

Tuberculose extrapulmonar em pediatria: um desafio diagnóstico

/125

/115 XIII Congresso Nacional
de Doenças Infecciosas e
Microbiologia Clínica e
XI Congresso Nacional de VIH/SIDA

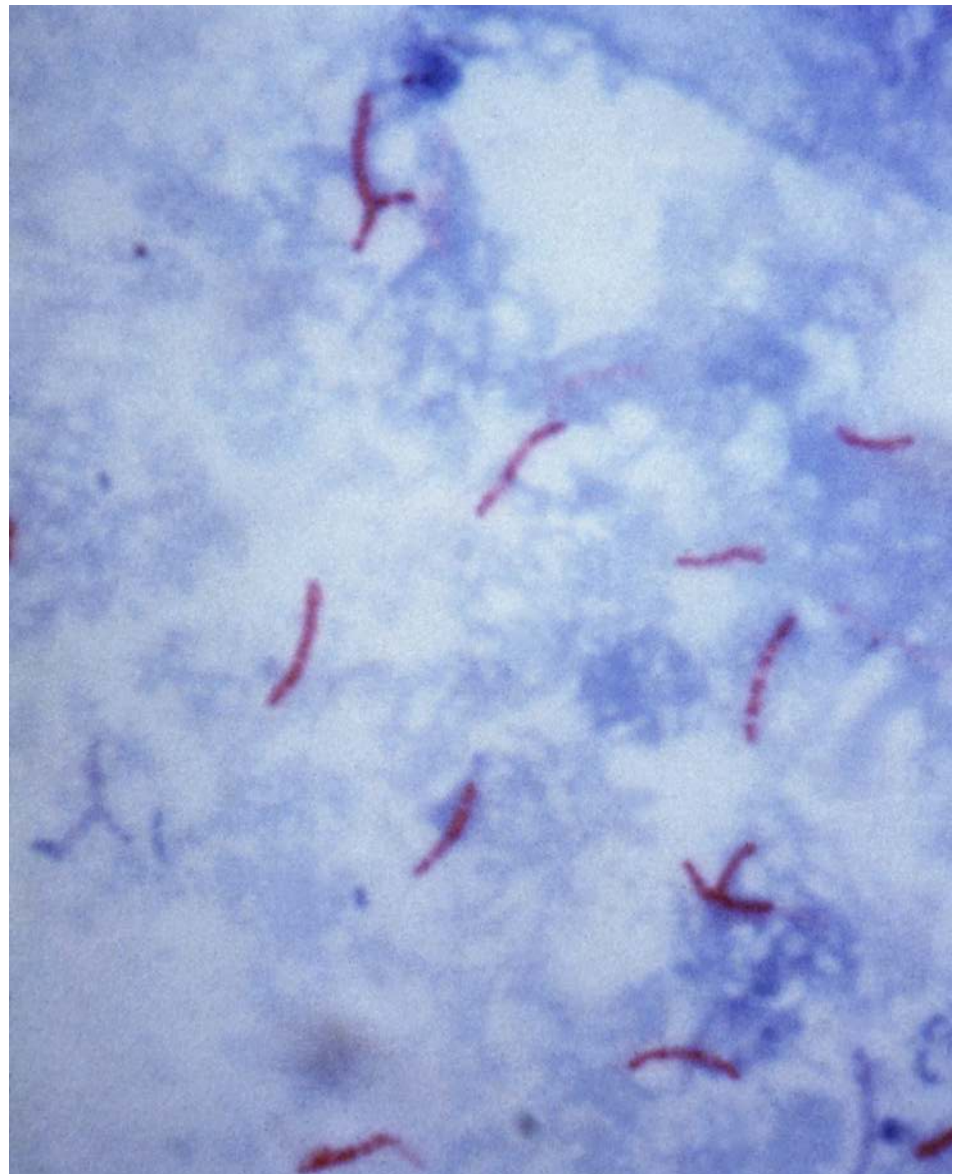
/117 Peste bubónica, gripe
pneumónica, varíola, tifo
epidémico e malária: surtos
epidémicos ocorridos em
Portugal na primeira metade do
século XX - II Parte

/131 Esplenomegalia malárica
hiperreativa, a propósito de
um caso clínico

/134 Um caso clínico de ergotismo
agudo em doente sob
terapêutica com inibidor da
protease

/137 Um caso de
paracoccidiodomicose
importado

/143 Bradíarritmia, um achado
raro na infeção por *Legionella
pneumophila*





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

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: spdmc@gmail.com

/ Diretor

Prof. Doutor António Meliço-Silvestre

/ Paginação

Glauco Magalhães

/ Revisão

Dra. Ângela Barroqueiro

/ Impressão

Papelmunde

/ Depósito legal

246017/06

/ ISSN 0870-1571

/ ISSN 2183-671X (edição digital)

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

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

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

Indexada no Index das Revista 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 de 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 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)

Dr. Nogueira de Lemos (Coimbra)

Prof. Doutor Mota Miranda (Porto)

Dr. Rui Proença (Lisboa)

/ Comissão de Honra Internacional

Prof. Dr. Evelio Perea (Espanha)

Prof. Dr. J. Pedreira Andrade (Espanha)

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

Prof. Dr. José Prieto (Espanha)

Prof. Dr. Juan Gestal Otero (Espanha)

Prof. Dr. Juan González-Lahoz (Espanha)

Prof. Dr. Juan Picazo (Espanha)

Prof. Dr. Luis Enrique Morano Amado (Espanha)

Prof. Dr. Roberto Focaccia (Brasil)

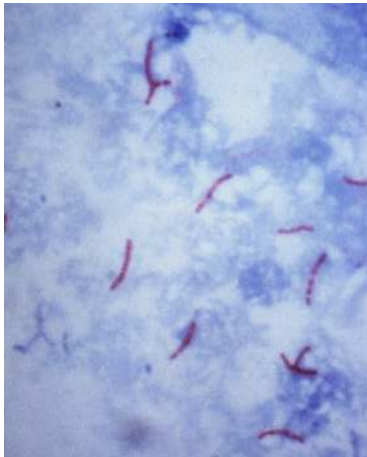
Prof. Dr. Rogério Pedro (Brasil)

Prof. Dr. Sérgio Cimerman (Brasil)

Prof. Dr. Vicent Soriano (Espanha)

03/RPDI

Setembro > Dezembro 2016 / Vol. 12 > N.º 3



EDITORIAL / EDITORIAL

- 115** XIII Congresso Nacional de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica e XI Congresso Nacional de VIH/SIDA
/ Saraiva da Cunha / Joaquim Oliveira

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

- 117** Peste bubónica, gripe pneumónica, varíola, tifo epidémico e malária: surtos epidémicos ocorridos em Portugal na primeira metade do século XX - II Parte
/ J. A. David de Morais
- 125** Tuberculose extrapulmonar em pediatria: um desafio diagnóstico
/ Tiago Milheiro Silva / Telma Francisco / Luís Varandas / Maria João Brito

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

- 131** Esplenomegalia malárica hiperreativa, a propósito de um caso clínico
/ Jemima Sala Patrocínio / Jandir Patrocínio / Júlia Sabino / Naima Andrade
- 134** Um caso clínico de ergotismo agudo em doente sob terapêutica com inibidor da protease
/ L. Alves / R. Soares Ferreira / T. Martins / F. Maltez
- 137** Um caso de paracoccidiodomicose importado
/ Joana Vaz de Castro / Hélder Oliveira Coelho / Maria João Aleixo / Carla André / Luís Antunes
- 143** Bradíarritmia, um achado raro na infeção por *Legionella pneumophila*
/ Tatiana Guimarães / Doroteia Silva / Bruno Oliveira / António Alvarez / Henrique Bento / Carlos França

147 Agenda / *Notebook*

148 *Checklist*

EDITORIAL / EDITORIAL



/ Saraiva da Cunha
Presidente do Congresso



/ Joaquim Oliveira
Presidente do Congresso

XIII Congresso Nacional de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica e XI Congresso Nacional de VIH/SIDA

A atualização médica ao longo da vida é uma exigência própria do exercício responsável da profissão médica. A medicina é hoje uma área do conhecimento em profunda e acelerada mutação, estimulada pelos progressos nas novas tecnologias, particularmente nos meios complementares de diagnóstico, mas também pela constante inovação terapêutica.

A imensa oferta de oportunidades de formação e atualização proveniente dos atores mais diversos, desde a indústria farmacêutica, as sociedades científicas, as associações profissionais ou de doentes, as universidades, os serviços e departamentos hospitalares, até às empresas especializadas em formação médica, deixa os médicos perplexos e torna a escolha cada vez mais difícil. Esta realidade é particularmente sentida pelos médicos mais jovens, na sua fase de formação ou no início da sua atividade como especialistas.

Um sinal positivo no domínio da formação em microbiologia clínica/doenças infecciosas bem como na infeção por VIH é o acordo conseguido entre a Associação Portuguesa para o Estudo Clínico da SIDA (APECS) e a Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica (SPDIMC), que tem permitido a realização conjunta dos respetivos congressos, com periodicidade bienal, compatibilizando o programa científico e aproveitando as sinergias resultantes dos financiamentos que ambas as sociedades conseguem angariar.

O XI Congresso Nacional de VIH/SIDA, realizado em Coimbra no passado mês de dezembro, conjuntamente com o XIII Congresso Nacional de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica, contou com um número elevado de participantes (cerca de meio milhar). O programa do congresso foi do agrado geral, para o que muito contribuiu o elevado nível científico dos palestrantes convidados, nacionais e internacionais.

A microbiologia clínica e as doenças infecciosas tiveram destaque na primeira parte do congresso, com temas de relevo como a infeção associada aos cuidados de saúde, as hepatites víricas, a epidemia de vírus Zika na América Latina, a resistência aos antibióticos e a necessidade de novos antimicrobianos. O papel dos infeciologistas nas unidades de saúde foi também motivo de discussão, pois as potencialidades destes profissionais permitem-lhe desempenhar múltiplas tarefas que vão muito para além da simples atividade assistencial aos doentes dos serviços de doenças infecciosas.

Em seguida foram abordados temas muito relevantes e atuais acerca da infeção por VIH, entre os quais, a epidemiologia, a cascata de tratamento, o estado da arte das vacinas e da terapêutica antirretroviral. A perspetiva de outras especialidades foi a temática de outra mesa redonda de elevada qualidade onde estiveram representados a oncologia, a pneumologia, a gastroenterologia e os cuidados de saúde primários.

Devemos ainda sublinhar a participação da sociedade civil, a quem coube a responsabilidade de conduzir um simpósio, dedicado aos objetivos da UNAIDS para 2020.

Não podemos deixar de relevar o que consideramos terem sido dois momentos altos do congresso. O primeiro foi a justa homenagem prestada ao Prof. Doutor António Meliço-Silvestre, integrada na sessão de abertura do congresso. O segundo consistiu na sessão de comemoração dos 25 anos de existência da APECS, na qual foram homenageados os sócios fundadores, que deram vida a esta associação, e os colegas que a mantiveram atuante através da sua participação nos corpos sociais, não esquecendo os que já nos deixaram fisicamente.

Este congresso não teria sido possível sem a dedicação e empenho de muitos atores, dos quais destacamos, o secretariado de excelência efetuado pela Eurocongressos, a indústria farmacêutica, com o seu inestimável apoio, e os congressistas que nos honraram com a sua presença. Apreciamos salientar que foram apresentados 175 trabalhos, todos de grande qualidade, que enriqueceram grandemente este encontro científico e que são testemunho da vitalidade da investigação básica, clínica e epidemiológica em Portugal.

Por todos estes motivos, consideramos que os objetivos propostos foram plenamente alcançados e por isso nos sentimos realizados pelo trabalho efetuado.

Seria desejável, no futuro, que outras organizações, como as sociedades portuguesas de virologia e de parasitologia, o núcleo do VIH da sociedade portuguesa de medicina interna e porventura até as associações representativas dos doentes, se aliassem a esta organização, permitindo realizar periodicamente em Portugal uma grande reunião verdadeiramente representativa de todos os profissionais de saúde que se dedicam ao estudo e ao apoio/acompanhamento dos doentes com patologia infecciosa.

Muito obrigado pela vossa presença e adesão a este projeto.

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 – II Parte

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

/ J. A. David de Morais¹

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

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Correspondência:

Email: 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

/ Análise epidemiométrica

Mas cotejemos agora os vários parâmetros por nós analisados nas cinco epidemias (Quadro I).

Importância quantitativa dos óbitos nos surtos epidémicos

Para os falecimentos por anos, apurámos, por ordem decrescente de grandeza, os seguintes quantitativos: gripe pneumónica, 1918: 53.975 óbitos; varíola, 1918-1919: 13.202 óbitos; tifo epidémico, 1918-1919: 2.977 óbitos; malária, 1942: 765 óbitos. Para a peste, uma vez que apenas teve expressão epidemiológica nos Açores, com uma população residente diminuta quando comparada com o Continente, o número de óbitos foi, obviamente, muito restrito: 1931-1932: 253 óbitos.

Mortalidade por sexos

Para nenhuma das cinco entidades nosológicas houve diferenças estatisticamente significativas quanto ao género.

Mortalidade por idades

No caso da peste nos Açores, a grande maioria dos óbitos ocorreu nitidamente na infância e na adolescência.

Quanto à gripe pneumónica, o número de falecimentos mostrou uma evolução decrescente com a idade, o que presumivelmente teria a ver, nos mais idosos, com a possível existência de uma imunidade relativa adquirida em contactos prévios com o vírus da influenza.

Relativamente à varíola, foi a infância que pagou o mais pesado tributo à mortalidade (Fig. 6): nessa altura, os grupos etários subsequentes já se encontravam consideravelmente protegidos pela vacina antivariólica, quer por via do ingresso na escola, quer depois aquando da prestação do serviço militar obrigatório.

No que respeita ao tifo epidémico, foram os idosos os mais duramente atingidos (grupos etários dos 40-49 e 50-59 anos). Obviamente que o qualificativo "idosos" deverá ser considerado em função da época em que ocorreu a epidemia tífica: é que a esperança de vida à nascença em Portugal Continental era, por exemplo em 1920, de 41,76 anos.⁵⁸ Aliás, esta maior mortalidade nos grupos etários mais idosos é comum a todas as rickettsioses, incluindo a *R. prowazekii*, responsável pelo tifo epidémico: nestas

zoonoses, a morte é em geral provocada por vasculite, potenciada pelo estado de degradação do endotélio das artérias do hospedeiro – "cada indivíduo tem a idade das suas artérias." Quanto à maior resistência dos mais jovens à infeção pelo tifo exantemático, tal já tinha sido assinalado entre nós: de feito, na grande epidemia do Porto, notou-se que "(...) um grande numero de creanças [...] passam junto da mãe [internada por typho] todo o tempo da doença, não se tendo observado até agora qualquer caso (...)." ⁵⁹

Sobre a malária, ela é reconhecidamente considerada "*a potent child-killer*",⁴² posto que as crianças não possuem ainda a semi-imunidade antipalúdica habitual em zonas endémicas: na nossa análise, o grupo etário dos menores de cinco anos de idade averbou 43,6% dos óbitos totais (L.C.: 41,9-45,3) – Fig. 7.

Mortalidade por meses

A peste nos Açores apresentou a sua maior mortalidade de setembro a dezembro (acúmen em outubro), o que guarda relação com a sobrevivência do bacilo da *Yersinia pestis* nas pulgas dos ratos: "(...) A temperatura de 10° C e um elevado grau de humidade constituem as condições mais favoráveis. As epidemias tendem a cessar quando a temperatura ultrapassa os 30° C ou quando cai abaixo dos 12°-10° C. (...)"⁶⁰ Assim, as temperaturas elevadas de Verão e as baixas temperaturas de Inverno atuavam como fatores limitantes da expansão da pestilência.

Já as infeções por vírus manifestam-se, consabidamente, nos meses frios: a gripe teve a sua maior ocorrência em Outubro-Novembro e a varíola nos meses de Inverno.

A distribuição sazonal dos óbitos causados pelo tifo ou tabardilho mostrou uma particular acuidade no final do Inverno e no início da Primavera: "(...) A epidemia do tabardilho faísca d'inverno, acende-se na primavera, e extingue-se no verão. (...)"⁶¹ A razão preferencial de uma tal distribuição tem a ver com o facto, sobejamente conhecido, de o vetor da doença – o *Pediculus humanus corporis* – grassar em especial nessa época do ano (as pessoas agasalham-se então mais, os banhos eram mais escassos ou nulos nos meios desfavorecidos, etc.), sendo que os meses mais quentes não são propícios à proliferação do piolho: "(...) *Heat and abundant perspiration are unfavorable to the propagation of the body louse.* (...)"⁶²

QUADRO I – COMPARAÇÃO DOS VÁRIOS PARÂMETROS ESTUDADOS NAS CINCO DOENÇAS COM SURTOS EPIDÉMICOS EM PORTUGAL NO SÉCULO XX

EPIDEMIA	REGIÕES MAIS ATINGIDAS	DATAS DOS SURTOS	IMPORTÂNCIA POR SEXOS	IMPORTÂNCIA POR IDADES	IMPORTÂNCIA POR MESES
Peste	Açores	1931-1932	Sem diferenças significativas	Crianças e adolescentes	Outono e Inverno
Gripe	Lisboa/Vale do Tejo e Centro	1918	"	Crianças e adultos jovens	Outubro e Novembro
Varíola	Lisboa/Vale do Tejo e Sul	1906, 1918-1919	"	0-9 anos	Inverno
Tifo	Norte	1918-1919	"	40-59 anos	Fevereiro a Junho
Malária	Sul e Litoral Centro	1918 e 1942	"	< 5 anos	Julho a Outubro

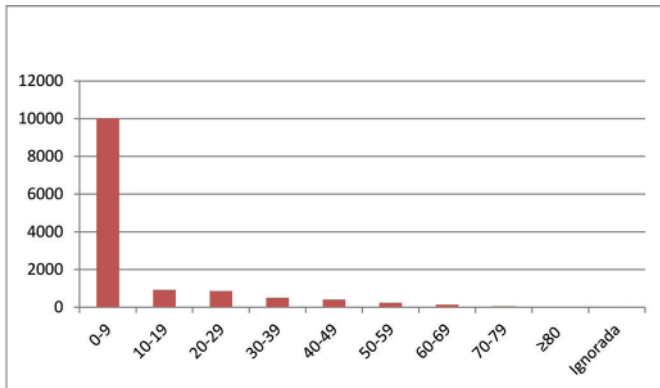


Figura 6 – Mortalidade por varíola em Portugal Continental, por grupos etários (1918-1919) – reproduzido de J. David de Moraes, 2012a.⁵

Quanto à malária, a sua maior incidência (julho a outubro) está relacionada com a época de maior proliferação dos anofelídios, o que guarda relação com a ocorrência de temperaturas relativamente elevadas e a existência de criadouros de mosquitos, em especial nos campos de arroz irrigados.

Mortalidade por distritos

Os óbitos por peste, que teve carácter epidémico apenas nos Açores, no período de 1931-1949 interessaram os distritos de Angra do Heroísmo e de Ponta Delgada, poupando o distrito da Horta. Todavia, este último distrito tinha sido também consideravelmente castigado antes, no primeiro quartel do século XX, cenário espacial em que, aliás, Vitorino Nemésio situou o seu livro *Mau Tempo no Canal*, retratando esse surto pestífero.³¹

No que respeita à gripe pneumónica, Lisboa, revelou-se o distrito que, em 1918, acusou o maior número de óbitos, o que se compreende pelas características urbanas da região e pelo tipo de contágio de proximidade do vírus da influenza.

A varíola atingiu todo o território nacional, embora, naturalmente, em termos globais tenham sido as grandes cidades de Lisboa e Porto a registarem os maiores números de falecimentos.

