-toll like receptor 4* (TLR 4) *Eritoran Tetrasodium* falhou na fase III do ensaio clínico randomizado em mostrar melhoria do objectivo primário "mortalidade aos 28 dias por todas as causas" numa coorte de 2000 doentes com sepsis grave.<sup>4,28,31</sup> Também a proteína C ativada recombinada, *Drotrecogin alfa*, foi retirada do mercado após falhar em demonstrar melhoria nos resultados num ensaio mundial.<sup>28,31</sup> Este fármaco havia demonstrado num ensaio anterior melhoria na sobrevida, algo não confirmado num subsequente. De facto, estas consecutivas perdas de potenciais e promissores alvos terapêuticos levaram a comunidade científica a refletir sobre o que estaria então a falhar.<sup>10,31</sup>

Em primeiro lugar, no desenho do ensaio clínico, é necessário ter em consideração a heterogeneidade dos doentes a incluir, uma vez que em estudos animais, estes constituem uma população homogénea, sem comorbilidades, ao invés do que sucede nos estudos com humanos.<sup>5,10,24,31</sup> Ainda as variações genéticas e epigenéticas como mutações nos genes que codificam PRRs ou mediadores inflamatórios e os seus recetores introduzem variabilidade e podem ter consequências na resposta do hospedeiro.<sup>4</sup> Para além disso, a classificação em sepsis, sepsis grave ou choque séptico, pode abranger doentes com níveis de gravidade bem diferentes e cada um com mecanismos

patofisiológicos específicos diferentes. Deste modo, esta generalização deve-se à falta de critérios específicos e reprodutíveis que permitam agrupar os doentes de acordo com os mecanismos específicos da doença e com o seu perfil imunológico para assim permitir a aplicação de terapêuticas específicas.<sup>10,31</sup>

Em segundo lugar, quando se testam fármacos específicos que atuam numa tão complexa rede de resposta à infeção, seria necessário ajustar os tamanhos amostrais para conseguirem detetar discretos efeitos terapêuticos.<sup>5,31</sup> Para além disso, o objetivo tipicamente usado no final da fase II que é a "mortalidade por todas as causas aos 28 dias" parece não ser a melhor medida de sucesso a usar pois, aos 28 dias, muitos pacientes estão ainda hospitalizados e a evidência parece demonstrar que muitas das sequelas da sepsis são mais tardias que este *cut-off* temporal. Um objetivo mais tardio que conjugasse mortalidade com outras sequelas como físicas e cognitivas seria mais direcionado para o doente e até poderia alterar o rumo de desenvolvimento de alguns fármacos.<sup>5,24,31</sup>

Em terceiro lugar, as unidades de cuidados intensivos e os serviços de emergência médica obtêm excelentes resultados com o suporte dos doentes e no controlo da fase inicial da infeção (algo que não parece estar bem reproduzido nos modelos animais), o que demonstra a maior necessidade de direcionar a atenção para a resposta tardia à infeção.<sup>10,31</sup> Além disso, a maioria das citocinas são mediadoras precoces da inflamação cuja janela temporal em que estão elevadas é curta, retornando ao basal após poucas horas, daí que quando intervencionado o doente o tratamento seja ineficaz.<sup>5,11,24</sup> Então, mais uma vez, talvez o foco da investigação devesse estar mais voltado para a resposta tardia da sepsis e seus mediadores, bem como para as fases de recuperação, iniciando a terapêutica em doentes com características imunológicas específicas e que evidenciem disfunção orgânica, de forma a promover a recuperação precoce e a diminuição da morbilidade e mortalidade tardias.<sup>31</sup>

De salientar que deve ainda ser abandonada a conceção de que um único mediador pode ser a chave da fisiopatologia da sepsis e a sua neutralização o tratamento, na medida em que atualmente sabemos que se trata de uma síndrome complexa, dinâmica e com grande variabilidade e heterogeneidade nos seus constituintes.<sup>4,5,24,28</sup>

Por fim, seria importante estudar a farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos no que diz respeito à sua ação no sistema imune do hospedeiro.<sup>5,24,31</sup>

De facto, o macrófago e os mediadores por ele libertados são importantes intervenientes na fisiopatologia da sepsis e podem ser importantes alvos terapêuticos. Contudo, a correta e adequada aplicação deste tipo de terapêuticas imunodirigidas necessita do recurso a ferramentas como biomarcadores que permitam de forma rápida e fiel indicar-nos qual o exato perfil imunológico do

doente.<sup>24,31</sup> Sabendo que, dada a complexidade desta doença, a utilização de um único biomarcador dificilmente será possível e que o ideal para a avaliação do estado imune do doente seria juntar um ensaio fenotípico (HLA-DR e PDL-1), ensaio funcional (TNF no sangue) e ensaio genómico, com inclusão de marcadores do estado anti e pró-inflamatório, torna-se imprescindível refletir sobre possíveis novos biomarcadores que ultrapassem as limitações dos atualmente usados, Pro-calcitonina e Proteína C Reativa (PCR), e permitam servir da melhor forma os propósitos supracitados.<sup>13,20,28</sup>

A ausência destes biomarcadores é uma importante lacuna no conhecimento atual e uma possível forte razão para o insucesso verificado nas terapêuticas imunomoduladoras até aos dias de hoje. É ainda um alerta para a comunidade médica de que a abordagem terapêutica nestes doentes deve ser voltada para uma prática mais individualizada, pois só assim será possível aplicar fármacos tão específicos e dirigidos, bem como a sua monitorização.<sup>5,24,28</sup> Todos os outros pontos realçados são também importantes e a ter em consideração em ensaios futuros de forma a ser possível uma reviravolta no panorama dos últimos anos dos ensaios farmacológicos.

Assim, dado que o macrófago é a figura mais proeminente na mediação da resposta imune inata e é sobre ele e sobre os mediadores por ele libertados que atuam as terapêuticas imunomoduladoras apresentadas, sugere-se, em seguida, o estudo de biomarcadores que estão também directamente relacionados com o macrófago (moléculas expressas como o *Human leukocyte antigen-DR*, HLA-DR, e o PDL-1 ou libertadas como o rácio IL-10:TNF- $\alpha$ ) para assim permitirem caracterizar de forma correta e fiel o estado imunológico do doente.

