VOLUME 13
03/RPDI
Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica
Setembro > Dezembro 2017
ISSN 0870-1571

Nocardiose: estudo retrospetivo de 10 doentes num Serviço de Doenças Infecciosas

/113

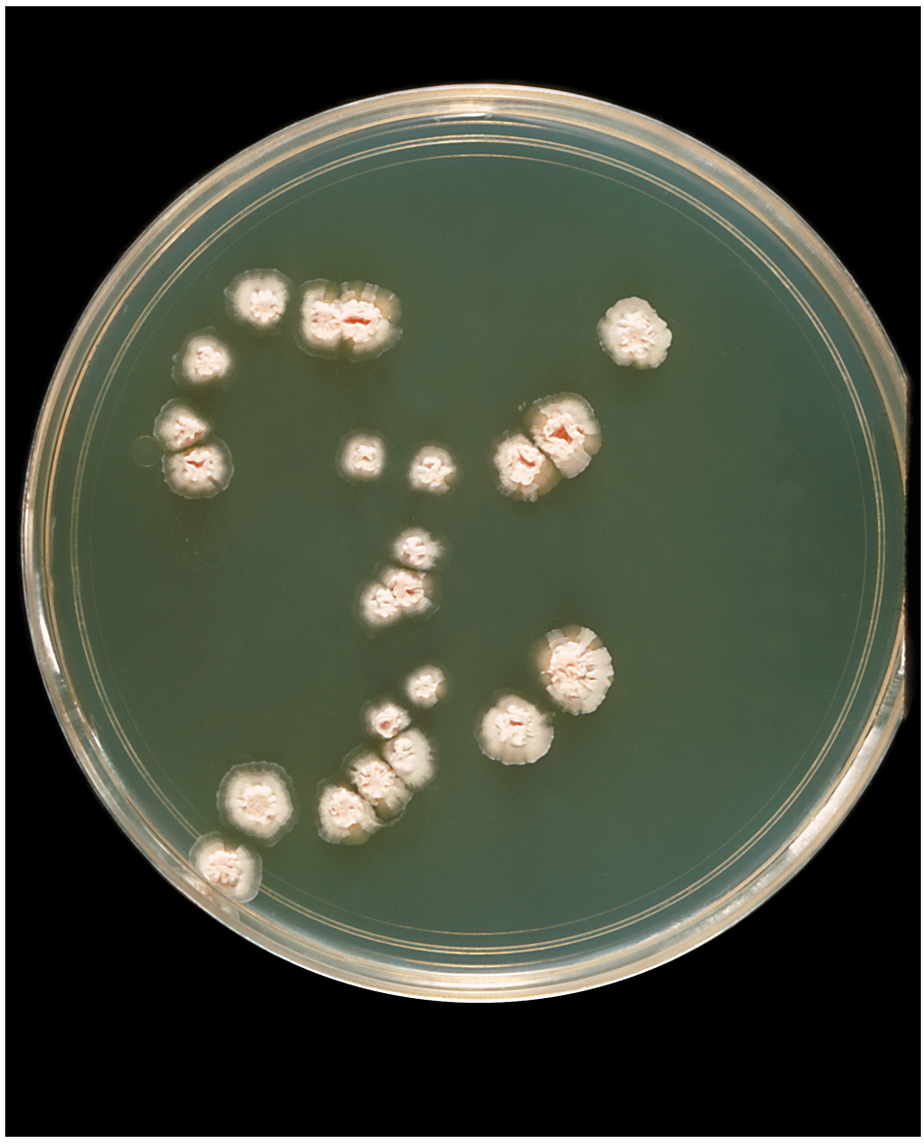
/119 Economic Burden of Work accidents with Bloodborne Pathogens in Healthcare Workers in a Central Hospital of Portugal

/125 Bactérias anaeróbias com relevância clínica. Entidades infecciosas associadas, manifestações clínicas e considerações terapêuticas

/135 Fatores de virulência e mecanismos de adaptação de *Candida* não *albicans* à célula hospedeira

/142 Linfoma Pulmonar Primário relacionado com infeção por VIH

/146 Doença por crioaglutininas e pneumonia pneumocócica – relato de caso



http://spdimc.org/revista/
Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

ViiV Healthcare

A ViiV Healthcare é um empresa mundial especializada na infeção por VIH, formada em novembro de 2009 pela GlaxoSmithKline (LSE: GSK) e pela Pfizer (NYSE: PFE). Dedica-se ao desenvolvimento de avanços no tratamento e cuidados de saúde dos doentes infetados por VIH. A Shionogi tornou-se acionista do grupo em outubro de 2012. O objetivo da empresa é fomentar um interesse mais profundo na área do VIH/SIDA adotando uma nova abordagem, por forma a disponibilizar medicamentos novos e eficazes para o tratamento e prevenção do VIH, bem como apoiar as comunidades afetadas por esta infeção.