Quanto ao tifo epidémico, mostrou-se praticamente indemne no Sul (não se verificou nenhum óbito, em 1918-1919, nos distritos de Évora e Beja, e apenas houve um no distrito de Portalegre), aparecendo o Norte fortemente penalizado pela pestilência, com o distrito do Porto muito destacado (82,8% dos falecimentos tíficos em 1918 – L.C.: 80,9-84,5). Com efeito, existiam razões estruturais para a ocorrência desse surto epidémico, uma vez que, como já era sabido de outros surtos pestilenciais anteriores, prevaleciam as condições de miséria, muito em especial na cidade do Porto, e a situação higiénico-sanitária da cidade era quase medieval. Por exemplo, o saneamento básico era praticamente inexistente e o banho domiciliário era deveras escasso, o que propiciava a eclosão de verdadeiras epidemias de ectoparasitas. É verdade que existiam alguns banhos públicos – cuja origem remonta à ocupação árabe

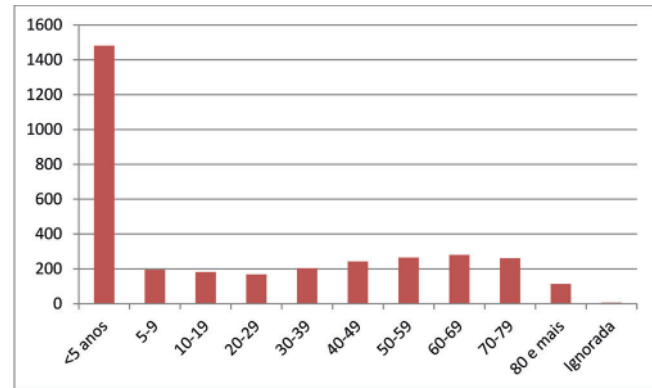


Figura 7 – Mortalidade por malária indígena em Portugal Continental, por grupos etários (1902-1958) – reproduzido de J. David de Moraes.⁷

da cidade – e que a Câmara criou balneários para uso popular, mas devemos recordar que, em várias ocasiões, "(...) *public bath houses lacking sanitary laundry arrangements were as likely to spread disease as to arrest it.* (...)".⁶² Aliás, no que respeita à precária situação sanitária do Porto, bastará lembrar a tristemente célebre peste bubónica que assolou a cidade em 1899 e que levou Ricardo Jorge a denunciar a situação da sanidade urbana num seu relatório de então: "(...) Há aqui vícios de má educação e de ignorância; [...] há habitações lóbregas e insalubérrimas onde se amesendra mais de um terço da população; há o desgaste das moléstias infecciosas pela licença do contágio; há, enfim, uma rede de incapacíssimos esgotos, rastilhando o solo e a água de imundície. (...)".⁶³ "Cidade cemiterial", chamaria então Ricardo Jorge ao Porto.

A malária apresentou um padrão de ocorrência muito particular, interessando sobretudo as zonas de cultura do arroz (distritos de Setúbal e Coimbra) e a Região Sul (distritos de Beja e Évora).^{7,8}

/ Conclusões

Relativamente à peste, o que surpreende é o facto de ela ter persistido nos Açores até tão tarde (1949), isto é, quando a pestilência já não ocorria no resto da Europa. Sigamos Vitorino Nemésio, em *"Mau Tempo no Canal"*: "(...) Janeiro dobrou o jornal. – Esta maldita peste não larga as ilhas! (...)".³¹ Obviamente que a "maldita peste não largava as Ilhas" dadas as condições específicas daquele território insular:

a) geomorfologia: "(...) Este chão das nossas ilhas, graças a Dês, é todo roto! É bum pa' pombas e pa' ratos... pa' coelhos (...)".³¹ Na verdade, a textura vulcânica dos solos propicia abundantes abrigos aos roedores, dificultando o combate aos mesmos.

b) climatologia: é sabido que "(...) as chuvas abundantes [caso dos Açores] podem inundar as tocas ou outros abrigos extradomiciliários dos ratos e levá-los a procurar o interior das habitações. (...)", propagando assim a pestilência.⁶⁰

c) mingua de meios de combate à doença: "(...) Como se em Pedro-Miguel [concelho da Horta, Faial] não tivessem caído o ano passado como tordos [com peste], e aquela gatinha abandonada, sem soro... sem médicos... metidos em casa uns dos outros! (...)"³¹

d) baixo nível socioeconómico das populações: este particular aspeto explica, por exemplo, a deriva emigratória dos açorianos, em especial para os USA, fugindo à miséria e também à peste.

Demais, a mortalidade por *Y. pestis* foi assaz elevada, quer porque a cobertura sanitária insular era consabidamente deficitária quer porque, então, não se dispunha ainda de antibióticos: "(...) A percentagem de óbitos foi [de 1921 a 1934] de 44,5% em relação aos atacados. (...)"⁹

Quanto às epidemias de influenza, varíola e tifo, o facto relevante a reter é que, em 1918, tivessem aparecido em simultâneo, (c. f. Figs 2,3,4) sendo que tal facto passou despercebido aos investigadores epidemiológicos. Ora, no final do século XIX e princípios do século XX Portugal vivia uma grave crise política, social, económica e de saúde pública. Os motivos históricos dessa crise decorreriam quer de razões internas, quer de razões externas, tendo estas últimas culminado na Grande Guerra de 1914-1918. A nível interno, "(...) mergulhado numa crise económica cujas raízes tocam o início do século, Portugal apresenta em 1918 um custo de vida bastante elevado, cujo índice (292,7) praticamente triplicou em relação a 1914 (100). (...)"⁶⁴ Assim, a fome acabou por se instalar no País, que "(...) conheceu uma autêntica e aguda "questão do pão" que mobilizou as penas de quase todos os economistas da época [...] e se manteve por detrás de não poucas crises políticas e sociais. (...)"⁶⁵ Na origem dessa penúria alimentar perfilam-se o êxodo rural, o desemprego, a emigração, vários anos de más colheitas e o facto de que "(...) a Guerra veio desorganizar toda a navegação mercantil e reduzir as importações de trigo (...)", pelo que "(...) as cidades conheceram o espectro da fome. [...] A turbulência social de 1916-18 teve algumas vezes a fome por má-conselheira. (...)"⁶⁵ Vejamos o que então ocorreu, por exemplo, com a imprescindível importação de trigo (valores aproximados): em 1913 importaram-se 169.000 toneladas; em 1914, 141.000 t; em 1915, 124.000 t; em 1916, 182.000 t; em 1917, 62.400 t; e em 1918, apenas 43.200 t.⁶⁵ Outrossim, o esforço de Portugal no conflito bélico internacional agravou ainda mais a já precária situação nacional. E, a tudo isto, acresceu a inflação e a fuga de capitais: "(...) Nos meados da década de Vinte, calculava-se em uns oito milhões de libras esterlinas a soma total de depósitos acumulados por súbditos portugueses no estrangeiro, ou seja mais de seis vezes a circulação monetária total. Além deles, mais um ou dois milhões estavam em Espanha para contrabando de gado, trigo e sal. (...)"⁶⁵ Consequentemente, por exemplo "(...) de 1919 a 1924, o valor do escudo diminuiu quase vinte vezes (...)",⁶⁵ tendo o baixo poder de compra da grande maioria da população e a subsequente desnutrição generalizada propiciado, no contexto de uma assistência médica desorganizada, "um caldo de cultura" que determinou a eclosão de várias epidemias e um aumento da morbidade e da mortalidade.

Quanto à malária, ela assumia, então, em Portugal particularismos muito específicos, interessando em especial a existência de criadouros de mosquitos propiciados em especial pelas zonas alagadas de cultura do arroz.^{7,8} Demais, a índices elevadíssimos de incidência de malária acresceu a queda drástica da importação de fármacos antipalúdicos (vide surto epidémico de 1942 – Fig. 5): face ao conflito bélico da Grande Guerra Mundial de 1939-1945, não só aqueles fármacos passaram a ser preferentemente encaminhados para as tropas que se batiam em regiões tropicais, como, também, a sua importação, preferentemente marítima, foi gravemente afetada.

Para o conjunto das epidemias então ocorridas, importará enfatizar que os totais dos óbitos oficialmente declarados estão, manifestamente, subnotificados, até porque a declaração de doenças nunca foi virtude maior dos médicos portugueses. Assim, pelo elevado quantitativo de vidas ceifadas no País, a gripe pneumónica de 1918 merece-nos uma ponderação mais circunstanciada. Não abundam trabalhos sobre a gripe no espaço luso, mas recentemente foi dado à estampa o livro de João Frada *A Gripe Pneumónica em Portugal Continental – 1918*.⁶⁴ Trata-se de uma obra com um excelente enquadramento da epidemia, e com uma análise detalhada dos dados estatísticos disponibilizados. Todavia, permitimo-nos alertar o leitor para o facto de que os seus dados estatísticos não coincidem com os que nós aqui apresentámos (o que não seria grave), mas não coincidem também com as estatísticas oficiais (o que já não é despreciando). O autor partiu de uma opção pessoal, e depois assumiu-a como provada ao longo de todo o livro: "(...) Tomámos o somatório das mortes atribuídas a cada uma das rubricas ["gripe" e "pneumonia"] como o número definitivo e global de óbitos por gripe. (...)" Assim, logo na contracapa do livro, afirma: "(...) De acordo com os cálculos por nós efetuados a partir dos dados do Movimento Fisiológico da População Portuguesa de 1918, a gripe, só em Portugal Continental, seria responsável por 60.474 mortos. (...)" Por "cálculos por nós efectuados" entendeu aquele autor a soma de 53.975 óbitos declarados por gripe + 6499 óbitos por pneumonia = 60.474. Ora, ao optar por semelhante critério, o autor criou um problema estatístico notório, qual seja: se, paralelamente, se quiser analisar o parâmetro "pneumonias", ou vamos encontrar essa rubrica vazia (porque os óbitos por pneumonia foram por ele transferidos para a gripe) ou utilizamos outra vez esses dados estatísticos e, então, estaríamos a duplicá-los. Assim, defendemos que os dados *oficiais* não devem ser objeto de "engenharia" estatística, sob pena de passarem a ocorrer discrepâncias entre os vários trabalhos de investigação, inviabilizando completamente a sua comparabilidade. É certo que as estatísticas oficiais contêm lacunas e limitações, mas elas devem ser analiticamente trabalhadas como tais, reservando-se os autores o legítimo direito de, na secção final de "Discussão", fazerem os reparos necessários ou construir mesmo um índice de correção. Vejamos, então, a importância das pneumonias no cômputo geral dos óbitos em Portugal: no decénio 1915-1924 registaram-se 1.353.488 óbitos por todas as causas e 37.164 por

QUADRO II – ÓBITOS REGISTRADOS EM PORTUGAL CONTINENTAL NO DECÉNIO 1915-1924 POR TODAS AS CAUSAS E POR PNEUMONIA

ANO	ÓBITOS POR TODAS AS CAUSAS	ÓBITOS POR PNEUMONIA		
	n	n	%	L.C.
1915	113.482	3191	2,8	2,7-2,9
1916	120.501	3516	2,9	2,8-3,0
1917	125.012	4153	3,3	3,2-3,4
1918	238.147	6499	2,7	2,6-2,8
1919	142.726	3364	2,4	2,2-2,4
1920	132.370	3569	2,7	2,6-2,9
1921	117.096	3250	2,8	2,7-2,9
1922	115.578	3290	2,8	2,6-2,9
1923	131.894	3566	2,7	2,6-2,8
1924	116.682	2766	2,4	2,3-2,5
TOTAL	1.353.488	37.164	2,8	2,7-2,8

pneumonia, o que nos dá uma percentagem de 2,8% (L.C.: 2,7-2,8) mortes por esta patologia (Quadro II). Ora, para esse decénio existem cinco anos (1915, 1916, 1917, 1921 e 1922) em que a percentagem de óbitos por pneumonia foi ligeiramente superior à média do decénio; todavia, quanto a 1918, o ano que nos interessa considerar, ele apresentou um índice (2,7%) praticamente igual à média do decénio, o que significa que, percentualmente, não se notificaram mais mortes por pneumonia nesse ano de epidemia de gripe.

Vejamos, realisticamente, como as coisas se passavam então: face a uma população de baixíssimos recursos monetários e a uma assistência médica pública extremamente deficitária, raríssimos doentes do povo eram observados no domicílio, e, destes, os casos diagnosticados como gripe eram aconselhados a permanecer em casa, só sendo referenciados aos hospitais os casos tidos como pneumonias (apesar da carência de meios de diagnóstico de então, o facto é que os clínicos utilizavam uma rica semiologia, que lhes permitia fazer diagnósticos muito fiáveis). Relativamente aos doentes que recorriam aos hospitais, já sobejamente sobrecarregados, o critério era também o mesmo. Assim, os óbitos certificados como falecimentos por pneumonia foram, em 1918 como nos demais anos da década, aqueles que beneficiaram de assistência médica, isto é, aqueles cujos *exitus letalis* ocorreram maioritariamente em instituições hospitalares, pelo que foram corretamente e obrigatoriamente notificados. Quanto aos demais óbitos: sendo que os delegados de saúde – "(...) funcionários mal pagos (...)”⁹ – não tinham seguido, clinicamente, os doentes que faleciam no domicílio, eles limitavam-se, coerentemente, a fazer o que deviam fazer: declaravam esses óbitos como de "*causa desconhecida*".

Obviamente que aceitamos, como João Frada⁶⁴ e outros autores, que o número de óbitos por gripe foi, em 1918, superior aos 53.975 casos registados nas estatísticas oficiais. Ora, compulsando as várias causas de morte notificadas, existe a possibilidade de sabermos para onde foram "descarregados" os indivíduos que apareciam mortos no domicílio (a grande maioria), sem que tivessem tido acompanhamento médico. Tomemos a rubrica dos falecimentos por "*Doenças ignoradas ou mal definidas*" e analisemos esses óbitos no decénio 1915-1924: 1915: 49.371 óbitos; 1916: 51.679; 1917: 53.631; 1918: 94.070; 1919: 61.587; 1920: 52.797; 1921: 46.600; 1922: 43.363; 1923: 47.965; 1924: 41.664. Com estes valores, construímos então a Fig. 8, em relação à qual não se podem ignorar os 94.070 óbitos de 1918 por "doenças ignoradas ou mal definidas". Calcule-se agora a média de óbitos desta rubrica, eliminando, obviamente, o ano anómalo de 1918: para os nove anos restantes, obtemos um valor médio 49.851 mortes/ano, valor este que pode ser tido como o número de óbitos esperados (em circunstâncias normais) para 1918 em doenças de causa ignorada. Finalmente, por uma simples operação aritmética de subtração (94.070 – 49.851 = 44.219), vemos que foi registado em 1918 um número excedentário de óbitos bastante elevado por "*Doenças ignoradas ou mal definidas*": 44.219 falecimentos para além daqueles que seriam estatisticamente esperados. Raciocinemos agora em termos *clínico-epidemiológicos*: que doença(s) poderia(m) justificar um acréscimo de 44.219 óbitos em 1918, por doenças de causa ignorada? Indclinavelmente que só patologias do foro infecciológico poderiam concorrer para uma tal situação epidémica. Que patologias infecciosas ocorreram em 1918 com carácter epidémico? Como mostrámos supra, teríamos que considerar: a varíola, o tifo epidémico e a gripe.

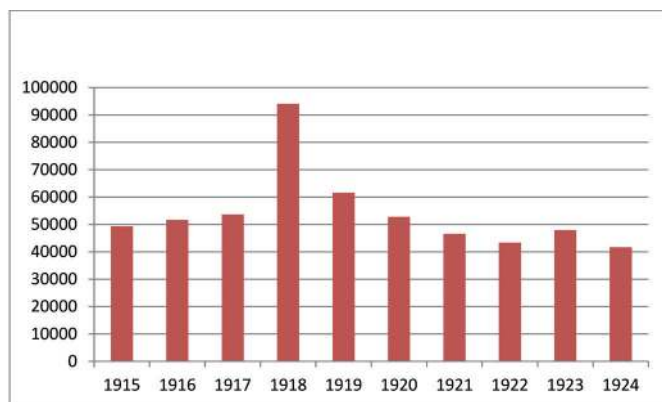


Figura 8 - Mortalidade por "doenças ignoradas ou mal definidas" em Portugal Continental, no decénio de 1915-1924 – reproduzido de J. David de Moraes.⁶

a) No que respeita à varíola, os sinais provocados pela doença podem ser considerados patognomónicos (vesículas e pústulas de distribuição centrífuga), sendo que qualquer médico do início do século passado sabia perfeitamente reconhecê-los. Assim, os casos notificados como varíola devem corresponder perfeitamente à realidade epidemiológica de então, e não seria avisado ir procurá-los em "doenças de causa ignorada".

b) Quanto ao tifo epidémico, admitimos que alguns doentes falecidos por esta rickettsiose pudessem ser inclusos nas notificações de causa ignorada. Contudo, para um excedente de 44.219 óbitos em relação aos valores esperados, temos de pensar não só numa doença *infecciosa* mas também *contagiosa* – o que não é o caso do tifo exantemático. Entendemos, pois, que o possível contributo do tifo para aquele excedente teria sido muito reduzido, tanto mais que os casos de tifo epidémico foram notificados em muito menor número e ocorreram maioritariamente na região Norte do país, enquanto a virulência da gripe se fez sentir mais no Centro e Sul. Demais, o surto de tifo manifestou-se entre fevereiro e junho, e o de gripe pneumónica em outubro e novembro.

c) Resta, pois, a probabilidade de a esmagadora maioria dos óbitos excedentários de 1918, incluídos em "doenças ignoradas ou mal definidas", ter sido motivada pela gripe, uma doença extremamente *contagiosa* em curtos períodos de tempo, tanto mais que tal foi o que se verificou também em outros países da Europa, por exemplo em Espanha, onde por "(...) *la pandemia [de gripe] de 1918 murieron más de 250 000 personas en apenas un año (...)*".⁶⁶

Queremos deixar bem claro que não nos move qualquer intuito crítico em relação ao autor de *A Gripe Pneumónica em Portugal Continental – 1918*: procurámos, simplesmente, apresentar o nosso raciocínio epidemiológico de forma a chegarmos a um

número de óbitos por gripe pneumónica, em 1918, mais consentâneo com a realidade que emana das estatísticas oficiais – não os 60.474 óbitos concebidos por João Frada,⁶⁴ mas sim um número bastante mais elevado: 98.194 óbitos, decorrentes dos 53.975 óbitos notificados oficialmente como gripe, mais 44.219 falecimentos que teriam sido relegados para "doenças ignoradas ou mal definidas". Ou, por outras palavras: dos putativos 98.194 doentes falecidos por gripe por nós calculados, 45% – por deficiências dos serviços médicos nacionais – não terão tido assistência médica e, ao falecerem, foram muito justamente certificados como tendo ocorrido por *causas desconhecidas*. Obviamente que os 53.975 de óbitos por gripe oficialmente registados não merecem também a concordância de outros autores: por exemplo, para Silva Correia "(...) o número de mortos [por gripe] deve ter-se aproximado de 150 mil, sendo a maior de toda a nossa história epidemiológica. (...)".⁶⁹ Simplesmente, não vimos fundamentada a assunção deste quantitativo (é um 'número redondo'), pelo que os 98.194 óbitos por nós calculados (*grosso modo*, 100.000 falecimentos), que se situam entre os 60.474 de João Frada e os 150.000 de Silva Correia, – *in medio virtus* –, afiguram-se-nos muito mais consentâneos com a realidade epidemiológica de então e com a inferência possível a partir dos dados oficiais publicados. Ou ainda: para calcularmos um número mais realista de óbitos por gripe ocorridos em 1918, deveremos multiplicar os 53.975 falecimentos declarados oficialmente por um índice corretor de 1,819.