## Biomarcadores

### *Human leukocyte antigen-DR (HLA-DR)*

O HLA-DR é um recetor de superfície celular pertencente ao Complexo Major de Histocompatibilidade II (MHC II).<sup>20</sup>

A imunodepressão cursa com uma diminuição da expressão de HLA-DR na superfície do macrófago o que condiciona uma menor atividade destas células, sendo portanto um bom marcador de anergia do monócito e de estados de imunodepressão.<sup>5,13,20,24</sup> Esta diminuição de HLA-DR condiciona uma diminuição da apresentação antígenica e um aumento do risco de infeções nosocomiais e morte.<sup>5,10,13,24</sup> Assim, após este resultado é possível orientar a terapêutica do doente para alvos imunológicos que estimulem a libertação de mediadores pró-inflamatórios.

### *IL-10:TNF- $\alpha$*

De acordo com estudos realizados, alguns dos doentes que morrem de sepsis encontram-se em imunossupressão marcada com uma grande diminuição dos níveis de citocinas pró-inflamatórias.<sup>12,13,30</sup>

Na tentativa de explicar esta imunossupressão do doente séptico considerou-se a hipótese de haver um "mecanismo de tolerância a endotoxinas" onde a exposição contínua ao LPS despoletava uma diminuição da expressão dos recetores de superfície, uma desregulação dos mecanismos de transdução de sinal e uma diminuição da secreção de citocinas pró-inflamatórias.<sup>7,9,13</sup> Contudo, verificou-se que a atividade dos macrófagos não ficava totalmente suprimida havendo maioritariamente uma transdução de sinal no sentido de produção de mediadores anti-inflamatórios, sendo um dos principais intervenientes o IL-10.<sup>9,13</sup> O tratamento com anticorpos anti-IL10 em estudos com ratinhos promoveram a diminuição da tolerância imunológica e a decorrente imunodepressão com uma diminuição da mortalidade.<sup>13</sup> A este conceito novo que complementa o mecanismo de tolerância a endotoxinas denominou-se "reprogramação do monócito".<sup>7</sup>

Estudos com IL-10 permitiram perceber que aparentemente a IL-10 e o TNF- $\alpha$  se regulam mutuamente por mecanismos de *feedback* negativo (9). Assim, a relação entre ambos pode ser um bom biomarcador para aferir se o doente está com um fenótipo imunológico a pender para o lado pró ou anti-inflamatório e assim adequar a terapêutica.<sup>12</sup>

#### PD-1 e PDL-1

Como referido anteriormente, em macrófagos de modelos de sepsis há indução da expressão do PD-1 e do PDL-1, sendo que a elevada expressão destas molécula condiciona um estado de imunossupressão.<sup>13,14</sup> Assim, a quantificação de PD-1 e PDL-1 pode constituir um bom biomarcador para a instituição de terapia com anticorpos específicos para estes recetores mas também para identificar doentes em imunodepressão.<sup>13</sup>

## / Conclusão

O macrófago assume um importante papel na fisiopatologia da sepsis através da regulação da resposta imune inata do hospedeiro a uma infeção. De entre os mediadores libertados pelo macrófago, destaque para o TNF- $\alpha$  e IL-1, MIF, HMGB 1, INF- $\lambda$ , IL-6, GM-CSF e os recetores PD-1 e PDL-1, que, para além de importância na resposta desencadeada, são apontados como possíveis alvos de terapêutica imunomoduladora. Apesar de ser promissor este tipo de terapêutica, os insucessos dos ensaios clínicos revelaram limitações na aplicação destes fármacos, concluindo-se que, de entre outras medidas, é pertinente identificar e adotar biomarcadores fideis que espelhem o estado imunológico do doente. Uma vez que a atividade do macrófago reflete o funcionamento da imunidade inata, o recurso a moléculas relacionadas com esta célula como a quantificação de HLA-DR, rácio IL-10:TNF- $\alpha$  e quantificação do PD-1 e PDL-1 podem ser usados como biomarcadores. De facto, considera-se que só assim será possível a prática de uma medicina individualizada que permita a correta e dirigida aplicação deste tipo de tratamento que é tão específico mas que atua numa complexa rede inflamatória.

## / Agradecimentos

Agradeço ao Professor Doutor António Sarmento pela grande ajuda na realização deste trabalho e inspiração para a importância deste tema.

## / Bibliografia

1 World Sepsis Day Head Office, Global Sepsis Alliance, Center for Sepsis Control & Care. Fact Sheet Sepsis-stop sepsis, save lives [Internet]. Germany: World Sepsis Day; Available from: [http://www.world-sepsis-day.org/CONTENTPIC/2015\\_WSD\\_FactSheet\\_long\\_English.pdf](http://www.world-sepsis-day.org/CONTENTPIC/2015_WSD_FactSheet_long_English.pdf).

2 Saúde D-Gd. Criação e Implementação da Via Verde de Sépsis (VVS). Circular normativa Nº: 01/DQS/DQCO. Direção-Geral de Saúde [Internet]. 2010 Jan 06. Disponível em: <http://www.portaldasauade.pt/NR/rdonlyres/051D4394-95FA-419F-98DB-7AEED26D1E3E/0/i012305.pdf>

3 Pova A, Carneiro AH, Ribeiro OS, Pereira AC. Influence of vasopressor agent in septic shock mortality. Results from the Portuguese Community-Acquired Sepsis Study (SACiUCI study). *Crit Care Med*. 2009;37(2):410-6.

4 Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(10):776-87.

5 Chaudhry H, Zhou J, Zhong Y, Ali MM, McGuire F, Nagarkatti PS, et al. Role of Cytokines as a Double-edged Sword in Sepsis. *In Vivo*. 2013;27(6):669-84.

6 Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):36-44.

7 Cavaillon JM, Adib-Conquy M. Monocytes/macrophages and sepsis. *Crit Care Med*. 2005;33(12 Suppl):S506-9.

8 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801-10.

9 Ellaban E, Bolgos G, Remick D. Selective macrophage suppression during sepsis. *Cell Immunol*. 2004;231(1-2):103-11.

10 Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. 2013;369(9):840-51.