Para mais informação sobre a empresa, a sua gestão, portefólio, visão e compromisso,por favor visite www.viivhealthcare.com.

VIH - Vírus de Imunodeficiência Humana (VIH)

PRT/HIV/0002/17 Data de preparação: fevereiro 2017.

VIIVHIV HEALTHCARE, Unipessoal Lda - R. Dr. António Loureiro Borges nº 3 Arquiparque-Miraflores
1499-013 Algés Portugal Telef. 210940801 Fax. 210940901 NIF: 509117961

RPDI

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

Volume 13, N.º 3, Setembro > Dezembro de 2017 | Publicação Quadrimestral | 3.ª Série

Ficha Técnica

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

/ Diretor
Prof. Doutor Saraiva da Cunha

/ 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 Índex das Revista Médicas Portuguesas.

Corpos Sociais da SPDIMC

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

/ Assembleia-Geral
Presidente - Prof.ª Dra. Maria Helena Ramos
Vice-Presidente - Prof.ª Dra. Maria Lurdes Santos
Secretário - Dra. Ana Cláudia Santos

/ Conselho Fiscal
Presidente - Prof. Dr. Saraiva da Cunha
Vice-Presidente - Dra. Graça Ribeiro
Vogal - Dra. Célia Oliveira

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

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

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

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

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

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

Prof. Doutor Fernando Maltez
Centro Hospitalar Lisboa Central

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

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

Dra. Graça Ribeiro
Assistente Hospitalar Graduado Sénior (aposentado)

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

Prof.ª Doutora Lurdes Santos
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Centro Hospitalar de S. João

Dra. Patrícia Pacheco
Hospital Fernando da Fonseca

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

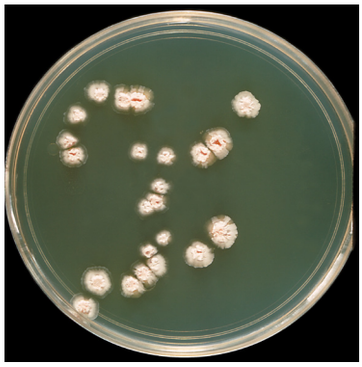
Prof.ª Doutora Ana Horta
Faculdade de Medicina da Universidade do Minho; Centro Hospitalar do Porto

Dr. Nuno Marques
Hospital Garcia de Orta

/ 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 2017 / Vol. 13 > N.º 3



Legenda: Nocardia asteroides, estirpe 7H10, incubada a 37ºC, em placa de cultura.
Créditos fotográficos: CDC/Dr. William Kaplan (1969)

EDITORIAL / *EDITORIAL*

109 A Infecciologia no Século XXI: construir o futuro, antecipar a mudança
/ Dr. António Vieira

ARTIGO ORIGINAL /*ORIGINAL ARTICLE*

113 Nocardiose: estudo retrospetivo de 10 doentes num Serviço de Doenças Infecciosas
/ M. Guedes / P. Figueiredo / A. Sarmento

119 Economic Burden of Work accidents with Bloodborne Pathogens in Healthcare Workers in a Central Hospital of Portugal
/ V. Pinheiro / C. Pestana / P. Ferraz / A. Afonso / C. Belo / I. Antunes

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

125 Bactérias anaeróbias com relevância clínica.
Entidades infecciosas associadas, manifestações clínicas e considerações terapêuticas
/ J. Alves / S. Peres / E. Gonçalves / K. Mansinho

135 Fatores de virulência e mecanismos de adaptação de *Candida* não *albicans* à célula hospedeira
/ F. Vieira / T. Nascimento

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

142 Linfoma Pulmonar Primário relacionado com infeção por VIH
/ S. Martins / C. Quinaz / S. Xará / O. Vasconcelos / P. Vicente / R. Sarmento-Castro

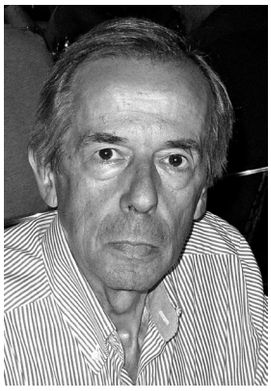
146 Doença por crioaglutininas e pneumonia pneumocócica – relato de caso
/ L. Brites / M. Gonçalves / E. Gaspar / L. Santos

149 Agenda / *Notebook*

150 *Checklist*

EDITORIAL / *EDITORIAL*

A Infecciologia no Século XXI: construir o futuro, antecipar a mudança



/ **Dr. António Vieira**
Presidente do Colégio de Doenças Infecciosas
da Ordem dos Médicos

O recente processo eleitoral na Ordem dos Médicos trouxe uma mais ampla Direção ao **Colégio da Especialidade de Doenças Infecciosas**.