/ Considerandos Finais

A peste bubónica, que se diz ter-se extinguido em Portugal no final do século XIX (epidemia do Porto de 1899), apresentou ainda, todavia, algumas manifestações endémicas no Continente até à década de 20 do século passado, e nos Açores ocorreram vários surtos pestíferos nas primeiras décadas de século XX (o último em 1931-1932), mantendo-se esta entidade nosológica, com carácter endémico, até 1940 – "(...) Há uma doença que imprime uma característica triste à patologia açoriana, a peste. (...)", escrevia o sanitário Fernando da Silva Correia, em 1938.⁹

Quanto à epidemia de gripe de 1918, se recuperarmos os casos por certo inclusos em "doenças ignoradas e mal definidas", os 53.975 óbitos oficialmente registados nesse ano deverão, *grosso modo*, ter correspondido a cerca de 100.000 casos de falecimentos por influenza (98.194 óbitos, foi o número por nós calculado – *vide supra*).

A varíola apresentou ainda grande acuidade até bastante, por virtude da situação socioeconómica do País e, também, por via da precária cobertura da vacinação antivariólica: "(...) A renitência do povo à vacinação é proverbial, como índice claro da imprevidência nacional. (...)".⁶⁹

A epidemia de tifo epidémico, muitas vezes apontada como tendo ocorrido apenas em 1918, contudo também se repetiu em 1919,

tendo-se manifestado em especial na região Norte, mercê das graves condições de pobreza e insalubridade ali existentes.

Quanto à propalada "grande epidemia de gripe de 1918" foi, na verdade, em Portugal Continental, uma tripla epidemia, conforme mostrámos: gripe pneumónica, varíola e tifo epidémico (c. f. Figs. 2, 3 e 4).

Relativamente à malária, lembremos que, no início do século XX, era endémica em quase toda a Europa, sendo que Portugal, Espanha, Itália e Grécia foram os derradeiros países a conseguirem efetuar a sua erradicação. No nosso País, como visto, a meio da década de 40 foi ainda muito pesado o preço pago em mortalidade pelo paludismo indígena – esta parasitose só viria a ser extinta em Portugal graças ao apoio concedido pela "Fundação Rockefeller" ao "Instituto de Malariologia de Águas de Moura".

Em suma: no caso das epidemias de peste, varíola e tifo epidémico, tratou-se de entidades nosológicas que estavam condenadas à finitude, por via do devir socioeconómico e dos progressos médicos que foram ocorrendo no País (vacinais,

antibióticos, etc.). Já no que respeita à gripe, dada a extrema contagiosidade de um vírus dotado de grande capacidade de mutação genética, ele consegue "antecipar" a nossa estratégia profilática e, portanto, teremos de sofrer a perenidade das suas recorrências cíclicas, sempre com incidências de morbidade muito elevadas ("gripe espanhola", "gripe asiática", "gripe A" ou "gripe mexicana", e as que se seguirão); consabidamente, a classe médica dispõe de meios modestos para (tentar) combater a gripe: por exemplo, o antivírico *Tamiflu*[®], tão propagandeado na última epidemia, acabou por servir mais a estratégia mercantil do laboratório que o produziu do que para a pretensa utilidade que se lhe augurava: "(...) Em 2009, Portugal tinha ainda 2,5 milhões de tratamentos de Tamiflu, comprados em 2005 [...] e que tinham custado mais de 22 milhões de euros. (...)".⁶⁷ Finalmente, a malária indígena foi, de facto erradicada no País, mas, face à globalização em curso, o paludismo importado constitui cada vez mais uma preocupação e, à semelhança do que se discute para toda a Europa, subsiste a dúvida sobre a sua possível reintrodução.⁸

/ Bibliografia

- 1 David de Moraes JA. Tifo epidémico em Portugal: um contributo para o seu conhecimento histórico e epidemiológico. *Medicina Interna* 2008; 15(4): 291-307. Nota: devido às numerosas gralhas, este trabalho é a republicação do número anterior da mesma revista. Disponível on-line: http://www.spmi.pt/revista/vol15/vol15_n4_2008_291_307.pdf
- 2 David de Moraes JA. Os grandes surtos epidémicos em Portugal Continental na primeira metade do século XX: enfoque histórico e epidemiológico. *Medicina na Beira Interior. Da Pré-História ao século XXI. Cadernos de Cultura* 2010, 24: 114-123.
- 3 David de Moraes JA. Surtos epidémicos ocorridos em Portugal na primeira metade do século XX: abordagem histórico-epidemiológica. I – Peste bubónica. *Medicina Interna* 2011a; 18(4): 259-266. Disponível on-line: http://www.spmi.pt/revista/vol18/vol18_n4_2011_259_266.pdf
- 4 David de Moraes JA. A peste bubónica nos Açores no século XX. Estudo analítico a partir das estatísticas oficiais e do romance "Mau Tempo no Canal", de Vitorino Nemésio. *Atlântida (Instituto Açoriano de Cultura)* 2011b; 56: 125-142.
- 5 David de Moraes JA. Surtos epidémicos ocorridos em Portugal na primeira metade do século XX: abordagem histórico-epidemiológica. II – Varíola. *Medicina Interna* 2012a; 19(1): 43-50. Disponível on-line: http://www.spmi.pt/revista/vol19/vol19_n1_2012_43_50.pdf
- 6 David de Moraes JA. Surtos epidémicos ocorridos em Portugal na primeira metade do século XX:

- abordagem histórico-epidemiológica. III – Gripe pneumónica. *Medicina Interna* 2012b; 19(2): 97-104. Disponível on-line: http://www.spmi.pt/revista/vol19/vol19_n2_2012_097_104.pdf
- 7 David de Moraes JA. Malária em Portugal: passado, presente e perspectivas futuras. I Parte. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 2014a; 10 (2): 47-53.
- 8 David de Moraes JA. Malária em Portugal: passado, presente e perspectivas futuras. II Parte. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 2014b; 10 (3): 113-121.
- 9 Correia FS. *Portugal Sanitário*. Lisboa: Direcção Geral de Saúde Pública, 1938.
- 10 *Tabelas Preliminares do Movimento Fisiológico da População do Reino de Portugal, Anos de 1902, 1903 e 1904*, tomo 1. Lisboa: Inspeção Geral dos Serviços Sanitários, Secção de Demografia e Estatística, 1906.
- 11 *Tabelas do Movimento Fisiológico da População de Portugal, Decénio de 1901-1910*. Lisboa: Arquivos do Instituto Central de Higiene, Secção de Demografia e Estatística, 1916.
- 12 *Estatística do Movimento Fisiológico da População de Portugal, anos de 1913 a 1920*. Lisboa: Arquivos do Instituto Central de Higiene, Secção de Demografia e Estatística, 1920 a 1926.
- 13 *Estatística do Movimento Fisiológico da População de Portugal, anos de 1921 a 1925*. Lisboa: Direcção Geral de Saúde, Inspeção de Demografia e Estatística, 1927 a 1929.
- 14 *Anuário Estatístico de Portugal, 1902-1905*, vol. 1. Lisboa: Ministério da Fazenda, Direcção Geral de Estatística e dos Próprios Nacionais, 1907, 1908.

- 15 *Anuário Estatístico de Portugal, 1906 e 1907*, vol. 1. Lisboa: Ministério das Finanças, Direcção Geral de Estatística, 1913.
- 16 *Anuário Estatístico de Portugal, 1929 a 1934*. Lisboa: Direcção Geral de Estatística, 1930 a 1935.
- 17 *Anuário Estatístico de Portugal, 1935 a 1945*. Lisboa: Instituto Nacional de Estatística, 1936 a 1946. *Anuário Estatístico, 1938*. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde, 1940.
- 18 *Anuário Demográfico, 1929 a 1934*. Lisboa: Direcção Geral de Estatística. Lisboa, 1930 a 1936.
- 19 *Anuário Demográfico, 1935 a 1958*. Lisboa: Instituto Nacional de Estatística, 1936 a 1960.
- 20 Lacaine F. Les statistiques dans les articles médicaux: lecture critique. *Revue Praticien* 1983; 33 (21): 1107-1111.
- 21 David H. A mortalidade no Porto em finais do século XIX. *Revista da Faculdade de Letras (Porto)* 1992; 9: 269-294.
- 22 Rodrigues H de A. *Açoriano Oriental*, 1, 8, 15, 22 e 29 de Dezembro de 2004; 5, 12, 19 e 26 de Janeiro, 2, 9, 16 e 23 de Fevereiro, e 2, 23 e 30 de Março de 2005.
- 23 Ricardo Jorge. *Les anciennes épidémies de peste en Europe, comparées aux épidémies modernes*. Lisboa: Imprensa Nacional, 1932.
- 24 G. E. P. B. *Grande Enciclopédia Portuguesa e Brasileira*. Lisboa: Editorial Enciclopédia, s. d.
- 25 Bray RS. Plague. In: Cox, FEG, edit. *Illustrated History of Tropical Diseases*. London: The Wellcome Trust, 1996: 40-49.
- 26 Boccaccio G. *Decameron*. Lisboa: Círculo de Leitores, 1972.

- 27 Roque MC. *As Pestes Medievais Europeias e o "Regimento Proueytoso Contra ha Pestenença"*. Paris: Fundação Calouste Gulbenkian, 1979.
- 28 Manoel dos Santos Fr. *Historia Sebastica*. Lisboa Occidental: Officina de Antonio Pedrozo Galram, 1735.
- 29 Aquilino Ribeiro. *Príncipes de Portugal. Suas Grandezas e Misérias*. Lisboa: Portugaláia, 2008.
- 30 Ferreira Padre E. Antiguidade da poesia popular Açoriana. *Açoreana* 1939; 2 (2): 119-125.
- 31 Nemésio V. *Mau Tempo no Canal*. Lisboa: Relógio D'Água, 2008.
- 32 Machado JP. *Dicionário Etimológico da Língua Portuguesa*, vol. II. Lisboa: Editorial Confluência, 1967.
- 33 Lopes R. Gripe. *Coimbra Médica* 1969; 16 (5): 423-438.
- 34 Barros J. Variola e vacina. Conceitos modernos. *Jornal do Médico* 1951; 17 (418): 169-176.
- 35 OMS. *Variola. Alerta Constante*. Praia (Cabo Verde): Imprensa Nacional, 1965.
- 36 Carmona JI. *Enfermedad y Sociedad en los Primeros Tiempos Modernos*. Sevilla: Universidad de Sevilla, 2005.
- 37 Ferreira de Mira M. *História da Medicina Portuguesa*. Lisboa: Empresa Nacional de Publicidade, 1947.
- 38 Martins JT de S. *Parecer Sobre a Memoria de Francisco Ayres do Soveral*: 45. In: Ayres do Soveral, F. *Os Typhos de Setubal*. Lisboa: Imprensa Nacional, 1881.
- 39 Guedes da Silva. Typho exanthematico. Considerações acerca da epidemia da Povoá de Varzim e Villa do Conde. *Porto Médico* 1905; 2 (5): 158-165.
- 40 Gonçalves de Azevedo. Apontamentos sobre alguns casos de typho exanthematico. *Porto Médico* 1905; 2 (4-5): 127-130, 150-158.
- 41 Anónimo. Nota da Redacção. *Porto Médico*, 1905; 2 (4): 130.
- 42 McMichael T. *Human Frontiers, Environments and Disease. Past Patterns, Uncertain Futures*. Cambridge: University Press, 2003.
- 43 Cambournac FJC. O Instituto de Malariologia e as suas Realizações. In: *50 Anos da Fundação do Instituto de Malariologia e sua Projecção no Futuro*. Águas de Moura: Centro de Estudo de Zoonoses, 1990: 11-26.
- 44 Morais A de MS. *Novo Dicionário Compacto da Língua Portuguesa*, vol.s I a V. Mem Martins: Editorial Confluência, 1994.
- 45 Desowitz R. *Tropical Diseases. From 50,000 BC to 2500 AD*. London: Flamingo, 1998.
- 46 Pinto JF de M. *Medicina Administrativa e Legislativa*, vol. I. Coimbra: Imprensa da Universidade, 1862.
- 47 Matta JM da. Relatório sobre as febres intermitentes da Barca-d'-Alva, pelo cirurgião de brigada da 6ª divisão militar. *Gazeta Médica do Porto*, nº 252, 30 de Junho de 1852.
- 48 Leite de Vasconcellos J. *Etnografia Portuguesa*, vol. IV. Lisboa: Imprensa Nacional, 1958: 473-474.
- 49 David de Morais JA. *Ditos e Apodos Colectivos*. Estudo de Antropologia Social no Distrito de Évora. Lisboa: Edições Colibri, 2006.
- 50 Vieira RR. *Castelo de Vide: Alguns Números sobre uma Época de Guerra (1800-1812)*. Lisboa: Edições Colibri, 1993.
- 51 Abrantes JR. *Património Etnográfico Afectado pela Barragem do Torrão: Moinhos de Água, Engenhos de Linho, Pesqueiras, Barcas de Passagem*. Lisboa: IPPC, 1988: 117-123.
- 52 Ribeiro MJ, Bettamio de Almeida S, Andrade Corvo J. *Relatório sobre a Cultura do Arroz em Portugal e sua Influência na Saúde Pública Apresentado a sua Excellência o Sr. Ministro dos Negócios do Reino pela Comissão Creada por Portaria de 16 de Maio de 1859*. Lisboa: Imprensa Nacional, 1860.
- 53 Hill RB, Landeiro F, Cambournac JC. A malária e a organização da luta anti-malárica em Portugal. *Clínica, Higiene e Hidrologia* 1938; 4(10): 363-365.
- 54 Botelho de Macedo M. *O Problema do Alojamento dos Ranchos Migratórios nas Zonas Sazonáticas*. Lisboa: Ministério da Economia, Direcção Geral dos Serviços Agrícolas, 1940.
- 55 Cambournac FJC. Serious threat of reintroduction of endemic malaria in Portugal. *Rev Portuguesa Doenç Infecc* 1978/79; 1(5): 387-400.
- 56 Landeiro F, Cambournac FJC. *O Sezonismo em Portugal*. Divisão de Publicações e Biblioteca, Agência Geral das Colónias, 1935.
- 57 Cambournac FJC. Sobre algumas medidas de Higiene e protecção anti-sezonática aos "Ranchos migratórios". *Clínica, Higiene e Hidrologia* 1938; 4(10): 369-378.
- 58 David de Morais MG. Causas de Morte no Século XX. Transição e Estruturas da Mortalidade em Portugal Continental. Lisboa: Colibri, 2002: 307.
- 59 Anónimo. Epidemia de typho. *Med Contemporânea* 1918; (16): 127.
- 60 Janz G. *Peste*. Lisboa: Cadeira de Epidemiologia Tropical, Escola Nacional de Saúde Pública e de Medicina Tropical, 1970/71 (policopiado).
- 61 Ricardo Jorge. A epidemia de tifo exantemático. *Med Contemporânea* 1918; 20 (9): 65-72.
- 62 Zinsser H. *Rats, Lice and History*. New York: Black Dog & Leventhal, 1996 (originally published: Boston, 1935).
- 63 Ricardo Jorge. *A Peste bubónica no Porto – 1899. Seu Descobrimto – Primeiros Trabalhos*. Porto: Repartição de Saúde e Hygiene da Camara do Porto, 1899.
- 64 Frada J. *A Gripe Pneumónica em Portugal Continental – 1918*. Lisboa: SeteCaminhos, 2005.
- 65 Oliveira-Marques AH. *A Primeira República Portuguesa. Alguns Aspectos Estruturais*. Lisboa: Livros Horizonte, 1975.
- 66 Dávila B Echeverri. *La Gripe Española: la Pandemia de 1918-1919*. Madrid: Centro de Investigaciones Sociológicas, Siglo XXI, 1993.
- 67 Marçal D. *Pseudociência*. Lisboa: Fundação Francisco Manuel dos Santos, 2014: 75.

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

Tuberculose extrapulmonar em pediatria: um desafio diagnóstico

Extrapulmonary tuberculosis in children: a diagnostic challenge

/ Tiago Milheiro Silva / Telma Francisco
/ Luís Varandas / Maria João Brito

Unidade de Infeciologia,
Departamento de Pediatria Médica
Hospital Dona Estefânia
Centro Hospitalar Lisboa Central – EPE, Lisboa.

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por
qualquer entidade

Correspondência:

Tiago Milheiro Silva
Departamento de Pediatria Médica, Hospital Dona
Estefânia
Rua Jacinta Marto, 1169-045 Lisboa
Telefone: 213126600
Fax: 213126667
Email: tiago.milheiro.silva@gmail.com

Artigo recebido em
24/08/2016

Artigo aceite para publicação em
27/09/2016

/ Resumo

Introdução: Em países desenvolvidos, as infeções por micobactérias são raras, mas permanecem um problema nas populações de risco. A tuberculose extrapulmonar é a forma mais frequente da infeção na criança, simulando muitas vezes outras doenças e constituindo, nalguns casos, um verdadeiro desafio diagnóstico.

Casos clínicos: Apresentam-se sete casos de tuberculose extrapulmonar, em crianças entre 2 e 14 anos, em que o diagnóstico original evocava outra etiologia. Dois doentes eram naturais da Guiné-Bissau e três não estavam vacinadas com BCG. Os diagnósticos iniciais foram de osteomielite crónica (n=3), doença linfoproliferativa (n=1), neoplasia da parótida (n=1), úlcera facial crónica (n=1) e encefalite (n=1). Foi a evolução desfavorável que motivou a investigação de outras etiologias. O diagnóstico final foi tuberculose óssea (n=3), linfadenite tuberculosa (n=2), tuberculose cutânea (n=1) e meningite tuberculosa (n=1). Em cinco doentes a prova de tuberculina foi positiva e em quatro identificou-se o caso índice do contágio. O agente implicado foi, na maioria dos casos, *Mycobacterium tuberculosis* (n=6) e ocorreu um caso por *Mycobacterium africanum*.

Conclusão: Mesmo em países com baixa incidência de tuberculose, em doentes com fatores de risco e perante uma evolução clínica desfavorável esta infeção deve ser obrigatoriamente investigada.

Palavras-chave: *Mycobacterium*; extrapulmonar; fatores de risco

/ Abstract

Introduction: In developed countries, mycobacterial infections are rare, but still a problem in populations with risk factors. Extrapulmonary infection is the most frequent form of presentation in children, mimicking other diseases and being, in some cases, a real diagnostic challenge.

Case reports: Seven cases of extrapulmonary tuberculosis are presented in children with ages between 2 and 14 years, in which the initial diagnostic evoked another cause. Two patients were from Guinea-Bissau and 3 had not been vaccinated with BCG.

The initial diagnoses were chronic osteomyelitis (n=3), lymphoproliferative disease (n=1), parotid neoplasm (n=1), chronic facial ulcer (n=1) and encephalitis (n=1). The unfavorable course prompted the investigation of other causes. The final diagnosis were osseous tuberculosis (n=3), tuberculous lymphadenitis (n=2), cutaneous tuberculosis (n=1) and meningeal tuberculosis (n=1).

In five patients the tuberculin test was positive and in four the index cause of transmission was found. In most cases the agent was *Mycobacterium tuberculosis* (n=6), and in one case *Mycobacterium africanum*.

Conclusion: Even in countries with low incidence, in patients with known risk factors or an unfavorable evolution, tuberculosis infection must be sought after.

Key-words: *Mycobacterium*; Extrapulmonary; Risk factors

/ Introdução

Em 2014, a *World Health Organization* estimou a existência de cerca de 9.4 milhões de novos casos de tuberculose em todo o mundo e 1,5 milhões de mortes atribuíveis a esta infeção¹. Em relação à população pediátrica, 1 milhão de crianças desenvolve tuberculose e 140000 morrem todos os anos com esta patologia¹. Em países com baixa incidência, a tuberculose em idades ≤15 anos corresponde a 5% de todos os casos diagnosticados, enquanto em países de elevada incidência esta percentagem aumenta para 20 a 40%².