- 11 Schulte W, Bernhagen J, #xfc, rgen, Bucala R. Cytokines in Sepsis: Potent Immunoregulators and Potential Therapeutic Targets&#x2014;An Updated View. *Mediators of Inflammation*. 2013;2013:16.
- 12 Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis*. 2000;181(1):176-80.
- 13 Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(12):862-74.
- 14 Zhang Y, Zhou Y, Lou J, Li J, Bo L, Zhu K, et al. PD-L1 blockade improves survival in experimental sepsis by inhibiting lymphocyte apoptosis and reversing monocyte dysfunction. *Crit Care*. 2010;14(6):R220.
- 15 Johnson DW, Kalil AC. Is Interleukin-1 Receptor Blockade Ready for Prime Time in Patients With Severe Sepsis and Macrophage Activation Syndrome?\*. *Crit Care Med*. 2016;44(2):443-4.
- 16 Kendrick SW, Jones DJ. Mechanisms of Innate Immunity in Sepsis. In: Baudouin S, editor. *Sepsis. Competency-Based Critical Care*: Springer London; 2008. p. 5-10.
- 17 Bellingan G. Inflammatory cell activation in sepsis. *Br Med Bull*. 1999;55(1):12-29.
- 18 Adib-Conquy M, Adrie C, Moine P, Asehnoune K, Fitting C, Pinsky MR, et al. NF-kappaB expression in mononuclear cells of patients with sepsis resembles that observed in lipopolysaccharide tolerance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(5):1877-83.
- 19 Opitz B, Eitel J, Meixenberger K, Suttrop N. Role of Toll-like receptors, NOD-like receptors and RIG-I-like receptors in endothelial cells and systemic infections. *Thromb Haemost*. 2009;102(6):1103-9.
- 20 Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013;50(1):23-36.
- 21 Murray MJ, Coursin DB. Multiple organ dysfunction syndrome. *Yale J Biol Med*. 1993;66(5):501-10.
- 22 Dinarello CA. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *Chest*. 1997;112(6 Suppl):321s-9s.
- 23 Munoz C, Carlet J, Fitting C, Misset B, Bleriot JP, Cavallion JM. Dysregulation of in vitro cytokine production by monocytes during sepsis. *J Clin Invest*. 1991;88(5):1747-54.
- 24 Cohen J, Vincent JL, Adhikari NK, Machado FR, Angus DC, Calandra T, et al. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):581-614.
- 25 Froidevaux C, Roger T, Martin C, Glauser MP, Calandra T. Macrophage migration inhibitory factor and innate immune responses to bacterial infections. *Crit Care Med*. 2001;29(7 Suppl):S13-5.
- 26 Chen XH, Yin YJ, Zhang JX. Sepsis and immune response. *World J Emerg Med*. 2011;2(2):88-92.
- 27 Bozza M, Satoskar AR, Lin G, Lu B, Humbles AA, Gerard C, et al. Targeted disruption of migration inhibitory factor gene reveals its critical role in sepsis. *J Exp Med*. 1999;189(2):341-6.
- 28 Cho SY, Choi JH. Biomarkers of Sepsis. *Infect Chemother*. 2014;46(1):1-12.
- 29 Miguel-Bayarri V, Casanoves-Laparra EB, Pallas-Beneyto L, Sancho-Chinesta S, Martin-Osorio LF, Tormo-Calandin C, et al. Prognostic value of the biomarkers procalcitonin, interleukin-6 and C-reactive protein in severe sepsis. *Med Intensiva*. 2012;36(8):556-62.
- 30 Goyert SM, Silver J. Editorial: PD-1, a new target for sepsis treatment: better late than never. *J Leukoc Biol*. 2010;88(2):225-6.
- 31 Angus DC. The search for effective therapy for sepsis: back to the drawing board? *Jama*. 2011;306(23):2614-5.

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

## ***Streptococcus suis* : Um agente raro de meningite na Europa**

## ***Streptococcus suis*: A rare agent of meningitis in Europe**

/ S. Martins<sup>1</sup> / C. Quinaz<sup>1</sup> / C. Gonçalves<sup>1</sup> /  
S. Esteves<sup>2</sup> / A. L. Sousa<sup>3</sup> / I. Moreira<sup>3</sup>  
/ S. Xará<sup>1</sup> / O. Vasconcelos<sup>1</sup> / R. Sarmiento-  
Castro<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Doenças Infecciosas do Centro  
Hospitalar do Porto

<sup>2</sup> Serviço de Otorrinolaringologia do Centro  
Hospitalar do Porto

<sup>3</sup> Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar do  
Porto

Correspondência:

Sueila Martins

Hospital Joaquim Urbano - Rua Câmara Pestana,

n.º 348; cod postal: 4369-004 Porto

Telemóvel: 962614315

email: sueilamartins@hotmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por

qualquer entidade

Artigo recebido em

16/03/2016

Artigo aceite para publicação em

29/04/2016

### **/ Resumo**

*Streptococcus suis* (*S. suis*) é uma zoonose emergente cujo principal reservatório são os suínos. Na última década os relatos de infeções causadas por *S. suis* têm vindo a aumentar. Os autores apresentam o caso de um indivíduo do sexo masculino, de 48 anos, que recorreu ao serviço de urgência por febre e mialgias com quatro dias de evolução. O doente referia também cefaleias, desequilíbrio, vómitos alimentares persistentes, astenia e hipoacusia de novo. Foi diagnosticada meningite e isolado *S. suis* no sangue e no LCR, tendo sido tratado com ceftriaxone durante 2 semanas. O doente teve uma evolução favorável, mas manteve surdez e disfunção vestibular sequelar mesmo sob corticoterapia. Poucos casos de infeção por *S. suis* foram reportados em Portugal, mas nos últimos anos tem vindo a aumentar a sua incidência a nível mundial. A meningite tem geralmente uma evolução favorável mas a surdez neurossensorial é uma sequela muito comum. A prevenção no homem passa pelos cuidados no contacto com suínos e a sua carne.

**Palavras-chave:** *Streptococcus suis*, meningite bacteriana, zoonose

## / Abstract

*Streptococcus suis* (*S. suis*) is an emerging zoonosis whose main reservoir are pigs. In the last decade the reports of infections caused by *S. suis* have been increasing. The authors present a clinical case of a male patient, 48 years old, who went to the emergency department with a four days history of fever, headache, persistent vomiting and myalgia. The patient also reported weakness, dizziness and hearing loss. He was diagnosed with meningitis and it was isolated *S. suis* in the blood and cerebral fluid spine. The chosen treatment was ceftriaxone for 2 weeks. The patient had a favorable outcome, but maintained deafness and vestibular dysfunction even under corticosteroid therapy. A few cases of infection with *S. suis* were reported in Portugal, but in recent years there's a worldwide increase in its incidence. Meningitis usually has a favorable outcome but deafness is a common side effect. Prevention in humans is possible through care when in contact with pigs and their meat.

**Keywords:** *Streptococcus suis*, bacterial meningitis, zoonosis.

## / Introdução

*Streptococcus suis* (*S. suis*) é uma bactéria Gram positivo, cujo principal reservatório são os suínos, a partir dos quais a infeção é transmitida aos humanos causando quadros de meningite em 68% dos casos, de septicemia em 25%, de artrite em 12.9% e de endocardite em 12.4%.<sup>1</sup> A infeção pode resultar em doença grave, sendo a surdez (40%) e a disfunção vestibular (22%) as sequelas mais frequentes. A taxa de mortalidade varia de 9 a 18%.<sup>1</sup>

O primeiro caso de doença descrito no homem surgiu no ano de 1968 na Dinamarca.<sup>2</sup> Na última década os relatos de infeção causada por *S. suis* têm vindo a aumentar devido à ocorrência de surtos epidémicos no sudeste asiático, sendo uma das principais causas de meningite nesta região do globo.<sup>1</sup> Em 1998 foi descrito na China um surto de 25 casos com 14 óbitos e, em 2005 e no mesmo país, foi reportado um outro evento com 215 casos e 39 falecimentos.<sup>3</sup> Neste contexto, a infeção por *S. suis* foi considerada como uma zoonose emergente e como doença ocupacional.<sup>1</sup> Em 2012 foram relatados cerca de 1584 casos de infeção por *S. suis* na literatura. A maioria dos casos era proveniente da Tailândia (36%), do Vietname (30%) e da China (22%).<sup>1</sup>

A prevalência de infeção por *S. suis* na Europa e na América do Norte é muito baixa, estando associada a exposição ocupacional de risco. Em Portugal já foram descritos seis casos de infeção por este microrganismo em indivíduos com contacto com suínos ou seus despojos.<sup>4;5;6</sup> Os autores descrevem um caso raro de meningite por *S. suis*, a sua evolução e as sequelas resultantes.

## / Caso Clínico

Indivíduo do sexo masculino, de 48 anos, talhante, com contacto com suínos e seus despojos e com antecedentes de gastropatia e discopatia lombar, recorreu ao Serviço de Urgência do Centro Hospitalar do Porto por quadro caracterizado por febre e mialgias com quatro dias de evolução. O doente referia, ainda, cefaleias, desequilíbrio, vômitos alimentares persistentes, hipoacusia de novo e astenia e descrevia uma lesão com sinais de supuração após queda de uma tábua de corte de carne sobre o pé, quatro semanas prévias ao início dos sintomas.

Ao exame objetivo, apresentava-se subfebril (T. ax.: 37.9°C) e com estabilidade hemodinâmica (TA 139/75 mmHg e FC 96bpm). Ao exame neurológico apresentava hipoacusia marcada bilateral, rigidez da nuca e sinal de Kernig. Do estudo realizado, destaca-se a ausência de leucocitose apesar de ter neutrofilia relativa (86.4%), trombocitopenia marcada (40000 plaquetas/mm<sup>3</sup>); glicose 123 mg/dL; ureia 53 mg/dL; TGO 44U/L; TGP 78U/L; GGT 299U/L e proteína C reativa aumentada (118.44mg/L). A TAC crânio-encefálica não tinha alterações. A punção lombar mostrou um líquido claro, cuja análise revelou proteinorráquia de 1.45g/L, glicorraquia de 0.02g/L e 830 leucócitos/μL, dos quais, 451 eram polimorfonucleares e 379 mononucleares. Iniciou antibioterapia empírica com ceftriaxone (2 g de 12/12 horas) e vancomicina (15 mg/kg de 8/8 horas) após colheita do estudo microbiológico, associado a corticoterapia sistémica com dexametasona em altas doses (0.15 mg/Kg de 6/6 horas). Foi isolado no sangue e no LCR *S. suis* sensível à penicilina G e à vancomicina pelo que esta foi

suspensa no segundo dia de tratamento de acordo com o resultado de TSA.

O doente foi observado por ORL tendo realizado audiometria com diagnóstico de cofose bilateral. Apesar de ter feito corticoterapia em altas doses, não obteve reversão do quadro. Foram ainda realizadas RMN coclear que não mostrou alterações e RMN cerebral que revelou "focos de hipersinal em T2 subcorticais em ambas as circunvoluções frontais superiores, mais numerosos à esquerda, sem captação de produto de contraste e inespecíficos – possíveis focos glióticos sequelares".

O doente cumpriu 14 dias de antibioterapia com ceftriaxone e com boa evolução clínica e analítica. Repetiu a punção lombar no fim do tratamento, que revelou LCR sem alterações citoquímicas e com estudo cultural estéril.

À data da alta mantinha surdez bilateral associada a disfunção vestibular caracterizada por desequilíbrio na marcha e vertigem. Foi encaminhado para consulta de ORL onde foi colocado implante coclear à direita com melhoria da acuidade auditiva. Iniciou terapia da fala e exercícios fisioterapêuticos na tentativa de melhorar a acuidade auditiva e a disfunção vestibular. Mantém observação na consulta de ORL.

### / Discussão

A incidência da infeção por *S. suis* a nível mundial tendo vindo a aumentar ao longo dos últimos anos registando-se a ocorrência de alguns surtos. O número de casos descritos na literatura entre 2009 e 2012 duplicou, embora, provavelmente, esta entidade seja ainda subdiagnosticada, principalmente nos países do sudeste asiático onde esta bactéria é endémica e a criação de suínos extensa. Num estudo realizado na Tailândia, 70% dos casos de infeções inicialmente considerados como sendo causados por *S. viridans* foram, no decorrer da investigação, confirmados como infeções por *S. suis*.<sup>7</sup> Em Portugal, o caso que apresentamos já é o sétimo caso descrito na literatura de meningite por este microrganismo e todos eles referiam contacto com suínos ou seus despojos. Como este microrganismo é menos conhecido em Portugal, é possível que também seja subdiagnosticado, sobretudo porque o contacto com suínos é frequente e ainda há, em algumas localidades do país, a tradição de matança de porcos em casa.<sup>8</sup>

O caso apresentado vai de encontro às características já descritas na literatura. A infeção por *S. suis* ocorre mais nos homens (76.6%) e com uma média de idade de 51 anos. Cerca de 38% dos casos tem história de exposição ocupacional sendo que esta percentagem aumenta nos países industrializados (83.8%). Lesões na pele ocorrem em cerca de um quarto dos doentes. Incluem-se

nos fatores predisponentes, diabetes, hipertensão, cirrose e neoplasia.<sup>1</sup> O isolamento do microrganismo é mais comum em hemoculturas e no líquido. O serótipo 2 é o mais prevalente (86.5%) seguido do serótipo 14 (2.3%).<sup>1</sup> No nosso caso não foi feita a identificação do serótipo. Na maioria dos estudos este microrganismo é sensível à penicilina, sendo a resistência reportada em apenas dois casos na literatura.<sup>9</sup> Existem relatos de recidiva após tratamento, mesmo quando o microrganismo é sensível ao antibiótico.<sup>10;11</sup> Neste doente optou-se por repetir, após tratamento, o estudo do líquido, que se mostrou estéril e sem alterações citoquímicas.