Em Portugal, em 2014, foram reportados 39 novos casos de tuberculose em crianças abaixo dos 15 anos de idade, correspondendo a 1,7% de todos os casos durante esse ano³. Em países desenvolvidos, a infeção por micobactérias é rara e em Portugal a incidência tem vindo a diminuir³, sendo atualmente de 20/100.000 habitantes³. Contudo, em populações de risco, a doença é ainda um problema, nomeadamente nas pessoas provenientes de zonas de elevada prevalência (África, Ásia e América Latina)⁴, nas regiões de elevada densidade populacional, com dificuldades de acesso a cuidados de saúde e baixo nível socioeconómico⁵. As crianças expostas a adultos incluídos nestes grupos têm, por isso, naturalmente, um risco acrescido⁴.

Cerca de 15% de todas as formas de tuberculose são extrapulmonares. O atingimento dos gânglios linfáticos é a situação mais comum (67%), seguida da infeção do sistema nervoso central (13%), pleura (6%), forma miliar e/ou disseminada (5%) e osteoarticular (4%)⁶.

Em países desenvolvidos, a tuberculose extrapulmonar simula muitas vezes outras doenças, constituindo nalguns casos um verdadeiro desafio diagnóstico.

/ Casos Clínicos

Os autores apresentam sete casos de tuberculose extrapulmonar em que o diagnóstico foi inicialmente atribuído a outra etiologia (Quadro 1). A maioria dos doentes estava vacinado com bacilo Calmette-Guérin (BCG) (4/7) e nenhum doente apresentava infeção pelo VIH. A apresentação clínica inespecífica destas formas e as dificuldades no diagnóstico na idade pediátrica reforçam a importância da suspeita, mesmo em doentes vacinados.

Doentes 1, 2 e 3

Doente do sexo feminino, 14 anos, caucasiana, com febre, sudorese noturna, lombalgia e massa clavicular direita com 3

TABELA 1 – RESUMO DE CASOS CLÍNICOS

PACIENTES	SEXO IDADE ORIGEM	HISTÓRIA PREGRESSA	CAUSA DE ADMISSÃO	PROVA DE TUBERCULINA	HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS INICIAIS	DIAGNÓSTICO FINAL	DURAÇÃO DE HOSPITALIZAÇÃO TRATAMENTO	EVOLUÇÃO
1	Feminino 14 anos Portugal	BCG Tio com TB 9 anos antes	Sudorese noturna, febre, dor lombar, massa clavicular, lesões ósseas disseminadas	Positiva (22mm)	Osteomielite multifocal, espondilodiscite, tumor ósseo, histiocitose, TB óssea, brucelose	TB óssea multifocal	74 dias RIP	Evolução favorável
2	Masculino 14 anos Portugal	Estado vacinal desconhecido TB mandibular 2,5 anos antes	Massa cervical posterior esquerda e mandibular esquerda. Perda de força 4 membros e pescoço	Positiva (20mm)	Osteomielite, espondilodiscite, tumor ósseo, tumor medular, TB óssea, brucelose.	TB vertebral e mandibular	26 dias RIPE	Artrodese de C2-C3 3 meses após (enxerto ilíaco)
3	Masculino 4 anos Guiné Bissau	Estado vacinal desconhecido	Massa mandibular esquerda com 6 meses de evolução	Positiva (20mm)	Osteomielite, celulite facial, tumor ósseo, TB óssea	TB óssea multifocal e pleuropulmonar	59 dias RIP	Evolução favorável
4	Feminino 2 anos Portugal	BCG	Febre vespertina, tumeção mandibular direita com 2 semanas de evolução	Positiva (15mm)	Abcesso parotídeo, tumor ósseo ou da parótida, tuberculose óssea, linfadenite TB, <i>B. henselae</i> , toxoplasmose	Linfadenite TB	23 dias RIP	Evolução favorável
5	Feminino 9 anos Portugal	BCG Primo com TB 4 anos antes	Tumeção cervical direita com 3 meses de evolução	Positiva (vesículas, ulceração)	Doença linfoproliferativa, CMV, EBV, Parvovirus, <i>B. henselae</i> , tosoplasmose, TB	Linfadenite TB	31 dias RIP	Fístula no local da biópsia durante 3 meses
6	Masculino 6 anos Guiné-Bissau	Estado vacinal desconhecido	Úlcera facial direita com 2 anos de evolução	Positiva (15mm)	Tumor cutâneo, infecção bacteriana ou fúngica, Tb cutânea, úlceras de buruli, lepra	Infecção pulmonar e cutânea a <i>M. africanum</i>	36 dias RIP	Evolução favorável
7	Feminino 10 anos Portugal	BCG Tia com TB 2 anos antes	Febre, cefaleias, vômitos, depressão do estado de consciência	Negativa	Meningite decapitada, encefalite, doença desmielinizante, neurolúpus	Meningite TB	16 dias IRPS	Deterioração progressiva do estado neurológico, com coma e morte

Legenda: BCG – Bacilo *Calmette-Guérin* E – Etambutol; I – Isoniazida; P – Pirazinamida; R – Rifampicina; S – Estreptomicina; TB – Tuberculose

semanas de evolução. Apresentava hemograma normal e velocidade de sedimentação (VS) de 35mm/h. Na tomografia computadorizada (TC) tóraco-abdominal observavam-se lesões líticas dos corpos vertebrais e respetivos discos, na região dorsal e transição dorso-lombar. A ressonância magnética (RM) mostrou deformação cuneiforme de D10 com afundamento da plataforma vertebral superior, com redução da altura somática. Associava-se componente de natureza tecidual paravertebral

em D4 e paravertebral intrarraquidiana em D9 e D10 obliterando o espaço aracnoideu e focos de edema medular em D9/D10. Colocou-se a hipótese de osteomielite multifocal versus tumor ósseo ou histiocitose. Realizou por isso cintigrafia óssea, que revelou hiperfixação na clavícula direita, crânio, coluna em D4, D5, D10, L4 e 4.ª e 7. costelas. O mielograma não revelou alterações. A hipótese de tuberculose óssea foi colocada posteriormente. Estava vacinada com BCG, mas apurou-se uma

história de contacto com um tio com tuberculose nove anos antes. A prova de tuberculina foi positiva (20mm de induração) e realizou então biópsia da massa clavicular que revelou inflamação granulomatosa com necrose caseosa. A *polymerase chain reaction* (PCR) para micobactérias na biópsia foi positiva confirmando o diagnóstico de tuberculose. A evolução sob antibióticos foi favorável.

O segundo doente, do sexo masculino, com 14 anos, caucasiano, apresentava massa mandibular e cervical esquerda de aumento progressivo, a que se associava diminuição progressiva de força muscular (grau III/V nos membros superiores e grau IV/V nos membros inferiores). A TC da face e cervical revelou assimetria da mandíbula por encurtamento e espessamento do ramo ascendente esquerdo, discreta esclerose, ausência de côndilo e destruição difusa de todas as vértebras cervicais. A telerradiografia (Figura 1) e a RM da coluna mostraram fusão parcial dos corpos vertebrais C2-C4 e C4-C5, cifose que condicionava compressão medular em C3-C4 e L2-L4, edema medular em C2-C4 e lesão cuneiforme em D4-D5. Analiticamente apresentava leucopenia de $4200 \times 10^6/L$ e VS de 22mm/h. Colocaram-se as hipóteses de osteomielite crónica versus osteomielite multifocal, tendo iniciado terapêutica com flucloxacilina e gentamicina, sem melhoria. O estado vacinal era desconhecido, mas a prova de tuberculina foi positiva (20mm de induração). Por este motivo realizou biópsia óssea da mandíbula com PCR positiva para micobactérias, confirmando-se o diagnóstico de osteomielite tuberculosa. Posteriormente, conheceu-se antecedentes de tuberculose mandibular, com adesão irregular a tratamento antibiótico três anos antes. Após três meses de antibióticos realizou artrodese de C2-C3, sendo o resultado final a evolução para a cura da infeção.

O último doente com doença óssea tratava-se de um paciente do sexo masculino, com 4 anos, natural da Guiné-Bissau, com massa submandibular esquerda de aumento progressivo com seis meses de evolução, evacuado do país de origem para esclarecimento da lesão. Já havia sido submetido a vários ciclos de antibioticoterapia, sem resolução. O estado vacinal era desconhecido. O hemograma inicial não tinha alterações e a VS era de 38mm/h. A RM mandibular foi compatível com osteomielite subaguda/crónica da arcada mandibular esquerda. Foram colocadas as hipóteses de osteomielite versus neoplasia óssea. Foi medicado inicialmente com flucloxacilina e gentamicina sem melhoria. Na telerradiografia de tórax visualizava-se uma condensação paracardíaca esquerda e a TC torácica mostrou ainda um espessamento pleural direito. A prova tuberculínica foi positiva (20mm). A biópsia mandibular revelou histologia compatível com osteomielite aguda/subaguda, sendo as culturas positivas para *Streptococcus pyogenes* e *Candida albicans*. A PCR no material de biópsia foi negativa para micobactérias. Neste caso, e por continuar a apresentar evolução desfavorável realizou biópsia pleural com PCR para *Mycobacterium tuberculosis* positiva. Iniciou antibióticos, tendo a situação evoluído favoravelmente.

Paciente 4

Criança de 9 anos de idade, sexo feminino, natural de Portugal, com massa cervical com três meses de evolução. A avaliação laboratorial demonstrou leucócitos de $11200 \times 10^6/L$, neutrófilos de 59%, VS de 72mm/h e elevação das transaminases (AST de 121U/L e ALT de 159U/L). A ecografia cervical e a TC (Figura 2) mostraram parótida de dimensões aumentadas com múltiplas áreas nodulares, hiperecóticas e bem delimitadas, com algumas zonas de liquefação e múltiplas adenomegalias intraparotídeas superiores a 2cm, sugerindo processo infeccioso/inflamatório local versus doença linfoproliferativa. Iniciou flucloxacilina e gentamicina sem melhoria. Identificou-se, então, um contacto com um familiar com tuberculose pulmonar quatro anos antes. Estava vacinada com BCG e a prova de tuberculina foi positiva, com vesículas e ulceração. A citologia aspirativa da lesão revelou histologia com resultado inconsistente – nódulo linfático reativo versus linfadenite necrotizante. O procedimento complicou-se com formação de fístula que só encerrou ao fim de três meses. O exame direto foi negativo, mas a PCR e o exame cultural foram positivos para *Mycobacterium tuberculosis*. Foi medicado com antibióticos, tendo-se assistido a resolução progressiva e total da lesão.

Paciente 5

Criança do sexo feminino, com 2 anos de idade, natural de Portugal, vacinada com BCG, sem história de contacto conhecida com tuberculose, com massa mandibular direita de consistência pétreia e febre vespertina com duas semanas de evolução. A avaliação laboratorial revelou leucócitos de $13430 \times 10^6/L$ com 62% de neutrófilos e VS de 28mm/h. A ecografia mostrava glândula parótida com dimensões aumentadas e múltiplas linfadenopatias intraparenquimatosas das cadeias jugulares e acessórias espinhais. Colocou-se hipótese de parotidite bacteriana versus tumor parotídeo e iniciou flucloxacilina e gentamicina, sem melhoria. Na terceira semana de doença por não haver melhoria clínica, realizou biópsia parotídea, que revelou lesão abcedada granulomatosa. Realizou, então, prova de tuberculina que foi positiva (induração de 15mm) e, posteriormente, no exame cultural identificou-se *Mycobacterium tuberculosis*. A evolução sob antibióticos foi para a cura sem sequelas.

Paciente 6

Criança de seis anos de idade, do sexo masculino, natural da Guiné-Bissau com úlcera facial na região pré-auricular direita com dois anos de evolução. Já tinha efetuado múltiplos ciclos antibióticos tópicos e sistémicos. O hemograma era normal e a VS de 80mm/h. A TC da face revelou apenas uma densificação do tecido celular subcutâneo subjacente à lesão e múltiplas adenopatias das cadeias latero-cervicais profundas. Pelo tempo de evolução da lesão, realizou biópsia cutânea sendo a colheita da amostra realizada no centro da lesão, que mostrou inflamação linfoplasmocítica inespecífica e exame cultural negativo para micobactérias. Iniciou flucloxacilina e fluconazol, mas a evolução



Figura 1 - Osteomielite tuberculosa - fusão parcial dos corpos vertebrais C2-C4 e C4-C5.



Figura 2 - Linfadenite tuberculosa - aumento de dimensões parotídeas com múltiplas áreas nodulares, hipercóicas e bem delimitadas, com algumas zonas de liquefação e múltiplas adenomegalias intraparotídeas.

desfavorável levou à realização de uma segunda biópsia cutânea, desta feita realizada nos bordos da lesão. Nesta amostra o exame cultural foi positivo para *Mycobacterium africanum*. A criança tinha estado vacinal desconhecido, mas a prova tuberculina foi positiva (induração de 15mm). Sob antibacilares ocorreu resolução total do quadro clínico.

Paciente 7

Adolescente de dez anos, sexo feminino, caucasiana, com febre, cefaleias, vômitos e alteração do estado de consciência. A avaliação laboratorial inicial mostrou de relevante apenas VS de 37mm/h. A RM crânio-encefálica não tinha alterações. O líquido cefalorraquidiano (LCR) era hipertenso, com pleocitose (200 células/mm³ com 50% de células polimorfonucleadas), proteinorráquia elevada (72mg/L) e glicorráquia diminuída (37mg/dl). O eletroencefalograma mostrou atividade cerebral lentificada. Colocou-se hipótese de meningoencefalite ou meningite decapitada pelo que iniciou ceftriaxone, ciprofloxacina e aciclovir. O exame cultural do LCR e PCR para vírus herpes e enterovírus, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Borrelia* foram negativos e a imunoelectroforese do líquor não revelou bandas oligoclonais. A avaliação imunológica (ANA, ds-DNA, SS-a, SS-b, Sm, RNP e ANCA) foi negativa. Verificou-se deterioração do estado neurológico e evolução para coma. Repetiu punção lombar

com resultados semelhantes aos iniciais. A prova tuberculínica foi negativa e o exame direto e PCR para micobactérias no LCR continuaram negativos. Na segunda semana de doença iniciou antibacilares, mas o desfecho foi desfavorável e a criança veio a falecer. A autópsia revelou meninges brancas, opacificadas e espessadas com congestão vascular generalizada e encefalomalacia difusa com marcado edema e friabilidade de parênquima. No exame cultural de tecido cerebral isolou-se *Mycobacterium tuberculosis*. Após o conhecimento deste diagnóstico, a família revelou a existência de uma tia com tuberculose pulmonar dois anos antes.

/ Discussão

Todos os doentes foram admitidos com um diagnóstico que não se veio a confirmar. Foi a ausência de resposta à terapêutica inicial ou a evolução clínica desfavorável que levou à necessidade de rever o diagnóstico. A proveniência de países com elevada prevalência de tuberculose e, em alguns doentes, o reconhecimento de um contacto com tuberculose foram fundamentais para a suspeita deste diagnóstico.

Em muitos casos, a tuberculose extrapulmonar mimetiza outras doenças. Esta situação é bem ilustrada nos nossos doentes, nos

quais a apresentação clínica foi sugestiva de outras etiologias e os exames iniciais negativos para *Mycobacterium tuberculosis*, contribuindo estes fatores para o atraso no diagnóstico.

Quatro doentes estavam vacinados com BCG. A vacina está indicada para a prevenção de meningite tuberculosa e tuberculose miliar; contudo, não previne outras formas de tuberculose, particularmente a tuberculose pulmonar, a principal forma de disseminação da infeção na comunidade⁷. Por outro lado, a duração da proteção conferida pela BCG não se encontra claramente definida. Num estudo do *Medical Research Council* a proteção é de 59% após 15 anos e de 0% após 20 anos⁸. Assim, não surpreende que os nossos doentes tenham desenvolvido tuberculose apesar da vacinação. No caso da meningite tuberculosa, o efeito da BCG poderia já não existir ou existir uma imunodeficiência primária não reconhecida dado o desfecho fatal.

Em países desenvolvidos, a tuberculose está muitas vezes relacionada com infeção por VIH, com risco de tuberculose estimado 20-37 vezes superior ao de uma pessoa saudável⁹. Nenhum dos nossos doentes apresentava infeção por VIH, como acontece com a maioria dos doentes pediátricos com tuberculose. Também em países africanos com prevalência elevada não é raro encontrar tuberculose em crianças sem outros fatores de risco.

A maioria dos nossos doentes (5/7) eram residentes em Portugal e nunca tinham viajado para zonas endémicas. Em 2014, a taxa de incidência da doença foi de 20:100.000 habitantes em Portugal. Contudo, no nosso país, existem bolsas de maior incidência, sendo a área de Lisboa e Vale do Tejo uma das mais significativas³. Por outro lado, a infeção pode ser encontrada em populações de risco, onde se incluem indivíduos residentes em áreas de grande concentração de pessoas regressadas de países de incidência elevada (África Subsariana, Índia, etc.), habitantes ou

trabalhadores em instituições com grande densidade populacional (colégios internos, aquartelamentos militares, prisões) e populações com baixo nível socioeconómico e deficiente acesso a cuidados médicos.

É sempre o adulto com tuberculose pulmonar bacilífera que tem maior risco de contagiar a criança. Crianças com exposição a adultos com tuberculose devem ser sempre rastreadas, de acordo com as recomendações atuais da Sociedade Portuguesa de Pediatria¹⁰. Uma história de contacto pode ser difícil de obter porque muitas vezes as famílias ocultam este facto, ainda encarando a doença com algum estigma social.

Também o tempo que decorre entre a infeção e as manifestações clínicas varia de acordo com o caso índice. A meningite tuberculosa e a tuberculose miliar podem ocorrer três meses após o contacto, enquanto que a tuberculose óssea pode surgir só 10 a 36 meses depois¹¹.

A infeção por *Mycobacterium africanum* causa doença semelhante à infeção por *Mycobacterium tuberculosis*¹². Contudo, raramente é isolada em lesões cutâneas. A técnica correta de realização de biópsia cutânea é fundamental na identificação de microrganismos causadores da lesão: para lesões de grandes dimensões a biópsia deverá ser realizada no bordo da lesão onde será mais provável encontrar-se lesões características e/ou microrganismos viáveis¹³.

Em conclusão, em todos os doentes em que o diagnóstico inicial foi inconclusivo e a evolução clínica foi desfavorável, a investigação levou a um diagnóstico de infeção por micobactérias. Mesmo em países desenvolvidos, esta infeção deve ser sempre suspeitada e pesquisada em doentes com fatores de risco conhecidos ou naqueles em que os exames de rastreio (prova tuberculínica e IGRA) forem positivos.

/ Bibliografia

1. D World Health Organization. 2015 Global tuberculosis report. 2015

2. Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N. The burden of childhood tuberculosis and the accuracy of routine surveillance data in a high burden setting. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:259-63

3. Programa Nacional para a Infeção VIH, SIDA e Tuberculose. Portugal em Números 2015 – Infeção VIH, SIDA e Tuberculose. 2015

4. Feigin, Cherry, Demmler-Harrison, Kaplan. Feigin&Chery's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th edition. Saunders-Elsevier. 2009

5. Nadjane Batista Lacerda S, Cristina de Abreu Temoteo R, Maria Ribeiro Monteiro de Figueiredo T, Darliane Tavares de Luna F, Alves Nunes de Sousa M, Carlos de Abreu L, Luiz Affonso Fonseca

F. Individual and social vulnerabilities upon acquiring tuberculosis: a literature systematic review. *International Archives of Med.* Jul 2014; 7-35.

6. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Enarson DA, Beyers N. The spectrum of childhood tuberculosis in a highly endemic area. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:732-38

7. Lange C, Migliori GB, Diel R, Nienhaus A. Tuberculosis. European Respiratory Society publications. 2012

8. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningites and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 1993; 22(6):1154-8

9. Pant Pai N. Point-of-Care Diagnostics for HIV and Tuberculosis: Landscape, Pipeline, and Unmet Needs. *Discovery Medicine.* Jan 2012; 13(68):35-45

10. Carvalho A, Carvalho I, Marques L, Pereira L, Brito MJ, Duarte R. Consenso sobre a abordagem da criança exposta a doente com tuberculose. *Acta Pediatr Port* 2014;45:242-51

11. Hoskins W. Paediatric tuberculosis. *Postgrad Med J.* 2003; 79:272-8

12. De Jong BC, Antonio M, Gagneux S. *Mycobacterium africanum*—Review of an Important Cause of Human Tuberculosis in West Africa. *PLOS neglected tropical diseases.* Set 2010; 28;4(9):e744

13. Iborra C, Cambau E, Lecomte C, Grosset J, Bricaire F, Caumes E. Cutaneous tuberculosis. A study of 4 cases. *Ann Dermatol Venereol.* 1997;124(2):139-43.

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Esplenomegalia malárica hiperreativa, a propósito de um caso clínico

Hyperreactive malarial splenomegaly, a case report

/ Jemima Sala Patrocínio¹
/ Jandir Patrocínio² / Júlia Sabino³
/ Naima Andrade⁴

¹ Interna do Internato complementar de Medicina Interna, Departamento de Medicina da Clínica Sagrada Esperança

² Interno do Internato complementar de Medicina Interna, Departamento de Medicina da Clínica Sagrada Esperança, Professor assistente estagiário da Faculdade de Medicina da Universidade Agostinho Neto

³ Interna do Internato complementar de Gastroenterologia, Departamento de Medicina da Clínica Sagrada Esperança

⁴ Médica Assistente de Medicina Interna, Departamento de Medicina da Clínica Sagrada Esperança

Correspondência:

Jemima Sala Patrocínio
Rua João Pina Gouveia, nº 16, 4D,
2745-895, Queluz-Monte Abraão.
Email: jemimasala@hotmail.com
Telefone: 934053720

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Artigo recebido em
01/08/2016

Artigo aceite para publicação em
10/09/2016

/ Resumo

A Esplenomegalia Malárica Hiperreativa (EMH) parece representar uma disfunção imunológica resultante de episódios recorrentes de malária. Os autores apresentam o caso de um jovem caucasiano de 24 anos, de ascendência francesa, natural e residente em Angola, com vários episódios de malária por *Plasmodium falciparum* na infância que foi admitido por icterícia, perda ponderal de 8kg em 15 dias, hépato-esplenomegalia grau V de Hacket e pancitopenia grave. A investigação complementar analítica, imagiológica e anátomo-patológica permitiu excluir causas importantes de hépato-esplenomegalia e assumir o diagnóstico de Esplenomegalia malárica hiperreativa.

Palavras-chave: Esplenomegalia, malária, *Plasmodium spp*

/ Abstract

Hyperreactive malarial splenomegaly (HMS) is thought to represent an immune dysfunction as a result of recurrent episodes of malaria. The authors present the case of a young Caucasian patient, 24 years old, of French ancestry, natural and resident in Angola, with several episodes of malaria caused by Plasmodium falciparum in childhood who was admitted with jaundice, weight loss of 8 kg in 15 days, hepatomegaly and splenomegaly grade V of Hacket and serious pancytopenia. Complementary research, analytical imaging and anatomopathological exams allowed to exclude important causes of hepatomegaly and splenomegaly and to confirm the diagnosis of Hyperreactive malarial splenomegaly.

Keywords: Splenomegaly, malaria, *Plasmodium spp*

/ Introdução

A esplenomegalia malárica hiperreativa, anteriormente designada esplenomegalia tropical, é descrita como uma das principais causas de esplenomegalia maciça em países endêmicos de malária, sendo considerada como uma complicação crónica da malária¹. É prevalente em países Africanos, Sudoeste Asiático e na América do Sul². Dados da literatura revelam maior número de casos em adultos na Nova Guiné (80%), facto provavelmente associado a fatores genéticos³. A patogénese ainda é incerta, contudo alguns autores descrevem-na como uma resposta imunológica aberrante resultante da estimulação antigénica crónica, levando a produção desordenada de imunoglobulinas da classe IgM por parte dos linfócitos B^{1,2,3}.

Os critérios *major* para diagnóstico foram descritos por Fakunle em 1981, consistindo em esplenomegalia gigante (>10cm abaixo do rebordo costal), presença de altos títulos de anticorpos antimalária, elevação de imunoglobulina IgM e a resposta clínica ao tratamento e os critérios *minor* são linfocitose sinusoidal hepática, resposta adequada a estímulos antigénicos, proliferação linfocítica, hiperesplenismo e história familiar.

/ Caso Clínico

Os autores descrevem o caso de um jovem caucasiano de 24 anos, de ascendência francesa, natural e residente em Angola. Com vários episódios de malária por *Plasmodium falciparum* durante a infância, banhos no rio e história familiar de anemia. Negava hemoglobinopatias, hábitos etílicos, comportamentos sexuais de risco, hemotransfusões, viagens ou infeções recentes, hábitos toxicofílicos.

Recorreu ao hospital por quadro clínico com seis meses de evolução antes do internamento caracterizado por astenia, cansaço fácil sem relação com o esforço, icterícia, mal-estar geral e enfartamento pós-prandial. Negava vómitos, dor abdominal, febre, tonturas, hematemeses, melenas, diarreia, dores ósseas. Sem queixas de outros aparelhos e sistemas. Duas semanas antes do

internamento assistiu-se a um agravamento clínico associado a perda ponderal de 8 Kg.

Ao exame objetivo apresentava-se vígil, calmo, colaborante e orientado, caquético, eupneico, apirético, icterico, sem adenomegalias nem lesões cutâneas, normotenso e hemodinamicamente estável, auscultação cardíaca e pulmonar sem alterações, abdómen globoso com hepatomegalia, cerca de 10 cm abaixo do rebordo costal direito e esplenomegalia até à fossa ilíaca esquerda (grau V de Hacket), sem outras alterações ao exame físico.

Da investigação analítica destacaram-se pancitopenia (Hemoglobina 5.7 g/dl VGM 100 FL, Leucócitos 2700/L, plaquetas 71.000/L), morfologia de sangue periférico com pancitopenia e macrócitos, sem presença de agentes infecciosos, nomeadamente *Leishmania* e *Tripanossoma*, eletroforese da hemoglobina sem evidência de hemoglobinopatia, eletroforese de proteínas com pico policlonal, doseamentos vitamínicos normais, mielograma e biópsia osteomedular sem alterações. As bilirrubinas aumentadas, sendo a total de 2.54 mg/dl, com predomínio da indireta 1.84, AST 41 U/L, ALT 11.4 U/L, beta 2 microglobulina normal, IgM cinco vezes acima do valor normal, pesquisa de *Plasmodium*, serologias para os vírus das hepatites, VIH, CMV, EBV, VDRL foram negativas. A ecografia abdominal e a TAC de corpo demonstraram apenas hepatoesplenomegalia, sem ascite nem adenomegalias, o estudo endoscópico, a biópsia da mucosa retal e a biópsia hepática não revelaram alterações. Baseando-se nos critérios clínicos, laboratoriais, imagiológicos e na exclusão de outras causas de esplenomegalia maciça, assumiu-se o diagnóstico de esplenomegalia malárica hiperreativa.

Instituiu-se terapêutica com Cloroquina 300mg/semana, assistindo-se a franca melhoria clínica e laboratorial, tendo sido possível a alta ao 10.º dia de internamento. Atualmente no 6.º mês de terapêutica, sem pancitopenia nem icterícia com redução significativa da esplenomegalia para grau III e com ganho ponderal de 4,5 Kg. Fez o rastreio oftalmológico para exclusão de

QUADRO 1 - EVOLUÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL APÓS ALTA

ANÁLISES	AGOSTO	SETEMBRO	OUTUBRO	NOVEMBRO
Hemoglobina (gr/dl)	11.8	12.5	14.2	15.4
Leucócitos (*10/L)	2.9	3.1	5.8	9.1
Plaquetas (*10/L)	78	100	193	230
Bilirrubina total	6.8	5.3	3.0	3.8
CD4	347	-----	-----	378
Dimensões do baço	28cm	20cm	15cm	6cm
Classe de Hacket	5	4	3	2

toxicidade ocular pela Cloroquina, que não revelou alterações. O doente mantém seguimento em consulta de Medicina Interna sob vigilância estrita, uma vez que mantém residência em zona de maior suscetibilidade.

/ Discussão

A esplenomegalia malárica reativa é uma das principais causas de esplenomegalia maciça em países tropicais³ e requiere a exclusão de outras patologias frequentes nestas áreas perante um quadro clínico de hepatoesplenomegalia.

Vários estudos reportam maior prevalência da EMH em países Africanos, em 80% dos adultos na Nova-Guiné, 12% em países Asiáticos e 8% na América do Sul^{3,5}. Um estudo feito no Sudão demonstrou uma prevalência de 9.3% de casos em 331 doentes selecionados¹. Em Angola não há informação clínica disponível sobre estudos realizados, e este caso foi o primeiro a ser descrito na nossa instituição.

Durante anos a EMH foi considerada como uma entidade de patogénese incerta, entretanto nas últimas publicações postula-se que o mecanismo mais provavelmente envolvido seja a estimulação antigénica crónica, que resulta em resposta imunológica aberrante com produção excessiva de anticorpos, particularmente a Imunoglobulina IgM^{2,3,6}. Neste caso o doente tinha antecedentes de exposição frequente durante a infância e residia numa zona de maior suscetibilidade. Os critérios para o diagnóstico de EMH descritos por Fakunle em 1981⁴ são a esplenomegalia maciça mais de 10 cm abaixo do rebordo costal esquerdo, aumento de IgM que excede o dobro do valor de referência, títulos elevados de anticorpos específicos contra o *Plasmodium sp.*, melhoria clínica e laboratorial após tratamento com fármacos antimaláricos^{7,8}. É consensual na literatura que

muitos casos diagnosticados não apresentam todos os critérios e o nosso doente em particular reunia o critério da esplenomegalia maciça, elevação das imunoglobulinas IgM e a melhoria clínica, após instituição da terapêutica. Não foi identificado nenhum critério *minor* neste caso. A apresentação clínica descrita na maior parte dos estudos é de pancitopenia, com anemia hemolítica e icterícia associado a quadro consumptivo e nalguns casos hiperesplenismo com necessidade de abordagem cirúrgica urgente⁹. O doente apresentava-se com pancitopenia e perda ponderal de agravamento progressivo.

Perante a apresentação clínica do doente era imprescindível excluir causas potenciais de esplenomegalia em área tropical como tripanossomose, schistosomose, infeção aguda por *Plasmodium*, tuberculose e hemoglobinopatias^{9,10}.

Baseado nos critérios de Fakunle estabeleceu-se o diagnóstico de Esplenomegalia Malarica Hiperreativa e o doente iniciou terapêutica com cloroquina 300 mg/semanal e assistiu-se a melhoria clínica e laboratorial. A literatura faz referência a terapêuticas, consoante diferentes autores, com duração de 9 a 26 meses, e nalguns casos aconselha-se o uso para toda a vida. No caso do nosso doente prevê-se manter a quimioprofilaxia para toda a vida, atendendo à permanência numa zona de maior suscetibilidade com exposição persistente ao estímulo antigénico.

/ Conclusão

Este caso realça a importância da valorização de doenças endémicas nas suas mais diversas formas de apresentação e reforça a importância do diagnóstico diferencial em áreas endémicas.

/ Bibliografia

- Alkadarou T, Musa A, Alkadarou A, Mahfouz MS, Blomberg MT, Elhassan AM, Ibrahim ME. Immunological characteristics of hyperreactive malarial splenomegaly syndrome in sudanese patients. *Journal of Tropical Medicine*, 2013; 2013:Article ID 961051.
- Moraes MF, Soares M, Arroz MJ, Rosário VE, Graça JP, Abecasis P. Novos conceitos na esplenomegália malárica hiperreativa. *Acta Médica Portuguesa* 2003; 16:41-46
- Leoni S, Buonfante D, Angheben A, Gobbi F, Bisoffi Z. The hiperreactive malarial splenomegaly: a systematic review of the literature. *Malaria Journal* 2015; 14:185
- Fakunle YM. Tropical splenomegaly. Part 1: Tropical Africa. *Clinics in Haematology* 1981;10: 963-75.
- Addo G, Bates I. Causes of massive tropical splenomegaly in Ghana. *Lancet* 2002; 360:449-54
- Ende JVD, Gompel AV, Enden EVD, Taelman H, Vanhan G. Hyperreactive malaria in expatriates returning from sub-saharam Africa. *Tropical Medicine and International Health* 2000; 9: 607-611.
- Puente S, Subirats M, Benito A, Rubio J, Lahoz JMG. Hyperreactive malarial splenomegaly in europeans: Report of five cases. *Journal of Travel Medicine* 2001; 8: 322-324
- Bisoffi Z, Leoni S, Buonfrate D, Lodesani C, Esem FE, Monteiro GB et al. Early hyperreactive malarial splenomegaly and risk factors for evolution into the full-blown syndrome: a single centre retrospective, longitudinal study. *Malaria Journal* 2015; 14:487
- Tano Z, Filho C, Bregano R, Pavanelli W, Ruzon V. Hyperreactive malarious splenomegaly and Aids: case report. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2014; 18: 565-567
- Bisoffi Z, Leoni S, Angheben A, Beltrame A, Esem FE, Gobbi F, Lodesani C. Chronic malaria and hiperreactive malarial splenomegaly: a retrospective study on the largest series observed in a non-endemic country. *Malaria Journal* 2016; 15:230

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Um caso clínico de ergotismo agudo em doente sob terapêutica com inibidor da protease

A case report of acute ergotism in a patient on therapy with protease inhibitor

/ L. Alves¹ / R. Soares Ferreira² /
T. Martins³ / F. Maltez⁴

¹ Interna do Internato Complementar de Doenças Infeciosas, Serviço de Doenças Infeciosas do Hospital de Curry Cabral - Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

² Interna do Internato Complementar de Angiologia e Cirurgia Vasculuar, Serviço de Angiologia e Cirurgia Vasculuar do Hospital de Santa Marta - Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

³ Assistente Graduada de Medicina Interna, Especialista em Doenças Infeciosas, Serviço de Doenças Infeciosas do Hospital de Curry Cabral - Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

⁴ Diretor de Serviço do Serviço de Doenças Infeciosas do Hospital de Curry Cabral - Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

Correspondência:

Liliana Alves

Serviço de Doenças Infeciosas, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central

Rua Beneficência 8, 1069-166 Lisboa.

Telefone: (+351) 969169345

Email: liliana_alves16@hotmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Artigo recebido em

23/12/2016

Artigo aceite para publicação em

05/01/2017

/ Resumo

As interações medicamentosas podem ter expressão clínica diversa e resultarem em consequências graves e irreversíveis para os doentes. O ergotismo, atualmente raro, pode estar associado à interação da ergotamina com fármacos que inibem o seu metabolismo hepático, como, por exemplo, os inibidores da protease usados em esquemas de terapêutica antirretrovírica.

Os autores descrevem um caso clínico de ergotismo agudo, após a ingestão de Migretil® (1 mg de tartarato de ergotamina, 500 mg de paracetamol, 100 mg de cafeína e 0,1mg de beladona), numa doente com infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) sob terapêutica com lopinavir e ritonavir. Estes dois inibidores da protease aumentam a concentração sérica da ergotamina, pelo que se alerta para a anamnese exaustiva e para a suspeição deste diagnóstico, quando um doente polimedicado se apresenta com quadro de isquémia periférica (por vasospasmo e/ou trombose).

Palavras-chave: ergotismo, inibidores da protease, VIH

/ Abstract

Drug interactions may have diverse clinical expression and may result in serious and irreversible consequences for patients. Ergotism, currently rare, may be associated with the interaction of ergotamine with drugs that inhibit its hepatic metabolism, such as protease inhibitors used in antiretroviral therapy regimens. The authors describe a clinical case of acute ergotism after the ingestion of Migretil (1mg of ergotamine tartrate, 500mg of paracetamol, 100 mg of caffeine and 0.1mg of belladonna) in a patient with human immunodeficiency virus (HIV) on therapy with lopinavir and ritonavir. These two protease inhibitors increase the serum concentration of ergotamine; therefore, it is important an exhaustive anamnesis and the suspicion of this diagnosis when a heavily medicated patient present with peripheral ischemia (by vasospasm and / or thrombosis).

Keywords: ergotism, protease inhibitor e HIV

/ Introdução

O ergotismo está, classicamente, associado à intoxicação por ingestão de derivados de centeio, contaminados por alcalóides de ergotamina produzidos por fungos do gênero *Claviceps purpurea*¹⁻². Os derivados alcalóides de ergotamina têm efeitos simpaticolítico central, agonista α -adrenérgico, serotoninérgico periférico e de estimulação direta do músculo liso vascular, o que resulta em manifestações de vasospasmo periférico e trombose, mas também em sintomas neurológicos como cefaleia e, gastrointestinais como náuseas e diarreia. A angiografia revela vasospasmo generalizado, colateralidade arterial e, em alguns casos, trombose.²⁻⁵

Atualmente, embora raro, o ergotismo tem estado associado à ingestão prolongada ou em dose excessiva de tartarato de ergotamina, habitualmente usado no tratamento da enxaqueca ou, quando há interação medicamentosa, com fármacos que inibem o seu metabolismo hepático^{1,3-6}. Porque pode ter consequências graves, os autores alertam para a suspeição deste diagnóstico em doentes com sintomas de vasoconstrição periférica e história de uso concomitante de ergotamina e de inibidores de protease e, particularmente, para a importância da monitorização cuidadosa das interações medicamentosas com a terapêutica antirretrovírica em doentes polimedicados.

/ Caso Clínico

Mulher de 44 anos, com antecedentes pessoais de utilização de drogas endovenosas até há 10 anos, fumadora (30 UMA), com enxaqueca ocasional e infeção por VIH conhecida desde 1998 (linfócitos TCD4⁺ - 560 células/ μ l e carga vírica - 460 cópias/ml), medicada com abacavir 600 mg/lamivudina 300 mg (Kivexa[®]) uma vez ao dia e lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg (Kaletra[®]) duas vezes ao dia, de acordo com o teste genotípico de resistências. De referir que tinha má adesão e abandonos da terapêutica, mas que, no entanto, cumpria regularmente a medicação nos últimos meses.

A doente foi admitida no Serviço de Doenças Infeciosas por um quadro clínico caracterizado por dor, arrefecimento, eritrocianose e parestesias nas mãos e nos pés, associado a náuseas, vômitos e mal-estar geral com cinco dias de evolução. Referia ter-se automedicado com um comprimido de Migretil[®] para a enxaqueca antes do início dos sintomas e haver agravamento progressivo dos mesmos. Negava consumos de outros fármacos, de drogas ilícitas ou episódios prévios semelhantes com as tomas anteriores de tartarato de ergotamina. À observação havia diminuição da temperatura, eritrocianose e atraso do preenchimento capilar nas mãos e nos pés, com ausência de pulsos palpáveis (nomeadamente do popliteu, tibial posterior e anterior, bem como do umeral, radial e cubital). A tensão arterial medida na artéria radial esquerda era de 108/62mmHg e não havia alterações no exame neurológico. A ultrassonografia arterial revelou, nos membros superiores, bilateralmente, fluxos trifásicos na artéria umeral, monofásicos débeis na radial e, ausência de fluxos na artéria cubital e na arcada

palmar. Nos membros inferiores constatou-se permeabilidade das artérias, bilateralmente, mas com fluxos monofásicos na poplítea, tibial anterior e posterior. Foi admitida isquémia aguda consequente a ergotismo por interação entre o tartarato de ergotamina e o lopinavir/ritonavir que foram ambos suspensos e iniciada anticoagulação com enoxaparina de baixo peso molecular por via subcutânea, nifedipina oral e analgesia. Na avaliação analítica o hemograma, a velocidade de sedimentação, a proteína C reactiva, o tempo de protrombina e de tromboplastina parcial ativado eram normais, assim como o perfil lipídico, o estudo auto-imune, a função tireoideia, hepática e renal. Houve uma boa evolução clínica, tendo tido alta ao fim de uma semana de internamento apresentando pulsos distais palpáveis. Tendo em conta a rápida resposta às medidas terapêuticas realizadas e a evolução clínica favorável foi protelada a realização da angiografia diagnóstica. A terapêutica com prostaglandinas também foi ponderada mas, dada a boa evolução, não foi necessário iniciá-la.