A meningite é a forma de apresentação mais comum descrita na literatura e está associada a uma frequência elevada de surdez sequelar. Na literatura não existem muitas descrições da evolução da surdez ou da disfunção vestibular após o tratamento da infeção. Nos casos raros em que os doentes são seguidos após alta hospitalar, cerca de 15% mostram alguma melhoria da acuidade auditiva.<sup>1</sup> O risco da perda da audição pode ser diminuído com o uso de corticoterapia. Um estudo no Vietnã, mostrou que nos doentes com infeção por *S. suis* em que se usou corticoterapia sistémica houve uma menor taxa de surdez associada quando comparado com o grupo placebo (12.3% vs 37.7%).<sup>12</sup> No presente caso, mesmo tendo feito corticoterapia, não houve melhoria da acuidade auditiva. Nestes doentes, como neste caso, o implante coclear poderá ser uma alternativa eficaz.

### / Conclusão

Poucos casos de infeção por *S. suis* foram reportados em Portugal, assim como noutros países da Europa. A doença é endémica em alguns países do sudeste asiático, podendo estar subdiagnosticada devido a classificação errónea do microrganismo. Atualmente a doença é classificada como uma zoonose emergente. Neste sentido os clínicos devem estar alerta para esta situação, principalmente em casos de meningites estreptocócicas diagnosticadas em pessoas com fatores de risco. A meningite tem, geralmente, uma evolução favorável, mas a surdez neurossensorial é uma sequela muito comum.

A prevenção no homem passa pelos cuidados no contato com suínos e a sua carne. É importante uma educação orientada para os grupos de maior risco, fomentando a necessidade dos cuidados de proteção individual. A confeção da carne também deve ser adequada de forma a evitar contaminação. Para além das ações de sensibilização é importante que os clínicos estejam alerta para este diagnóstico.

## / Bibliografia

- 1 Huong V, Há N, Huy N, Horby P, Nghia H, et al. Epidemiology, Clinical manifestations, and outcomes of *Streptococcus suis* infection in humans; *Emerg Infect Diseases*. 2014;20(7):1105-14.
- 2 Perch B, Kristjansen P, Skadhange K. Group R streptococci pathogenic for man. Two cases of meningitis and one fatal case of sepsis. *Acta Path Microbiol Scand*. 1968;74:69-76.
- 3 Yu H, Jing H, Chen Z, Zheng H, Zhu X, Wang H. Human *Streptococcus suis* outbreak, Sichuan, China. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:914-20 . DOI:PubMed
- 4 Seixas D, Lebre A, Crespo P, Ferreira E, Serra J, Cunha J. Meningite Bacteriana Aguda como Doença Ocupacional. *Acta Med Port*. 2014 Jul-Aug; 27 (4); 519-21.
- 5 Gonçalves J, Rodrigues R, Moreno N, Castro A, Sá J, et al. Severe *Streptococcus suis* Meningitis: a case report. *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna*. 2013;Out-Dez; 20 (4); 172-4.
- 6 Pinto IV, Caixinha JP, Castro V, Marques A, Fonseca A, Vera J. Infecção por *Streptococcus suis*; uma causa rara de meningite no homem. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas*. 2005; 2:34-5.
- 7 Bahloul H, Mofredj A, Mrabet A, Gineyt G, Rousselier P. *Streptococcus suis* meningitis after oral contamination? [in French]. *Med Mal Infect*. 2008;38:281-2. DOI:PubMed
- 8 Taipa R, Lopes V, Magalhães M. *Streptococcus suis* meningitis; first case report from Portugal. *J Infect*. 2008; 56:482-3.
- 9 Hu X, Zhu F, Wng H, Chen S, Wang G, Sun J. Studies on human streptococcal infectious syndrome caused by infected pigs [in Chinese]. *Zhonghua Yu Fang Yi XueZaZhi*. 2000;34:150-2.
- 10 Tsai HY, Liao CH, Liu CY, Huang YT, Teng LJ, Hsueh PR. *Streptococcus suis* infection in Taiwan, 2000-2011. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;74:75-7. DOI:PubMed
- 11 Shneerson JM, Chattopadhyay B, Murphy MF, Fawcett IW. Permanent perceptive deafness due to *Streptococcus suis* type II infection. *J Laryngol Otol*. 1980;94:425-7. DOI:PubMed
- 12 Nga TV, Nghia HD, Tu le TP, Diep TS, Mai NT, Chau TT, et al. Real-time PCR for detection of *Streptococcus suis* serotype 2 in cerebrospinal fluid of human patients with meningitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;70:461-7.60:321A.

**EVENTOS NACIONAIS DA  
ESPECIALIDADE >>****/ VII Encontro Nacional da Clínica de  
Ambulatório VIH/Hospitais de Dia**

Porto, 3 e 4 de Novembro de 2016  
Hotel Porto Palácio  
Secretariado: Eurocongressos

**/ XIII Congresso Nacional de Doenças  
Infecciosas e Microbiologia Clínica**

**XI Congresso Nacional de VIH/SIDA**  
Coimbra, 30 de Novembro a 2 de Dezembro de  
2016

Hotel Vila Galé  
Secretariado: Eurocongressos  
[www.congresso2016sidadimc.com](http://www.congresso2016sidadimc.com)

**EVENTOS INTERNACIONAIS DA  
ESPECIALIDADE >>****/ 6th European Congress of Virology**

October 19th to 22nd , 2016  
Germany / Hamburg  
Website: <http://www.eurovirology2016.eu/>

**/ HIV Glasgow 2016**

October 23, 2016 - October 26, 2016  
Glasgow, UK , United Kingdom  
<http://www.hivglasgow.org/>

**/ The Liver Meeting 2016  
American Association for the Study of Liver  
Diseases 67th Annual Meeting**

November 11, 2016 - November 15, 2016  
Boston, United States  
[http://www.aasld.org/events-professional-  
development/liver-meeting](http://www.aasld.org/events-professional-development/liver-meeting)

**/ 2017 Conference on Retroviruses &  
Opportunistic Infections**

February 13<sup>th</sup> to 16<sup>th</sup>  
Seattle / Washington, USA  
Website: <http://www.croiconference.org/>

**/ 27<sup>th</sup> ECCMID**

Vienna, Austria  
22-25 Abril de 2017  
[www.eccmid.org/eccmid\\_2017](http://www.eccmid.org/eccmid_2017)

**/ 28<sup>th</sup> ECCMID**

Madrid, Spain  
21-24 Abril de 2018  
[www.eccmid.org/eccmid\\_2018](http://www.eccmid.org/eccmid_2018)

**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:  /  /

A Simplicidade<sup>1</sup>  
desejada

 **REZOLSTA<sup>®</sup>**  
(darunavir 800 mg/  
cobicistate 150 mg) comprimidos  
Simplesmente versátil

**AUTORIZADO PARA  
UTILIZAÇÃO EM  
MEIO HOSPITALAR<sup>3</sup>**

A Versatilidade<sup>2</sup>  
necessária

#### 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 secção 4.8 do RCM.

REZOLSTA<sup>®</sup> 800 mg/150 mg comprimidos revestidos por película. **Composição qualitativa e quantitativa:** Cada comprimido revestido por película contém 800 mg de darunavir (na forma de etanolato) e 150 mg de cobicistate. **Indicações terapêuticas:** REZOLSTA<sup>®</sup> é indicado, em associação com outros medicamentos antirretrovirais, no tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana 1 (VIH-1) em doentes adultos com idade igual ou superior a 18 anos. Os testes genotípicos devem orientar a utilização de REZOLSTA<sup>®</sup>, uma vez por dia, com alimentos. **Doentes previamente submetidos a TAR:** Os doentes previamente expostos a medicamentos antirretrovirais que não tenham desenvolvido mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-MARs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V e L89V) e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH-1 < 100.000 cópias/ml e número de células CD4+ ≥ 100 células x 10<sup>6</sup>/l podem utilizar um comprimido revestido por película de REZOLSTA<sup>®</sup>, uma vez por dia, com alimentos. A utilização de REZOLSTA<sup>®</sup> não é apropriada em todos os outros doentes previamente submetidos a TAR ou se o teste genotípico para o VIH-1 não estiver disponível, devendo ser utilizado outro regime antirretroviral. **Aconselhamento relativo à omissão de doses:** Se uma dose de REZOLSTA<sup>®</sup> for omitida durante 12 horas após a hora em que habitualmente é tomada, os doentes devem ser instruídos a tomar a dose prescrita de REZOLSTA<sup>®</sup>, 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. **Modo de administração:** O comprimido deve ser engolido inteiro, de forma a assegurar que a dose total de darunavir e cobicistate é administrada. Os doentes devem ser instruídos a tomar REZOLSTA<sup>®</sup> num intervalo de 30 minutos após terminarem uma refeição. **Dosos:** A informação disponível nesta população é limitada, portanto REZOLSTA<sup>®</sup> deve ser utilizado com precaução em doentes com idade superior a 65 anos (ver secções 4.4 e 5.2). **Compromisso hepático:** Não existem dados farmacocinéticos sobre a utilização de REZOLSTA<sup>®</sup> em doentes com compromisso hepático. O darunavir e o cobicistate são metabolizados pelo sistema hepático. Ensaio individuais de darunavir/ritonavir e cobicistate sugerem que não é recomendado ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) ou moderado (Classe B de Child-Pugh), contudo REZOLSTA<sup>®</sup> deve ser utilizado com precaução nestes doentes. Não existem dados sobre a utilização de darunavir ou cobicistate em doentes com compromisso hepático grave. O compromisso hepático grave pode provocar um aumento da exposição ao darunavir e/ou cobicistate e um agravamento do seu perfil de segurança. Assim, REZOLSTA<sup>®</sup> não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh). **Compromisso renal:** O cobicistate demonstrou diminuir a depuração estimada da creatinina devido à inibição da secreção tubular de creatinina. REZOLSTA<sup>®</sup> não deve ser iniciado em doentes com depuração da creatinina inferior a 70 ml/min, caso algum agente administrado concomitantemente (ex.: emtricitabina,

lamivudina, fumarato de tenofovir disoproxil ou adefovir dipivoxil) necessite de ajuste da dose com base na depuração da creatinina. Não são necessárias precauções especiais ou ajustes da dose de REZOLSTA<sup>®</sup> em doentes com compromisso renal, tendo em consideração a eliminação renal muito limitada de cobicistate e darunavir. O darunavir, cobicistate ou a associação de ambos não foram estudados em doentes a receber diálise, pelo que não podem ser efetuadas recomendações para estes doentes. Para mais informação, consultar o Resumo das Características do Medicamento do cobicistate. **População pediátrica:** A segurança e eficácia de REZOLSTA<sup>®</sup> em doentes pediátricos dos 3 aos 17 anos de idade ainda não foram estabelecidas (ver secções 4.4 e 5.3). Não existem dados disponíveis. REZOLSTA<sup>®</sup> não deve ser utilizado em doentes pediátricos com idade inferior a 3 anos, devido a questões de segurança. **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 devido ao potencial para perda do efeito terapêutico: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina e erva de São João; Administração concomitante com os seguintes medicamentos devido ao potencial para reações adversas graves e/ou que colocam a vida em risco: alufosina, amiodarona, bepridilo, dronedarona, quinidina, ranolazina, lidocaina sistémica, astemizol, terfenadina, colchicina, quando utilizado em doentes com compromisso hepático e/ou renal, rifampicina, derivados da cravagem do centeio (ex.: dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina), cisaprida, pimozida, quetiapina, sertindol, triazolam, midazolam administrado por via oral, sildenafil quando utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, avanafil, sinvastatina e lovastatina, ticagrelor. **Efeitos indesejáveis:** **Muito frequentes** (≥ 1/10): cefaleia, diarreia, náuseas, erupção cutânea (incluindo erupção cutânea macular, maculopapular, papular, eritematosa e prurítica, erupção cutânea generalizada e dermatite alérgica). **Frequentes** (≥ 1/100 a < 1/10): hipersensibilidade ao fármaco, anorexia, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, sonhos anormais, vômito, dor abdominal, distensão abdominal, dispepsia, flatulência, enzimas pancreáticas aumentadas, enzimas hepáticas aumentadas, angioedema, prurido, urticária, mialgia, osteonecrose, fadiga, creatinina sérica aumentada. **Pouco frequentes** (≥ 1/1.000 a < 1/100): síndrome de reativação imunológica, pancreatite aguda, hepatite, hepatite citolítica, ginecomastia, astenia. **Raros** (≥ 1/10.000 a < 1/1.000): reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos, Síndrome Steven-Johnson. **Desconhecidos** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis): necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantemática aguda generalizada. **Notificação de suspeitas de reações adversas:** A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas ao INFARMED, I.P.: Direção de Gestão do Risco de Medicamentos, Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53, 1749-004 Lisboa, Tel.: +351 21 798 71 40, Fax: + 351 21 798 73 97, Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>, E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt). **Titular da Autorização de Introdução no Mercado:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica. **Para mais informações deverá contactar o Representante Local:** Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda, Estrada Consiglieri Pedroso 69A – Queluz de Baixo – 2734-503 Barcarena. **Medicamento sujeito a receita médica restrita.** Notificação de acontecimentos adversos ou outras situações de segurança especiais: [farmacovigilancia\\_janssen@its.jnj.com](mailto:farmacovigilancia_janssen@its.jnj.com) ou 214368835. Notificação de reclamações de qualidade: [qualidade\\_janssen@its.jnj.com](mailto:qualidade_janssen@its.jnj.com) ou 214368835. **Antes de prescrever consulte o RCM completo.** IECRCM de REZOLSTA<sup>®</sup>, Versão 2, revisto em 01/2016.