A terapêutica antirretrovírica foi alterada com suspensão definitiva do lopinavir/ritonavir e substituição por raltegravir (Isentress[®]) na dose de 400 mg duas vezes ao dia, mantendo Kivexa[®] (após repetição do teste genotípico de resistência).

A doente continua a ser acompanhada em consulta de cirurgia vascular, mantendo a boa evolução e pulsos distais palpáveis, referindo apenas discretas parestesias nos dedos pelo que foi prescrita pregabalina.

/ Conclusão

A ergotamina usada no tratamento da enxaqueca, apesar de ter baixa biodisponibilidade por má absorção no trato gastrointestinal e de ter extensa metabolização hepática pelo citocromo P450 (CYP3A4), quando usada concomitantemente com inibidores potentes do citocromo P450, como os inibidores da protease, pode causar quadros clínicos de ergotismo.^{1,3-5} O lopinavir e o ritonavir são potentes inibidores das enzimas hepáticas do citocromo P450, que alteram o metabolismo da ergotamina, aumentando a sua concentração sérica para níveis tóxicos e podendo causar ergotismo, mesmo quando esta é usada em baixa dosagem^{4,6}. Esta eventualidade tem sido reportada com incidência crescente em indivíduos com infeção por VIH sob terapêutica antirretrovírica com inibidores da protease⁶⁻⁷. Apesar de mais frequentemente descrita com os inibidores da protease mais antigos, outros, mais recentes, como o atazanavir (Reyataz[®]) e o darunavir (Prezista[®]) também são referidos na literatura como podendo estar associados a ergotismo. O cobicistato (Tybost[®]), um outro potenciador farmacocinético com capacidade de inibição seletiva do CYP3A4, está pelo mesmo motivo contra-indicado em pacientes medicados com derivados de alcalóides¹. Este caso clínico chama a atenção para a necessidade da monitorização cuidadosa das interações medicamentosas em doentes infetados por VIH sob terapêutica antirretrovírica, não esquecendo as que podem ocorrer com fármacos de venda livre de prescrição médica.

/ Bibliografia

1. Avihingsanon A, Ramautarsing R A, Suwanpimolkul G, *et al.* Ergotism in Thailand caused by increased access to antiretroviral drugs: a global warning. *Top Antivir Med* 2014;21(5):165-8.
2. Ruano-Calderón LA, F. Zermeño-Pohls F. Ergotismo. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol* 2005;40 (7):412-6.
3. Marine L, Castro P, Enriquez A, Greig D, Sanhueza L M, Mertens R, *et al.* Four limb acute ischemia induced by ergotamine in an AIDS patient treated with protease inhibitors. *Circulation* 2011;124:1395-7.
4. Almeida Ferry F, Almeida Rosa da Silva G, Motta R, Carvalho R, Morais de Sá C. Use of lopinavir/ritonavir associated with ergotamine resulting in foot amputation: brief communication. *Rev Inst Med Trop* 2014; 56(3):265-6.
5. Baldwin Z K, Ceraldi C C. Ergotism associated with HIV antiviral protease inhibitor therapy. *J Vasc Surg* 2003; 37:676-8.
6. Zavaleta E G, Fernandez B B, Grove M K, Kaye M MD. St. Anthony's fire (ergotamine induced leg ischemia): a case report and review of the literature. *Angiology* 2001; 52:349-6.
7. Ayarragaray J. Ergotism: a change of perspective. *Ann Vasc Surg* 2014; 28(1):265

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Um caso de paracoccidioomicose importado

A case of imported paracoccidioomycosis

/ Joana Vaz de Castro¹
/ Hélder Oliveira Coelho²
/ Maria João Aleixo⁴ / Carla André⁵
/ Luís Antunes⁶

¹ Interna do Internato Médico de Otorrinolaringologia – Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Hospital Garcia de Orta, E.P.E.

² Interno do Internato Médico de Anatomia Patológica – Serviço de Anatomia Patológica. Hospital Garcia de Orta, E.P.E.

³ Assistente Hospitalar de Anatomia Patológica – Serviço de Anatomia Patológica. Hospital Garcia de Orta, E.P.E.

⁴ Assistente Hospitalar de Infeciologia – Serviço de Infeciologia. Hospital Garcia de Orta, E.P.E.

⁵ Assistente Hospitalar de Otorrinolaringologia – Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Hospital Garcia de Orta, E.P.E.

⁶ Diretor do Serviço de Otorrinolaringologia – Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Hospital Garcia de Orta, E.P.E.

Correspondência:

Joana Vaz de Castro
Hospital Garcia de Orta, EPE
Av. Torrado da Silva, 2801-951 Almada - Portugal
Telefone: (+351) 212940294
Email: joanavazdecastro@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Artigo recebido em

04/10/2016

Artigo aceite para publicação em

04/01/2017

/ Resumo

Introdução: Relatar um caso clínico de infeção por *Paracoccidioides brasiliensis*, um fungo endémico na América do Sul.

Caso Clínico: Doente de 63 anos, sexo masculino, jardineiro, natural do Brasil, a residir em Portugal há 8 anos, recorreu ao Serviço de Urgência por odinofagia de agravamento progressivo com cerca de um mês de evolução e disfagia para sólidos e líquidos na última semana.

Ao exame objetivo verificava-se hiperémia da mucosa oral e orofaríngea, com irregularidade da mesma, com aspeto granular especialmente na região do palato mole, úvula e pilares amigdalinos. Na mucosa jugal esquerda observou-se uma lesão ulcerada, friável e dolorosa ao toque que se estendia até o rebordo alveolar inferior. Na nasofibroendoscopia, verificou-se a presença de uma lesão com as mesmas características, na base da língua e valécula esquerda.

Discussão: No estudo anatomo-patológico das biópsias das lesões efetuados identificaram-se microrganismos morfológicamente compatíveis com fungos do tipo da Paracoccidioomicose. Com o aumento de doenças importadas, é importante para o médico conhecer a apresentação desta doença rara no nosso país, mas endémica na América do Sul, para o correto diagnóstico e tratamento.

Palavras-chave: Paracoccidioomicose, *Paracoccidioides brasiliensis*, fungo, orofaringe, cavidade oral

/ Abstract

Introduction: The purpose of this study is to report a case of infection by *Paracoccidioides (P.) brasiliensis*, a fungus endemic in South America.

Case Report: A Brazilian 63 year old man, presented in the emergency department with odynophagia in the last month associated with dysphagia in the last week. Background history revealed that he had been living in Portugal for the last 8 years and a profession in gardening.

Observation of the oral and oropharyngeal cavities revealed an irregular mucosa with granular surface. An ulcerated lesion extending towards the inferior alveolar border, friable and painful on palpation was identified on the left jugular mucosa. On endoscopy, the tongue base and left vallecula also harboured a lesion with the same characteristics.

Discussion: Pathology identified aspects compatible with the presence of *P. brasiliensis* in the histology samples obtained from mucosa biopsies of the lesions. Globalization and migratory patterns have increased the number of imported diseases, it is important to familiarize doctors with the clinical presentation of this disease, a rarity in Portugal but endemic to South America, to correctly diagnose and treat this condition.

Keywords: Paracoccidioidomycosis, *Paracoccidioides brasiliensis*, fungus, oropharynx, oral cavity

/ Introdução

Este trabalho pretende relatar o caso clínico de um doente natural do Brasil com uma lesão orofaríngea infiltrativa causada por um fungo, o *Paracoccidioides brasiliensis*.

O *P. brasiliensis* é um fungo endêmico na América do Sul que habitualmente infeta o hospedeiro humano na segunda década de vida^{1,2,4}. A evolução para doença (paracoccidioidomicose) é rara, ocorrendo habitualmente entre os 30 e os 50 anos de idade^{1,2,3,4}. Noventa por cento dos doentes infetados são do sexo masculino^{1,2,3}. Este fungo propaga-se através da inalação de esporos, frequentemente durante atividades que envolvem solo contaminado, nomeadamente atividade agrícola, terraplanagem e jardinagem^{1,2,3,4}. Tem sido descrito que cerca de metade dos casos ocorrem associados a ocupações relacionados com agricultura³. Tomando em conta o período longo de tempo decorrido entre o momento da infeção e as manifestações semiológicas de doença, os doentes geralmente já não habitam na área endêmica quando procuram assistência médica^{1,3}. Existem duas formas principais de manifestação clínica: a forma aguda/subaguda, mais associada a infeções juvenis e a forma crónica, mais comum, em adultos. Os hábitos tabágicos e alcoólicos estão frequentemente associados a esta doença^{1,3}. Não tem sido demonstrada associação entre a infeção pelo vírus de imunodeficiência humana (VIH) e a paracoccidioidomicose, no entanto este deve ser sempre

pesquisado, uma vez que a doença é mais grave e mais precoce quanto maior for a imunossupressão¹.

No Brasil, estima-se uma incidência de paracoccidioidomicose de 1 a 3 para cada 100,000 habitantes, com uma mortalidade média anual por 1,000,000 habitantes de 1.45 entre 1980 e 1995 e de 0.9-1.0 entre 1996 e 2006^{3,4}. Das micoses sistémicas, a paracoccidioidomicose representa a doença com maior taxa de mortalidade no Brasil³, de onde são oriundos 80% dos casos de paracoccidioidomicose e onde esta doença representa um grave problema de saúde pública³. Dados epidemiológicos sobre a prevalência e incidência da doença fora da América Latina são fragmentários, ou desconhecidos⁶. Os únicos casos descritos fora de América do Sul foram sempre casos importados, existindo relatos dos Estados Unidos da América, no Japão, na Guiana Francesa e na Europa, nomeadamente Alemanha, Áustria e Espanha¹². Não há casos descritos em Portugal. Da Península Ibérica sabem-se alguns dados de Espanha onde se conhecem menos de 20 casos relatados nas últimas 4 décadas⁷. Todavia, atendendo ao aumento de fluxos migratórios, será de esperar um número de casos superior, ainda que não registado ou conhecido oficialmente.

As manifestações clínicas de paracoccidioidomicose geralmente são multifocais^{1,3,4}. Sendo uma doença sistémica, pode envolver qualquer local. Têm sido descritas alterações ganglionares,

respiratórias, mucocutâneas, osteoarticulares, gastrintestinais e do sistema nervoso central¹. As queixas do doente podem oscilar entre disfagia, dispneia, tosse, hemoptise, febre, perda de peso e astenia². As alterações do foro otorrinolaringológico descritas na literatura são lesões solitárias ou múltiplas da cavidade oral, de aspeto granular e eritematoso ou ulcerado, que fazem diagnóstico clínico diferencial com neoplasia maligna, nomeadamente o carcinoma pavimento-celular^{1,2,4}. Podem ainda existir quadros de estenose laríngea¹.

Na suspeita de paracoccidiodomicose devem ser solicitadas radiografia de tórax simples e avaliação analítica, incluindo hemograma, velocidade de sedimentação, provas de função hepática, ionograma e provas de função renal¹. Todos os doentes com disфония devem realizar nasofibroendoscopia para avaliação do envolvimento laríngeo ou traqueal e reconhecimento precoce de quadros de estenose laríngea¹. As alterações radiológicas habitualmente revelam um infiltrado nodular ou intersticial bilateral, com fibrose preferencial dos lobos pulmonares médios e inferiores^{2,3}.

A biópsia das lesões pode fornecer o diagnóstico definitivo permitindo a identificação do fungo, porém o método preferencial para o diagnóstico do *P. brasiliensis* é o isolamento do fungo em cultura e observação direta do microrganismo^{2,5}. Na observação direta e na histopatologia, o *P. brasiliensis* tem o aspeto de uma célula arredondada de levedura, com múltiplos esporos periféricos em configuração de roda de leme, com uma parede grossa refratária (contorno duplo), com vacúolos intracitoplasmáticos proeminentes³. Habitualmente as células leveduriformes aparecem em cadeias, com gomos singulares, mas podem aparecer como células leveduriformes gigantes e bizarras³. O *P. Brasiliensis* é um fungo dimorfo que aparece como micélio a 26°C e sob a forma levedura a 37°C¹². Cultivadas a temperatura ambiente em meio de Sabouraud, o crescimento é lento, formando de colónias brancas aderentes ao ágar¹². Ao microscópio pode-se observar um micélio compartimentada composta por vários tipo de conídios não características do fungo¹². No entanto, quando cultivadas a 37°C em meio de ágar de sangue rico, o fungo forma colónias de creme fofo, que ao microscópio possuem as características típicas de *P. Brasiliensis* descritas acima¹². O diagnóstico micológico é baseado na demonstração dos elementos fúngicos de produtos orgânicos por observação direta após cultura tanto em meio de Sabouraud incubadas a 27°C como em ágar de sangue incubadas a 37°C¹².

Preparações histológicas com hematoxilina eosina (H&E), nitrato de prata metenamina (Grocott-Gomori) ou periodic acid Schiff (PAS) podem evidenciar o microrganismo nos seus elementos fúngicos leveduriformes, o PAS só é positivo *in vivo* enquanto o Grocott-Gomori é positivo *in vivo* e *in vitro*^{2,3,12}. Habitualmente a infecção fúngica é acompanhada por um processo inflamatório crónico granulomatoso, com células gigantes e de Langerhans^{2,3,11,12} e supurativo, com polimorfonucleados em grande número e plasmócitos. A hiperplasia pseudoepiteliomatosa é um

achado frequente⁴. Pode colocar-se o diagnóstico diferencial histopatológico com *Histoplasma capsulatum*, nas formas mais pequenas e únicas.

A detecção de anticorpos da classe IgM e IgA para o *P. brasiliensis* pode ser usada para confirmar o diagnóstico e para avaliação pós-terapêutica.

/ Caso Clínico

Doente de 63 anos, sexo masculino natural do Brasil, a residir em Portugal há 8 anos. Recorreu ao Serviço de Urgência de Otorrinolaringologia por odinofagia de agravamento progressivo com cerca de um mês de evolução e disfagia alta para sólidos e líquidos na última semana. Dos antecedentes pessoais, salientavam-se a profissão de jardineiro e os hábitos tabágicos e etanólicos ligeiros. O doente referia ainda, tosse seca, de predomínio matinal com vários anos de evolução e que atribuía aos hábitos tabágicos. Negava outras queixas associadas, nomeadamente, hemoptises, dispneia, disфония, febre ou perda de peso recente.

Ao exame objetivo, o doente apresentava-se emagrecido, com um índice de massa corporal de 21, mas com bom estado geral. Verificava-se hiperémia da mucosa oral e orofaríngea, com irregularidade da mesma, de aspeto granular, especialmente na região do palato mole, úvula e pilares amigdalinos (Fig. 1). Na mucosa jugal esquerda identificou-se uma lesão ulcerada, friável e dolorosa ao toque, que se estendia até o rebordo alveolar inferior. Na nasofibroendoscopia verificou-se a presença de uma lesão com as mesmas características, ocupando a base da língua e a valécula esquerda. À palpação cervical, detetámos uma adenopatia na área III à esquerda, elástica, com cerca de 1 cm de diâmetro.



Figura 1 – Lesões da mucosa orofaríngea na altura do diagnóstico.

Face aos dados expostos, suspeitámos de uma neoplasia maligna, nomeadamente o carcinoma pavimento-celular, tendo-se encetado a investigação complementar nesse sentido. Realizámos biópsias múltiplas das lesões da cavidade oral e orofaringe e foram solicitadas análises sanguíneas, radiografia de tórax e tomografia computadorizada (TC) cérvico-facial.

Por suspeita de um processo neoplásico, as biópsias foram enviadas ao laboratório de anatomia patológica mas não foram enviadas ao laboratório de microbiologia para estudo micológico. No resultado anátomo-patológico das áreas biopsadas foi descrita a observação de hiperplasia epitelial/epiteliomatosa, intenso processo inflamatório, constituído por polimorfonucleados, linfócitos e plasmócitos, uma célula gigante multinucleada (Fig. 2). Na coloração histoquímica de Grocott identificaram-se estruturas esféricas dispersas e agregadas à volta da esfera maior tipo "roda de leme", morfológicamente compatíveis com infeção fúngica do tipo da Paracoccidioidomicose (Fig. 3). Restante estudo com coloração Ziehl Neelsen (para a deteção de bacilos ácido-álcool resistentes) e PAS (para a deteção de estruturas com glicogénio) negativo. Não se observou tecido de neoplasia maligna nas amostras colhidas.

Analiticamente o doente não apresentava alterações de relevo, com serologias do vírus de imunodeficiência humano, citomegalovírus, vírus das hepatites B e C negativas. Não nos foi possível pedir serologias específicas para o *P. Brasiliensis*.

A radiografia de tórax revelou padrão retículo-micronodular disperso bilateralmente, que motivou o pedido de TC torácico e realização de uma gasimetria arterial. A gasimetria arterial não apresentava alterações das trocas gasosas ou equilíbrio ácido-base.

Devido ao envolvimento pulmonar, o doente foi internado para a realização de exames de diagnóstico e para iniciar terapêutica antimicótica endovenosa de indução.

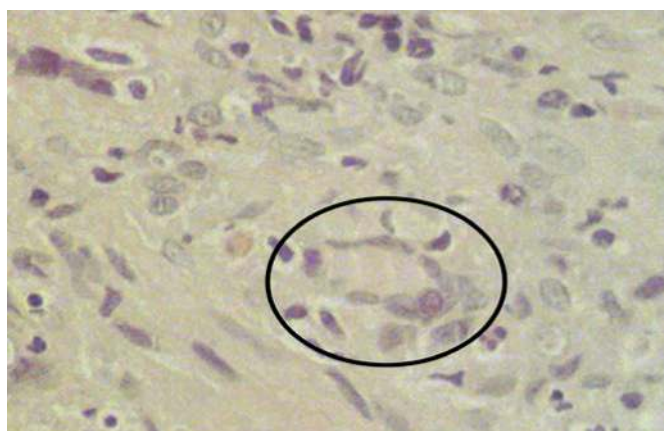


Figura 2 – Imagem microscópica (ampliação 400x) da peça biopsada com coloração H&E. Observa-se célula gigante multinucleada e infiltrado inflamatório polimorfonucleado.

A TC torácico (Fig. 4) confirmou o padrão retículo-micronodular disperso nos vários lobos configurando infiltrados intersticiais. Os infiltrados intersticiais de ambos os lobos inferiores confluíam com padrão de vidro despolido e áreas microquísticas. Não se verificaram sinais tomodensitométricos atuais de paracoccidioidomicose, nomeadamente o sinal do halo invertido (vidro despolido central e condensação periférica), massas centrilobulares ou nódulos cavitados, nem enfisema paracatricial. As adenopatias mediastínicas e hilares dispersas nas várias topografias não apresentaram critérios morfo-dimensionais considerados patológicos.

De acordo com os achados pulmonares, pediu-se uma broncofibroscopia com colheita de lavado broncoalveolar (LBA) e biópsia histológica para cultura e exame citológico para confirmar envolvimento pulmonar por *P. brasiliensis* e excluir envolvimento por *Mycobacterium tuberculosis*. Na citologia respiratória do nosso laboratório a pesquisa de fungos, micobactérias e células malignas foi negativa. Ainda aguardamos resposta do exame cultural do LBA uma vez que este estudo se efetua no laboratório micológico de referência de Lisboa, Instituto Nacional Ricardo Jorge.