1. RCM de REZOLSTA<sup>®</sup>, disponível em [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu). 2. Tashima K, et al. Cobicistat-boosted darunavir in HIV-1-infected adults: week 48 results of a Phase IIIb, open-label single-arm trial. AIDS Research and Therapy 2014; 11:39. 3. Relatório de avaliação prévia hospitalar de medicamentos para uso humano - Rezolsta (darunavir/cobicistate) - Decisão de deferimento. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.

Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A, Queluz de Baixo, 2734-503 Barcarena | Portugal | Sociedade por quotas | Matriculada na Conservatória do Registo Comercial de Oeiras, sob o nº10576 | Capital Social 2.693.508,64 euros | N.º Contribuinte 500 189 412 | Material promocional elaborado em setembro de 2016 | PHPT/REZ/0916/0005

 **Janssen**  
PHARMACEUTICAL COMPANY  
of Johnson & Johnson

## INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

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

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

tados com peguinterferão mais ribavirina. Alguns dados sugerem que doentes coinfectados com VIH/VHC e a receber TAR contendo abacavir podem estar em risco de uma taxa de resposta inferior à terapêutica com peguinterferão/ribavirina. Recomenda-se precaução quando medicamentos contendo abacavir e ribavirina são administrados concomitantemente. **Síndrome de Reativação Imunológica:** Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunitária grave à data da instituição da TAR, pode ocorrer uma reação inflamatória a patógenos oportunistas assintomáticos ou residuais e causar situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TAR. Exemplos relevantes: retinite por citomegalovírus, infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais, pneumonia causada por *Pneumocystis carinii*. Quaisquer sintomas de inflamação devem ser avaliados e, quando necessário, instituído o tratamento. Tem sido notificada a ocorrência de doenças autoimunes (tais como Doença de Graves) no contexto de reativação imunológica; contudo, o tempo notificado para o início é mais variável e estas situações podem ocorrer vários meses após o início do tratamento. No início da terapêutica com dolutegravir, foram observados em alguns doentes com coinfecção por hepatite B e/ou C, aumentos dos valores das análises hepáticas consistentes com síndrome de reconstituição imunológica. Recomenda-se a monitorização dos parâmetros bioquímicos hepáticos em doentes com coinfecção por hepatite B e/ou C. **Disfunção mitocondrial:** Os análogos dos nucleosídeos e nucleótidos demonstraram causar lesões mitocondriais de grau variável. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos dos nucleosídeos. Os principais acontecimentos adversos notificados são deficiências hematológicas (anemia, neutropenia), doenças metabólicas (hiperliposemia). Estes acontecimentos são geralmente transitórios. Foram notificados algumas deficiências neurológicas de início tardio (hipertonia, convulsões, comportamento anómalo). Desconhece-se, até ao momento, se as deficiências neurológicas são transitórias ou permanentes. Qualquer criança exposta *in utero* a análogos dos nucleosídeos e nucleótidos, mesmo as crianças VIH negativas, deverá ter seguimento clínico e laboratorial e, em caso de sinais e sintomas relevantes, deve ser investigada quanto à possibilidade de disfunção mitocondrial. Estes resultados não afetam as recomendações nacionais atuais sobre a utilização de TAR em mulheres grávidas, para prevenir a transmissão vertical do VIH. **Enfarte do miocárdio:** Estudos observacionais mostraram uma associação entre o enfarte do miocárdio e o uso de abacavir. Esses estudos incluíram principalmente doentes com experiência prévia de TAR. Dados dos ensaios clínicos mostraram um número limitado de enfartes do miocárdio e não conseguiram excluir um pequeno aumento do risco. No conjunto, os dados disponíveis dos estudos coorte observacionais e de ensaios aleatorizados mostram alguma inconsistência pelo que não podem confirmar ou refutar a relação de causalidade entre o tratamento com abacavir e o risco de enfarte do miocárdio. Não foi encontrado nenhum mecanismo biológico para explicar um potencial aumento do risco. Quando prescrever Triumeq devem ser tomadas ações para tentar minimizar todos os fatores de risco modificáveis (ex. fumar, hipertensão e hiperlipidemia). **Osteonecrose:** Notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença pelo VIH avançada e/ou exposição prolongada a TAR, apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo utilização de corticosteróides, bifosfonatos, consumo de álcool, imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos. **Infeções oportunistas:** Triumeq não é uma cura para a infeção pelo VIH, pelo que os doentes podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção pelo VIH. **Resistência ao medicamento:** Uma vez que a dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg 2x/dia em doentes com resistência aos inibidores da integrase, a utilização de Triumeq não é recomendada em doentes com resistência a inibidores da integrase. **Interações medicamentosas:** Uma vez que a dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg 2x/dia quando administrado concomitantemente com etravirina (sem inibidores da protease potenciados), efavirenz, nevirapina, rifampicina, tripranivir/ritonavir, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e ervã de S. João, a utilização de Triumeq não é recomendada em doentes a tomar estes medicamentos. Triumeq não deve ser administrado concomitantemente com antiácidos contendo cátiões polivalentes. Recomenda-se que Triumeq seja administrado 2 horas antes ou 6 horas após estes agentes e após tomar suplementos de cálcio ou de ferro. Dolutegravir aumentou as concentrações de metformina. Para manter o controlo glicémico, deve ser considerado um ajuste de dose de metformina quando se inicia e interrompe a administração concomitante de dolutegravir com metformina. Esta combinação pode aumentar o risco de acidose láctica em doentes com compromisso renal moderado (estádio 3a da depuração da creatinina [CrCl] 45–59 ml/min) e recomenda-se uma abordagem cautelosa. A redução da dose da metformina deve ser fortemente considerada. A combinação de lamivudina com cladribina não é recomendada. Triumeq não deve ser tomado com quaisquer outros medicamentos contendo dolutegravir, abacavir, lamivudina ou emtricitabina. **EFEITOS INDESEJÁVEIS** As reações adversas mais frequentemente notificadas consideradas possíveis ou provavelmente relacionadas com dolutegravir e abacavir/lamivudina foram náuseas (12%), insónia (7%), tonturas (6%) e cefaleia (6%). Muitas das reações adversas listadas ocorrem frequentemente (náuseas, vômitos, diarreia, febre, letargia, erupção cutânea) em doentes com hipersensibilidade ao abacavir. Os doentes com qualquer um destes sintomas devem ser cuidadosamente avaliados para a presença desta hipersensibilidade. Foram notificados casos muito raros de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica em que a hipersensibilidade ao abacavir não pôde ser excluída. Nestas situações os medicamentos contendo abacavir devem ser interrompidos permanentemente. O acontecimento adverso mais grave possivelmente relacionado com o tratamento com dolutegravir e abacavir/lamivudina, visto em doentes individuais, foi uma reação de hipersensibilidade que incluiu erupção cutânea e efeitos hepáticos graves. **Doenças do sangue e do sistema linfático:** *Pouco frequentes:* neutropenia, anemia, trombocitopenia *Muito raras:* Aplasia pura dos glóbulos vermelhos **Doenças do sistema imunitário:** *Frequentes:* hipersensibilidade *Pouco frequentes:* síndrome de reconstituição imunológica **Doenças do metabolismo e da nutrição:** *Frequentes:* anorexia *Pouco frequentes:* hipertrigliceridemia, hiperlipemia *Muito raras:* acidose láctica **Perturbações do foro psiquiátrico:** *Muito frequentes:* insónia *Frequentes:* sonhos anormais, depressão, pesadelos, perturbação do sono *Pouco frequentes:* ideação suicida ou tentativa de suicídio (principalmente em doentes com história pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica) **Doenças do sistema nervoso:** *Muito frequentes:* cefaleia *Frequentes:* tonturas, sonolência, letargia *Muito raras:* neuropatia periférica, parestesia **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:** *Frequentes:* tosse, sintomas nasais **Doenças gastrointestinais:** *Muito frequentes:* náuseas, diarreia *Frequentes:* vômitos, flatulência, dor abdominal, dor abdominal alta, distensão abdominal, mal-estar abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, dispepsia *Raras:* pancreatite **Afeções hepatobiliares:** *Pouco frequentes:* hepatite **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:** *Frequentes:* erupção cutânea, prurido, alopecia *Muito raras:* eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica **Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:** *Frequentes:* artralgia, afeções musculares *Raras:* rabdomiólise **Perturbações gerais e alterações no local de administração:** *Muito frequentes:* fadiga *Frequentes:* astenia, febre, mal-estar geral **Exames complementares de diagnóstico:** *Frequentes:* Aumentos da CPK, aumentos da ALT/AST *Raras:* aumentos da amilase. **Hipersensibilidade ao abacavir** Ver acima. Os sinais e sintomas que foram notificados em pelo menos 10% dos doentes com uma reação de hipersensibilidade estão em negrito. **Pele:** **Erupção cutânea** (normalmente maculopapular ou urticariforme) **Trato gastrointestinal:** **Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal**, ulceração na boca **Trato respiratório:** **Dispneia, tosse**, garganta irritada, síndrome de dificuldade respiratória do adulto, insuficiência respiratória **Diversos:** **Febre, letargia, mal-estar geral**, edema, linfadenopatia, hipotensão, conjuntivite, anafaxia **Neurológicas/Psiquiátricas:** **Cefaleia**, parestesia **Hematológicas/Linfopáticas:** **Fígado/pâncreas** **Aumento dos testes da função hepática**, hepatite, insuficiência hepática **Musculoesqueléticas:** **Mialgia**, raramente miosite, artralgia, aumento da creatina fosfoquinase **Urologia** Aumento da creatinina, insuficiência renal. **Alterações nos parâmetros químicos laboratoriais** Durante a primeira semana de tratamento com dolutegravir ocorreram aumentos da creatinina sérica que se mantiveram estáveis ao longo de 96 semanas. Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes uma vez que não refletem uma alteração na taxa de filtração glomerular. Foram também notificados aumentos assintomáticos na CPK principalmente em associação com exercício com a terapêutica com dolutegravir. **População pediátrica** Não existem dados sobre os efeitos de Triumeq na população pediátrica. **TITULAR DA AIM** Viiv Healthcare UK Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Reino Unido **DATA DA REVISÃO DO TEXTO** janeiro de 2016. Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Para mais informações deverá contactar o representante local do titular da AIM.

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

Sujeito ao regime de avaliação prévia.



# força intrínseca

A única combinação de dose fixa baseada em dolutegravir

No estudo SINGLE, em doentes infetados pelo VIH-1 não sujeitos a tratamento antirretroviral prévio, às 48, 96 e 144 semanas, Triumeq®<sup>†</sup> demonstrou:

- Eficácia estatisticamente superior a EFV/TDF/FTC<sup>1-3</sup>;
- Menor taxa de descontinuações devido a acontecimentos adversos vs. EFV/TDF/FTC<sup>1-3</sup>;
- Ausência de mutações de resistência aos INIs e INTRs<sup>1-3</sup>.

Triumeq® é indicado para o tratamento de adultos e adolescentes infetados com o VIH com idade superior a 12 anos e que pesem pelo menos 40 kg.<sup>2</sup>

Antes de prescrever Triumeq® deve ser realizado o teste de deteção do alelo HLA-B\*5701. Triumeq® não deve ser utilizado em doentes que se saiba possuírem o alelo HLA-B\*5701.<sup>2</sup>

Na Europa, EFV/TDF/FTC não está indicado para utilização inicial em doentes não sujeitos a tratamento antirretroviral prévio.<sup>4</sup>

<sup>†</sup>Nos estudos que suportam a utilização de Triumeq® foi utilizada a combinação de DTG 50 mg + ABC 600 mg/3TC 300 mg. Foi demonstrada a bioequivalência.<sup>2</sup>

EFV/TDF/FTC - efavirenz/tenofovir/emtricitabina  
INIs - inibidores da integrase  
INTRs - inibidores nucleósidos da transcriptase reversa  
DTG - dolutegravir  
ABC - abacavir  
3TC - lamivudina



VIIHV HEALTHCARE, Unipessoal Lda.  
R. Dr. António Loureiro Borges n.º 3  
Arquiparque-Miraflares 1495-131 Algés, Portugal  
NIPC-509117961

#### Referências:

1. Walmsley S, et al. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1807-1818.
2. Resumo das características do medicamento Triumeq® - janeiro 2016.
3. Walmsley S, et al. *JAIDS*. 2015;70(5):515-519.
4. Resumo das características do medicamento Atripla® - agosto 2015.