Na broncofibroscopia, a árvore traqueobrônquica não apresentava alterações endoscópicas aparentes.

Na TC cérvico-facial, a única alteração observada foi a presença de um gânglio patológico na área III cervical, parcialmente necrosado com cerca de 8 mm de maior eixo.

Foi instituída terapêutica endovenosa antimicótica de indução com anfotericina B (em doses crescentes até 0.75-1.0mg/kg/dia). Verificou-se deterioração da função renal ao sexto dia, que persistiu apesar da mudança para a anfotericina B lipossómica, o que motivou a sua alteração ao oitavo dia para itraconazol (200mg/dia), tendo ocorrido normalização da função renal.

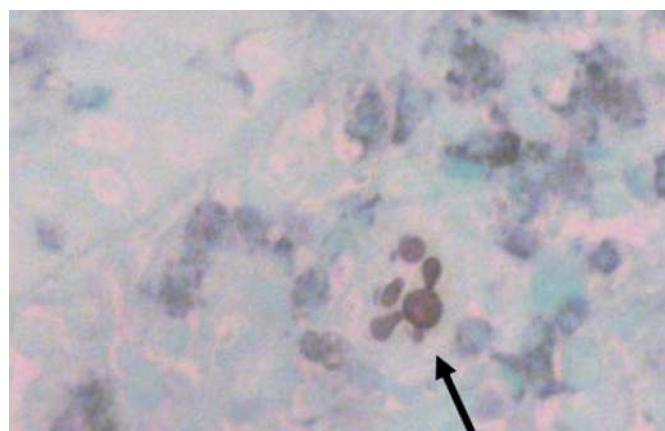


Figura 3 – Imagem microscópica (ampliação 400x) da peça biopsada com coloração Grocott. Observa-se esporo poligemelado de contorno duplo (seta).



Figura 4 - TC torácico - Observa-se padrão retículo-micronodular disperso nos vários lobos configurando infiltrados intersticiais. Os infiltrados intersticiais de ambos os lobos inferiores confluíam com padrão de vidro despolido e áreas microquísticas.

Ao 10.^o dia de terapêutica as lesões da mucosa oral e orofaríngea tinham desaparecido, (Fig. 5) e o doente encontrava-se sem queixas de disfagia ou odinofagia, com indicação para manter a terapêutica 12 meses.

/ Discussão

A paracoccidiodomicose é dividida em quatro entidades clínicas, das quais duas são clinicamente progressivas, podendo manifestar-se sob a forma aguda em 3–5% dos casos ou sob a forma crónica, 90% dos casos^{1,3}. Na sua forma aguda, o grupo etário mais afetado são as crianças e adolescentes, com distribuição semelhante entre os géneros^{1,2,3,4}. A evolução para a doença clínica nesta forma ocorre entre 4 a 12 semanas após o contágio é acompanhada predominantemente por sintomas constitucionais^{1,3}. No diagnóstico diferencial encontramos as doenças linfoproliferativas, a tuberculose e as neoplasias³. A forma crónica ocorre principalmente em adultos entre os 30 e 60 anos de idade, com predomínio no sexo masculino¹. A evolução para doença é lenta, demorando anos até ao diagnóstico¹. O pulmão é habitualmente o órgão mais afetado, estando as manifestações pulmonares presentes em 90% dos doentes, podendo ser o único órgão acometido em 25% dos casos^{1,3}. Apesar deste envolvimento pulmonar importante, os doentes podem ser assintomáticos ou apresentar apenas uma tosse seca ou produtiva e uma dispneia ligeira³. As lesões da mucosa oral estão presentes em 50% dos casos e são geralmente precedidas, ou acompanhadas, das lesões pulmonares^{2,3}.

No diagnóstico diferencial clínico da forma crónica de paracoccidiodomicose incluem-se neoplasias como o carcinoma



Figura 5 - Mucosa orofaríngea após 9 dias de anfotericina B endovenosa.

pavimento-celular, histoplasmose, coccidiodomicose, sífilis, tuberculose, granulomatose de Wegener, leishmaniose e sarcoidose^{1,2,5}.

As outras duas entidades clínicas de paracoccidiodomicose são clinicamente inativas, uma subclínica assintomática e outra sequelar, caracterizada por cicatrização fibrosa das lesões previamente ativas^{1,3}. As lesões sequelares resultam da fibrose cicatricial ocorrendo nos locais lesionados, podendo causar microstomia, doença pulmonar obstrutiva crónica e fibrose pulmonar².

O tratamento da paracoccidiodomicose baseia-se na prescrição de itraconazol, anfotericina B ou trimetoprim-sulfametoxazol. A escolha do fármaco a usar depende essencialmente da gravidade do quadro clínico e deve ser administrada até um ano^{1,2}. Uma terapêutica de indução com anfotericina B ou sulfonamidas com trimetoprim-sulfametoxazol endovenosa pode ser administrada, seguida por uma sulfonamida ou derivado de azole em ambulatório^{1,3}. O itraconazol, dos derivados azóis, é considerado a melhor opção, com uma eficácia em 98% dos casos e uma baixa taxa de recidiva (3%)³. A dose preconizada é de 200mg/dia durante 6 a 9 meses na doença leve ou 12 a 16 meses na doença moderada⁴.

Pela impossibilidade de erradicar o *P. brasiliensis*, não se podem curar os doentes portadores de paracoccidiodomicose; pode-se, no entanto, atingir a cura aparente ou clínica. Os critérios de cura aparente de paracoccidiodomicose são clínicos, radiológicos e imunológicos¹. Assumem-se, como critérios clínicos, o desaparecimento dos sinais e sintomas da doença, excluindo

sequelas ou lesões secundárias¹. Como critérios radiológicos a estabilização do padrão das imagens radiológicas em duas radiografias, com três meses de intervalo¹. Como critérios imunológicos, com negatização ou estabilização das titulações em duas amostras de soro, com seis meses de intervalo¹. Após a cura clínica, os doentes devem ser acompanhados em ambulatório, anualmente¹.

Neste caso, de acordo com o contexto epidemiológico e anamnese, trata-se da forma crónica de paracoccidioidomicose. Como tem sido descrito na literatura, a sintomatologia pulmonar de tosse seca, presente há anos, era tão discreta que foram somente as queixas orofaríngeas que motivaram o recurso a assistência médica, anos depois do doente já não viver no país onde o microrganismo é endémico¹⁻¹². Na observação, as lesões que o doente mantinha eram de facto irregulares e infiltrativas, não muito diferentes de lesões por carcinoma pavimento-celular que vemos frequentemente durante a prática quotidiana no serviço de urgência. Tratando-se de um doente residente há 8 anos numa região na qual a doença não é endémica e tão-pouco é relativamente frequente diagnosticá-la, obriga o clínico a excluir a hipótese de doença neoplásica, especialmente num doente que reúne vários fatores de risco, como sejam a idade (63 anos, sétima década de vida), hábitos tabágicos e etanólicos.

No diagnóstico anátomo-patológico, em geral, pode estar presente um padrão de hiperplasia pseudoepitelial, maioritariamente reativo ao processo inflamatório em curso, que pode induzir um diagnóstico erróneo de neoplasia⁵. A ausência inequívoca de tecido de neoplasia maligna nas amostras analisadas, a exuberante reação inflamatória, a existência de células gigantes,

bem como a forte suspeita de se tratar de uma infeção micótica, documentada pela identificação do fungo nas preparações histológicas levaram à confirmação diagnóstica, com auxílio da técnica histoquímica de coloração por Grocott. A correlação clínica entre os achados histopatológicos e os dados da anamnese revelam-se fundamentais para a conclusão diagnóstica. O facto de se estar perante um achado pouco frequente, obriga a uma forte suspeita e reconhecimento do agente infeccioso para um correto diagnóstico. O início de terapêutica médica com resposta favorável apoia os resultados histopatológicos.

Os locais de envolvimento micótico, neste caso, foram mucosas oral e orofaríngea, pulmonar e ganglionar. A evolução das lesões da mucosa foi favorável, com desaparecimento ao fim de uma semana de antimicóticos. No entanto, ainda não estão decorridos os três meses pós-tratamento para realizar exames de imagem de seguimento ao território pulmonar.

/ Conclusão

As manifestações clínicas do foro otorrinolaringológico de doenças sistémicas, infecciosas ou não-infecciosas, são inúmeras. O fluxo migratório que facilmente se estabeleceu nas décadas progressas permite uma maior variabilidade de achados que dificilmente seriam encontrados noutros períodos. Nos últimos anos, com o aumento do número de imigrantes em Portugal, têm aparecido mais doenças importadas, endémicas no país de origem dos doentes. Como tal, é importante para o otorrinolaringologista conhecer a apresentação desta doença rara para o correto diagnóstico e tratamento.

/ Bibliografia

1. Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho FQ, Mendes RP, Colombo AL et al. Consenso em paracoccidioidomicose. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2006;39 (3): 297-310.
2. Palmeira M, Cherubini K, Yurgel LS. Paracoccidioidomicose – revisão da literatura. *Scientia Medica, PUCRS* 2005; 15(4): 274-278.
3. Restrepo A, Gómez BL, Tobón A. Paracoccidioidomycosis: Latin America's Own Fungal Disorder. *Curr Fungal Infect Rep* 2012; 6: 303-311.
4. Gondak RO, Mariano FV, Santos Silva AR, Vargias PA et al. Single Oral Paracoccidioidomycosis Mimicking Other Lesions: Report of Eight Cases. *Mycopathologia* 2012; 173:47-52
5. Azenha MR, Caliento R, Brentegani LG, Lacerda SA. Retrospective Study of Oral Manifestations in Patients with Paracoccidioidomycosis. *Braz Dent J* 2012; 23(6): 753-757
6. Iatta R, Napoli C, Borghi E, Montagna MT. Rare mycoses of the oral cavity: a literature epidemiologic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;108:647-655.
7. Ramirez G, Ramirez O, Gonzalez PR, Herrero MD, et al. Paracoccidioidomycosis in a Spanish Missionary. *J Travel Med* 2010; 17: 139-140
8. Neto SS, de Paulo LFB, Rosa RR. Oral paracoccidioidomycosis as a differential diagnosis of oral cancer. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2012; 45(6):777.
9. Abreu MA, Salum FG, Figueiredo MA, Lopes, TG, et al. Interrelationship of clinical, histomorphometric and immunohistochemical features of oral lesions in chronic paracoccidioidomycosis. *J Oral Pathol Med* 2013; 42: 235-242.
10. Ginarte M, Pareiro M, Toribio, J. Imported paracoccidioidomycosis in Spain. *Mycoses* 2003; 46: 407-411.
11. Salfedler K, Doehnert G, Doehnert HR. Paracoccidioidomycosis: Anatomic Study with Complete Autopsies. *Virchows Arch Abt A Path Anat* 1969; 348: 51-76.
12. Bousquet A, Dussart C, Charbel EC, Boiron P. Imported mycosis: a review of paracoccidioidomycosis. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2007; 37: S210-S214.

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Bradiarritmia, um achado raro na infeção por *Legionella pneumophila*

Bradyarrhythmia, a rare find in Legionella pneumophila infection

/ Tatiana Guimarães¹ / Doroteia Silva²
/ Bruno Oliveira² / António Alvarez²
/ Henrique Bento² / Carlos França²

¹ Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Hospital Santa Maria, Serviço de Cardiologia

² Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Hospital Santa Maria, Serviço de Medicina Intensiva

Correspondência:

Tatiana Guimarães

Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte;

Av. Prof. Egas Moniz, 1649-035 Lisboa, Portugal
Telefone: [+351] 91-601-1204

Email: tatiana.oliveira.guimaraes@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Artigo recebido em

31/10/2016

Artigo aceite para publicação em

29/11/2017

/ Resumo

A infeção por *Legionella pneumophila* (LP) provoca, na maior parte das vezes, uma doença sistémica. O envolvimento cardíaco é raro, contudo, pode apresentar-se na forma de miocardite, pericardite, endocardite, derrame pericárdico e mais raramente, como perturbação do ritmo cardíaco. Revendo a literatura disponível estão descritos quatro casos de perturbação da condução cardíaca, sendo este o primeiro caso descrito de disfunção binodal. Os autores apresentam o caso de um homem de cinquenta e cinco anos de idade, admitido numa unidade de cuidados intensivos por pneumonia a LP com evolução para choque séptico e síndrome de dificuldade respiratória aguda grave, a motivar início de técnica de oxigenação por membrana extracorporal veno-venosa. Durante o período de infeção ativa, sob antibioterapia com azitromicina, foram documentados episódios de pausas sinusais e bloqueio auriculoventricular completo, associados a instabilidade hemodinâmica, com necessidade de implantação de *pacemaker* provisório. Após resolução do quadro infeccioso, houve resolução completa das alterações do ritmo cardíaco, sem recorrência durante os seis meses de seguimento após a alta hospitalar. A infeção por LP é uma causa rara mas reversível de bradiarritmia, sendo a evolução favorável com a resolução do quadro infeccioso sistémico.

Palavras-chave: *Legionella pneumophila*; pneumonia; bradicardia

/ Abstract

In most cases, *Legionella pneumophila* (LP) infection causes a systemic disorder. Cardiac involvement is rare and it may present as endocarditis, myocarditis, pericarditis and pericardial effusion. Its association with conduction disorders is rare. There are four cases of cardiac conduction abnormalities associated with LP infection available in the literature. However, none of them is associated with binodal dysfunction. The authors present a case of a fifty-five years old male patient, admitted to an intensive care unit for LP pneumonia associated with septic shock and severe acute respiratory distress syndrome, with need of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. During the period of active infection and under antibiotic therapy with azithromycin, sinus pauses and complete heart block associated with hemodynamic instability were documented and the patient was submitted to temporary transvenous pacemaker implantation. After treatment of the infection, there was complete reversal of the rhythm disturbance and there is no documented recurrence during the six months follow-up after hospital discharge. LP infection is a rare but reversible cause of bradyarrhythmia, which is associated with a favorable outcome after resolution of the systemic infection.

Keywords: *Legionella pneumophila*; pneumonia; bradycardia

/ Caso Clínico

Doente do sexo masculino, de 55 anos de idade, raça caucasiana, admitido em unidade de cuidados intensivos (UCI) com o diagnóstico de insuficiência respiratória global em contexto de pneumonia adquirida na comunidade a *Legionella pneumophila* (LP). Dos antecedentes pessoais havia a salientar história de palpitações (não documentadas em ECG-Holter de 24h realizado previamente), diabetes *mellitus* tipo 2 medicado com vidagliptina e metformina (única terapêutica de ambulatório), e tabagismo ativo. Recorreu ao serviço de urgência por quadro de febre com seis dias de evolução, mialgias e artralguas. Na avaliação clínica inicial destacava-se a presença de fibrilhação auricular (FA) com resposta ventricular rápida com conversão a ritmo sinusal com padrão de bloqueio completo de ramo direito, após bólus único endovenoso de 300 mg de amiodarona. Laboratorialmente, salientava-se hipoxemia moderada ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$:163), neutrofilia (90%), proteína C reativa elevada (50.7 mg/dL), lesão renal aguda (creatinina sérica de 1.6 mg/dL e ureia de 68 mg/d), hiponatremia (sódio 132 mEq/L) e antigenúria positiva para LP. Na radiografia de tórax observava-se extenso infiltrado na metade superior do hemitórax direito e metade inferior do hemitórax esquerdo, sem aumento do índice cardiotorácico. Foram realizadas hemoculturas (todas negativas) e colhidas secreções brônquicas, com isolamento de LP. Efetuou antibioterapia com ceftriaxone (três dias) e azitromicina (perfazendo dez dias). Vinte e quatro horas (h) após admissão na UCI, a evolução clínica ditou a necessidade de entubação orotraqueal e ventilação mecânica invasiva por

hipoxemia refratária e exaustão respiratória sob máscara de alto débito. Com a instalação de quadro de choque e síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA) grave ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 100$) foi decidido iniciar oxigenação por membrana extracorporeal veno-venosa (ECMO v-v) que manteve durante 8 dias. Excluído componente cardiogénico por ecocardiograma transtorácico (ausência de disfunção ventricular esquerda em avaliações ecocardiográficas seriadas) e por avaliação hemodinâmica (débito e índice cardíaco preservados), tendo-se assumido o diagnóstico de choque séptico. Simultaneamente houve necessidade de iniciar técnica de substituição renal contínua (HDFVVC) por lesão renal aguda AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) III e acidemia metabólica. Neste período de agravamento clínico foram registados em telemetria episódios de bradicardia, associados a instabilidade hemodinâmica, mas autolimitados, alternando entre bradicardia sinusal extrema (frequência cardíaca mínima de 30 bpm) seguida de pausa sinusal, flutter auricular (FLA) com resposta ventricular lenta e bloqueio auriculoventricular completo (BAVC). Foi suspensa a amiodarona (200 mg dia *per os*) iniciada cinco dias antes. Excluídas alterações hidro-electrolíticas, prolongamento do intervalo QT em electrocardiograma (QT corrigido de 350 mseg) e elevação de marcadores de necrose miocárdica (troponina I máxima 0,06 ng/mL, *cut off* <0,07). Ao décimo dia de internamento, assistindo-se à resolução progressiva do quadro de choque e da lesão pulmonar, procedeu-se à descanulação do doente, complicada de hemorragia no local da cânula femoral resolvida com compressão manual e transfusão de

hemoderivados. Neste mesmo dia, seis horas após descanulação, encontrando-se o doente estabilizado, foi observado período de BAVC, documentado em telemetria (figura 1), associado a instabilidade hemodinâmica de novo, com recuperação de ritmo após 1 mg de atropina. Foi decidido implantar *pacemaker* provisório (PMP) pela via veia subclávia direita, sem intercorrências. O doente foi transferido para a UCI do hospital da área de residência ao décimo quarto dia de internamento.

Duas semanas após admissão em UCI, e após completa resolução do quadro infeccioso e respiratório, o doente realizou ECG-Holter de 24 h com documentação de FLA típico com resposta ventricular variável durante todo o registo (frequência cardíaca variando entre 53 e os 172 bpm) e persistência do padrão de bloqueio completo de ramo direito, sem episódios de bradicardia. Foi retirado o PMP e iniciada terapêutica com beta-bloqueante, com controlo da frequência cardíaca. O doente teve alta hospitalar sob anticoagulação oral e estratégia de controlo de frequência uma vez que recusou cardioversão eléctrica externa. Encaminhado para a consulta de Cardiologia e Pneumologia, na última avaliação clínica, seis meses após a alta, o doente encontrava-se assintomático e em ritmo sinusal, sem recorrência de eventos disrítmicos.

/ Discussão

Do nosso conhecimento este é o primeiro caso clínico descrito de bradicardia por disfunção binodal atribuível a infeção sistémica a *LP*. Embora não se consiga comprovar o nexo de causalidade entre as duas entidades (bradicardia e infeção por *LP*), ele é muito provável dado que o episódio de BAVC que motivou a implantação de PMP ocorreu 6 horas após descanulação, encontrando-se o doente estabilizado, isto é, na ausência de acidemia, de hipoxemia

e de fármacos cronotrópicos negativos. Outras causas de bradicardia potencialmente reversíveis foram também consideradas mas excluídas, tais como o efeito tóxico da azitromicina (dada a ausência de prolongamento do intervalo QT) e a miocardite com atingimento do sistema cardionetor (excluído por ausência de disfunção ventricular esquerda, alterações segmentares ou elevação troponina I). A ressonância magnética cardíaca, apesar de equacionada para melhor caracterização estrutural e funcional cardíaca, não foi realizada dada a presença do PMP e a indisponibilidade da sua realização no hospital da área de residência.

Na infeção por *LP*, apesar de na grande maioria dos casos se tratar de uma infeção sistémica, o envolvimento cardíaco em adultos é raro e ainda mais raro o atingimento do sistema cardionetor, ao contrário de outras infeções sistémicas (doença de Lyme e febre reumática)¹ em que diversos graus de bloqueio auriculoventricular são achados frequentes. Contudo, na população infantil a infeção a *LP* pode manifestar-se única e exclusivamente pelo atingimento cardíaco, sendo mais frequente o quadro de miocardite e arritmia na ausência de outra manifestação sistémica².

O mecanismo fisiopatológico através do qual a infeção por este microrganismo atinge o sistema cardionetor na ausência de miocardite não é conhecido. Até ao momento estão descritos apenas quatro casos de perturbação da condução do impulso cardíaco em adultos, sendo este o primeiro caso descrito de disfunção binodal. O primeiro caso descrito remonta a 2002 por Karim *et al.*³, onde os autores descrevem um caso de infeção a *Legionella* com pausas sinusais. Desde então três outros casos clínicos foram apresentados, os dois mais recentes em adultos internados por infeção sistémica a *L.P.* complicada de bloqueio auriculoventricular completo, com resolução e ausência de

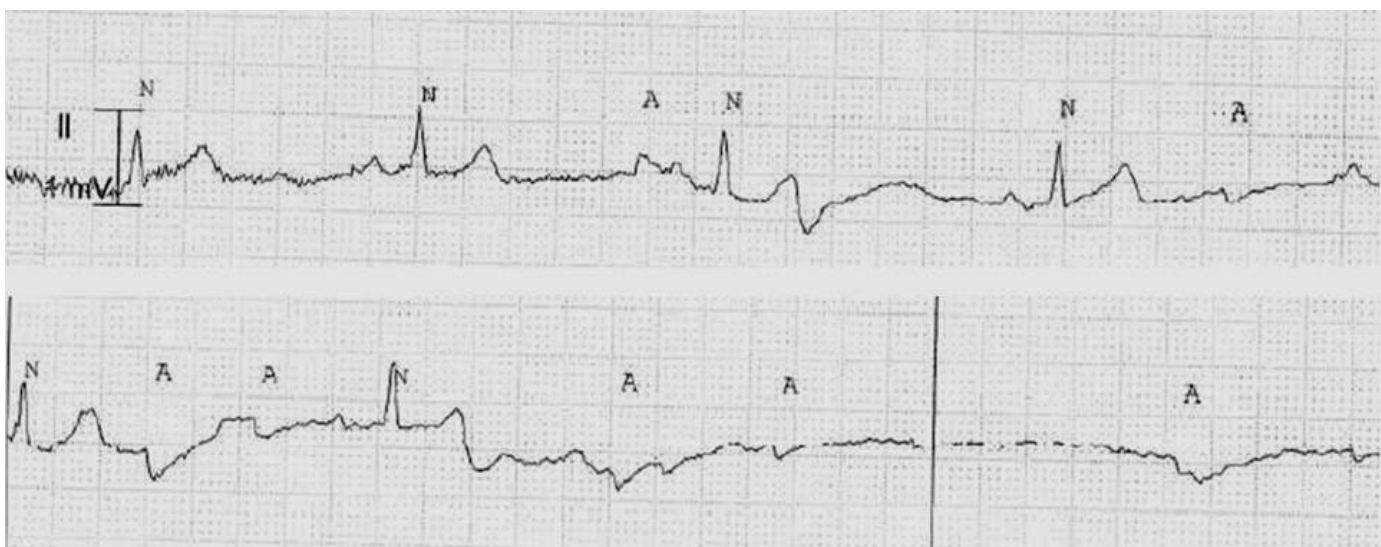


Figura 1: Registo de telemetria (derivação DII) documentando bloqueio auriculoventricular completo (ondas P não conduzidas), seguido de período de assistolia (ausência de atividade auricular ou ventricular), associado a instabilidade hemodinâmica, o que motivou implantação de *pacemaker* provisório.

recorrências após tratamento com antibioterapia dirigida. Em nenhum dos quatro casos foi conclusivo o mecanismo etiopatogénico da disfunção do tecido cardionetor.

O prognóstico associado às perturbações da geração e condução do impulso cardíaco no contexto de infeção sistémica a *LP* mantém-se desconhecido⁴, contudo nos casos descritos até ao momento, incluindo o que aqui apresentamos, a evolução foi favorável com o início precoce de antibioterapia dirigida, com normalização da condução do impulso cardíaco aquando da resolução da infeção sistémica. A implantação de PMP como medida de suporte temporário em doentes com perturbações da condução de alto

grau deve ser sempre considerada, devendo este ser mantido até à recuperação do ritmo cardíaco e do quadro infeccioso.

/ Conclusão

A infeção por *LP* deve ser sempre considerada em doentes com pneumonia adquirida na comunidade e perturbação da condução cardíaca de novo. Tendo em conta a informação disponível na literatura e o caso clínico aqui apresentado, o início precoce de antibioterapia dirigida parece ser crucial de forma a garantir a recuperação completa desta forma rara, mas reversível de bradiarritmia.

/ Bibliografia

1. Dlesk A, Balian AA, Sullivan BJ, et al. *Diagnostic dilemma for 1990s: Lyme disease versus rheumatic fever*. 1991. Wis. Med. J. ; 90(11):632-634. Pubmed.
2. Castellani PM, Nigro G, Midulla M. *Arrhythmia or myocarditis: a novel clinical form of Legionella pneumophila infection in children without pneumonia*. European Journal of Pediatrics. 1985; Volume 144, 2ª edição, pp 157-159. Pubmed.
3. Karim A, Ahmed S, Rossof LJ. *Legionnaire's disease associated with encephalitis and arrhythmia*. Crit Care Med. . 2002; 30(5):1028-9. Pubmed.
4. Stine JG, Ragab O, Venkayesan C. *Legionella disease complicated by complete heart block*. Journal of Infectious Diseases and Immunity. 2011; Vol 3(9), pp 153-156. Pubmed.

**EVENTOS NACIONAIS DA
ESPECIALIDADE >>****/ 7º Congresso sobre Pandemias na Era da
Globalização**

8 e 9 de Junho de 2017
Hotel Vila Galé, Coimbra
www.pandemias2017.com
geral@pandemias2017.com

**/ 2º Curso sobre Risco de Infeção na
Imunomodulação/Imunossupressão**

23 de Junho a 8 de Julho
Serviço de Infeciologia e Medicina Tropical
Hospital Egas Moniz
www.crimi.pt

**/ 15º Encontro Nacional de Atualização em
Infeciologia**

11 a 13 de Outubro
Hotel Porto Palácio, Porto
Serviço de Doenças Infeciosas
Centro Hospitalar do Porto

**EVENTOS INTERNACIONAIS DA
ESPECIALIDADE >>****/ British HIV Association 23rd Annual
Conference 2017 (BHIVA 2017)**

Venue: Arena Et Convention Centre
Location: Liverpool, UK
April 4-7, 2017
<http://www.bhiva.org/AnnualConference2017>

**/ EASL 2017 (The International Liver
Congress)**

RAI Congress Centre
Amsterdam, The Netherlands
April 19-23, 2017
<https://ilc-congress.eu/>

/ 27th ECCMID

Vienna, Austria
22-25 Abril de 2017
www.eccmid.org/eccmid_2017

/ 28th ECCMID

Madrid, Spain
21-24 Abril de 2018
www.eccmid.org/eccmid_2018

**/ HIV and Hepatitis Management: THE NEW
YORK COURSE 2017**

Venue: The Roosevelt Hotel
New York City
Date: May 11-12, 2017
<http://www.newyorkcourse.com/>

**/ HIV Update: Contemporary Issues in
Management 2017**

Venue: Fenway Health
Boston
Date: June 1-3, 2017
<http://hivupdateboston.com/>

**/ International Workshop on HIV & Hepatitis
Co-infection**

Lisbon, Portugal
21 - 23 June 2017
SANA Lisboa Hotel
<http://www.virology-education.com/>

**/ 9th IAS Conference on HIV Pathogenesis,
Treatment and Prevention 2017 (IAS 2017)**

Venue: Palais des Congrès de Paris
Paris
Date: July 23-26, 2017
<http://www.ias2017.org/>

**RPDI Revista Portuguesa
de Doenças Infecciosas**

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa
de Doenças Infecciosas
e Microbiologia Clínica

Checklist destinada aos Autores

Título do manuscrito:

Nome do primeiro Autor:

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

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

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

(Assinatura do Primeiro Autor)

Data: / /

A Simplicidade¹
desejada

REZOLSTA[®]
(darunavir 800 mg/
cobicistate 150 mg) comprimidos
Simplesmente versátil

**AUTORIZADO PARA
UTILIZAÇÃO EM
MEIO HOSPITALAR³**

A Versatilidade²
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[®] 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[®] 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[®]. **Posologia e modo de administração:** **Posologia:** Após o início da terapêutica com REZOLSTA[®], os doentes não devem alterar a dose ou descontinuar o tratamento sem instruções do seu prestador de cuidados de saúde. **Doentes sem terapêutica antirretroviral (TAR) prévia:** A dose recomendada é de um comprimido revestido por película de REZOLSTA[®], uma vez por dia, com alimentos. **Doentes previamente submetidos a TAR:** Os doentes previamente expostos a medicamentos antirretrovirais que não tenham desenvolvido mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-MARs: V111, V321, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V e L89V) e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH-1 < 100.000 cópias/ml e número de células CD4+ ≥ 100 células x 10⁶/l podem utilizar um comprimido revestido por película de REZOLSTA[®], uma vez por dia, com alimentos. A utilização de REZOLSTA[®] 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[®] 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[®], 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[®] num intervalo de 30 minutos após terminarem uma refeição. **Idosos:** A informação disponível nesta população é limitada, portanto REZOLSTA[®] 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[®] em doentes com compromisso hepático. O darunavir e o cobicistate são metabolizados pelo sistema hepático. Ensaios individuais de darunavir/ritonavir e cobicistate sugerem que não é recomendado ajustar a dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) ou moderado (Classe B de Child-Pugh), contudo REZOLSTA[®] 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[®] 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[®] 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 disoproxilo 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[®] 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[®] 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[®] 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, lidocaína sistémica, astemizol, terfenadina, colquicina, quando utilizado em doentes com compromisso hepático e/ou renal, rifampicina, derivados da cravagem do centeio (ex.: dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina), cisaprida, pimozida, quetiapina, serfendilo, 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. **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 Farmacéutica, Lda, Estrada Consiglieri Pedrosa 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 ou 214368835. **Notificação de reclamações de qualidade:** qualidade_janssen@its.jnj.com ou 214368835. **Antes de prescrever consulte o RCM completo.** IECRCM de REZOLSTA[®], Versão 2, revisto em 01/2016.

1. RCM de REZOLSTA[®], disponível em 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.

Janssen-Cilag Farmacéutica, Lda.

Estrada Consiglieri Pedrosa, 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 500189412 | Material promocional elaborado em setembro de 2016 | PHPT/REZ/0916/0005

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson

força intrínseca¹

O único regime de combinação de dose fixa
sem restrições horárias e alimentares
baseado em dolutegravir¹

O ÚNICO REGIME ANTIRRETROVÍRICO SIMULTANEAMENTE COM:



+



+



- Superioridade estatística às 48, 96 e 144 semanas em doentes não sujeitos a terapêutica antirretrovírica prévia.^{1,2}

- 0% de mutações associadas a resistência em doentes não sujeitos a terapêutica antirretrovírica prévia.¹⁻⁴

- Poucas interações medicamentosas clinicamente relevantes.¹

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

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

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

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

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

NOME DO MEDICAMENTO Triumeq **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA, FORMA 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 infectados 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. **POSOLOGIA 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 requeram uma dose diferente da dos doentes adultos jovens. **Recomendação de 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:** Deve 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 a 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 defetilida.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO **Transmissão do VIH:** Embora uma supressão vírica eficaz com TAR tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Devem ser tomadas precauções de acordo com as orientações nacionais. **Reações de hipersensibilidade:** Tanto o abacavir como o dolutegravir estão associados com um risco de reações de hipersensibilidade, e partilham algumas características comuns como febre e/ou erupção cutânea com outros sintomas que indicam envolvimento multissistémico. O tempo até ao início foi tipicamente de 10-14 dias para reações associadas com abacavir e dolutegravir, embora as reações com abacavir possam ocorrer em qualquer altura durante a terapêutica. Clinicamente não é possível determinar se uma reação de hipersensibilidade com Triumeq é causada por abacavir ou dolutegravir. Foram observadas reações de hipersensibilidade mais frequentemente com abacavir, algumas das quais foram potencialmente fatais, e em casos raros fatais, quando não foram tratadas de forma apropriada. O risco de ocorrência de reação de hipersensibilidade com abacavir é elevado em doentes que possuam o alelo HLA-B*5701. Contudo, foram notificadas reações de hipersensibilidade com abacavir numa baixa frequência em doentes que não possuem este alelo. O estado de HLA-B*5701 deve ser sempre documentado antes de se iniciar a terapêutica. Triumeq nunca deve ser iniciado em doentes com presença do alelo HLA-B*5701, nem em doentes negativos para a presença do alelo HLA-B*5701 que tiveram uma suspeita de reação de hipersensibilidade ao abacavir num regime anterior contendo abacavir. **Triumeq tem de ser interrompido imediatamente, mesmo na ausência do alelo HLA-B*5701, se se suspeitar de uma reação de hipersensibilidade.** Um atraso na interrupção no tratamento após o início da hipersensibilidade pode resultar numa reação imediata e potencialmente fatal. Deve ser monitorizado o estado clínico incluindo aminotransferases hepáticas e bilirrubina. Após interromper o tratamento devido a 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 desfastar-se dos comprimidos de Triumeq não utilizados. **Descrição clínica das reações de hipersensibilidade** Notificadas reações de hipersensibilidade em <1% dos doentes tratados com dolutegravir em estudos clínicos, caracterizadas por erupção cutânea, alterações constitucionais e, por vezes, disfunção orgânica, incluindo reações hepáticas graves. As reações de hipersensibilidade ao abacavir foram bem caracterizadas ao longo dos estudos clínicos e durante o acompanhamento pós-comercialização. Os sintomas aparecem normalmente nas primeiras seis semanas (média do tempo para início de 11 dias) após o 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 urticariano) 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 antiretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lipídios e glicose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lipídios, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com o tratamento em particular. Para a monitorização dos lipídios e glicose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado. **Doença hepática:** A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em doentes com disfunção hepática 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 anomalias da função hepática durante a TAR e devem ser monitorizados de acordo com a prática padronizada. Se se verificar um agravamento da doença hepática nestes doentes, terá de ser considerada a interrupção ou descontinuação do tratamento. **Doentes com hepatite B ou C crónica:** Risco acrescido de reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. No caso de terapêutica antiviral concomitante para a hepatite B ou C, consultar o RCM para estes medicamentos. Triumeq inclui lamivudina, que é ativa contra a hepatite B. O abacavir e o dolutegravir não possuem tal atividade. A monoterapia com lamivudina não é habitualmente considerada um tratamento adequado para a hepatite B, uma vez que o risco de desenvolvimento de resistência à hepatite B é elevado. Se Triumeq for utilizado em doentes coinfectados com hepatite B, normalmente é necessário um antiviral adicional. Devem consultar-se as linhas de orientação de tratamento. Caso Triumeq seja interrompido em doentes coinfectados pelo vírus da hepatite B, recomenda-se a monitorização periódica 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. **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: reinite por citomegalovírus, infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais, pneumonia causada por *Pneumocystis carinii*. Quaisquer sintomas de inflamação devem ser avaliados e, quando necessário, instituído o tratamento. Tem sido notificada a ocorrência de doenças autoimunes (tais como Doença de Graves) no contexto de reativação imunológica; contudo, o tempo notificado para o início é mais variável e estas situações podem ocorrer vários meses após o início do tratamento. No início da terapêutica com dolutegravir, foram observados em alguns doentes com coinfeção por hepatite B e/ou C, aumentos dos valores das análises hepáticas consistentes com síndrome de reativação imunológica. Recomenda-se a monitorização dos parâmetros bioquímicos hepáticos em doentes com coinfeção 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 afecções hematológicas (anemia, neutropenia), doenças metabólicas (hiperliposemia). Estes acontecimentos são geralmente transitórios. Foram notificadas algumas afecções neurológicas de início tardio (hipertonía, convulsões, comportamento anómalo). Desconhece-se, até ao momento, se as afecções 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 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, inatossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintom mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos. **Infeções oportunistas:** Triumeq não é uma cura para a infeção 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 potenciadas), efavirenz, nevirapina, rifampicina, tipranavir/ritonavir, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e erva 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 mefloquina. Para manter o controlo glicémico, deve ser considerado um ajuste de dose de mefloquina quando se inicia e interrompe a administração concomitante de dolutegravir com mefloquina. 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 mefloquina 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%), insónias (7%), tonturas (6%) e cefaleia (6%). Muitas das reações adversas listadas ocorrem frequentemente (náuseas, vômitos, diarreia, febre, letargia, erupção cutânea) em doentes com hipersensibilidade ao abacavir. Os doentes com qualquer um destes sintomas devem ser cuidadosamente avaliados para a presença desta hipersensibilidade. Foram notificadas casos muito raros de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica em que a hipersensibilidade ao abacavir não pôde ser excluída. Nestas situações os medicamentos contendo abacavir devem ser interrompidos permanentemente. O acontecimento adverso mais grave possivelmente relacionado com o tratamento com dolutegravir e abacavir/lamivudina, visto em doentes individuais, foi uma reação de hipersensibilidade que incluiu erupção cutânea e efeitos hepáticos graves. **Doenças do sangue e do sistema linfático:** *Pouco frequentes:* neutropenia, anemia, trombocitopenia *Muito raras:* Aplasia pura dos glóbulos vermelhos **Doenças do sistema imunitário:** *Frequentes:* hipersensibilidade *Pouco frequentes:* síndrome de reativação imunológica **Doenças do metabolismo e da nutrição:** *Frequentes:* anorexia *Pouco frequentes:* hipertrigliceridemia, hiperglicemia *Muito raras:* acidose láctica **Perturbações do foro psiquiátrico:** *Muito frequentes:* insónia *Frequentes:* sonhos anormais, depressão, pesadelos, perturbação do sono *Pouco frequentes:* ideação suicida ou tentativa de suicídio (principalmente em doentes com história pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica) **Doenças do sistema nervoso:** *Muito frequentes:* cefaleia *Frequentes:* tonturas, sonolência, letargia *Muito raras:* neuropatia periférica, parestesia **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:** *Frequentes:* tosse, sintomas nasais **Doenças gastrointestinais:** *Muito frequentes:* náuseas, diarreia *Frequentes:* vômitos, flatulência, dor abdominal, dor abdominal alta, distensão abdominal, mal-estar abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, dispepsia *Raras:* pancreatite **Afecções hepatobiliares:** *Pouco frequentes:* hepatite **Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:** *Frequentes:* erupção cutânea, prurido, alopecia *Muito raras:* eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica **Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:** *Frequentes:* artalgia, afecções 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 urticariano) **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, anafilaxia **Neurológicos/Psiquiátricos** **Cefaleia,** parestesia **Hematológicos** **Linfopenia** **Fígado/pâncreas** **Aumento dos testes da função hepática,** hepatite, insuficiência hepática **Musculoesqueléticas** **Mialgia,** raramente mióiose, artalgia, 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** setembro 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 – Telf: +351 21 094 08 01.

Sujeito ao regime de avaliação prévia.

Referências: 1. Resumo das características do medicamento Triumeq® - setembro 2016. 2. Walmsley S, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015;70:515-519. 3. Molina J-M, et al. Lancet HIV. 2015;2:e127-e136. 4. Raffi F, et al. Lancet Infect Dis. 2013; 13:927-935.

PRT/TRM/0058/16 Data de preparação: novembro 2016



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