Há que continuar o **trabalho de equipa**, que se deseja, se impõe e sempre se necessita, equipa que tenho a honra de coordenar.

Neste âmbito, fui convidado a escrever o editorial do presente número da *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas*. Aceitei o desafio, com gosto.

A oportunidade permite abrir um espaço para reflexão sobre o lugar da Infecciologia e o papel do infecciologista na realidade atual, e a construção de **pistas para o futuro**, neste século onde tudo tende a ser vertiginosamente global.

Processo de **afirmação construtivo** na necessidade de uma visão em saúde que englobe as alterações demográficas, a urbanização descontrolada, as mudanças climáticas, as viagens e o comércio global, as migrações, mas também as alterações sociais e comportamentais na sua relação com um planeta vivo. O comportamento humano tornou-se um dos fatores-chave para traçar o percurso da transmissão.

E nesta visão global, pede-se ao infecciologista que trate **o doente** e não apenas a doença. Pede-se à Infecciologia que diagnostique precocemente, que trata com sucesso. Mas, isto pede-se a qualquer médico e em qualquer especialidade.

Pede-se à Infecciologia que esteja **preparada para o inesperado**. Pede-se à Infecciologia que se envolva por **antecipação,** na construção de planos de contingência que permitam o diagnóstico precoce e também adopte mecanismos de resposta rápida; Que assuma **o risco**, em consonância com o relatório WHO/OMS *Anticipating emerging infectious disease epidemics*.

O infecciologista é, e quer continuar a ser, parte na solução. Há que criar barreiras à transmissão e mitigar situações de emergência. Na expressão **"infecciologia mediática"** cabe uma outra vertente: espera-se que o Infecciologista esteja atento aos **desafios** da emergência de novas doenças e à reemergência de antigos fantasmas. Há que estar atento também ao regresso de quem, verdadeiramente, nunca partiu.

Também aqui se pede à Infecciologia que tenha uma visão atenta, permanente e global. A transmissão de um qualquer **novo surto** pode estar apenas à distância de poucas horas entre continentes, numa viagem de avião.

Cabe aqui recordar o surto de Dengue, num passado recente na ilha da Madeira e a progressão geográfica do **mosquito vetor** *Aedes aegiptyi* sublinhando o seu potencial para a disseminação de doenças. Também a monitorização do *Aedes albopictus*, na sua expansão na Península Ibérica, impõe atenção permanente.

A Infecciologia está envolvida nos **Programas de Saúde Prioritários** da DGS. Estou a lembrar a Plataforma para a Prevenção e Gestão das Doenças Transmissíveis que integra em articulação simbiótica as áreas das Hepatites Víricas, Infeção VIH e Tuberculose, para além da Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos.

Não podemos perder tudo o que já ganhámos, como o caminho para a erradicação da Hepatite C ou a militância optimista que o alvo terapêutico do Programa da **UNAIDS 90-90-90** nos aponta – se sustentável – como o fim de uma epidemia.

Apesar dos passos de gigante nos avanços terapêuticos, não é possível descurar o *continuum* de **formação/informação**, que configura o pilar *major* da **prevenção.**

A Infecciologia está no Programa de Prevenção e Controlo de Infeção e de Resistência aos Antimicrobianos (**PPCIRA**). A infeção é transversal nos cuidados de saúde e a infeção ligada à prestação de cuidados de saúde (IACS) cabe, claramente, na competência do Infecciologista. O Infecciologista tem e quer continuar a ter uma intervenção ativa no controlo das **IACS evitáveis**.

Neste âmbito, uma pequena nota sobre a necessidade de transmissão e partilha da informação nas situações de colonização que criam medo; particularmente com microrganismos multirresistentes. Há que assumir o risco, tomar as precauções básicas, mas adequadas, sem excesso nem defeito.

Uma chamada de atenção para a **multirresistência** aos antimicrobianos e aos Programas de Apoio à Prescrição Antibiótica: impõe-se a adequação com rigor na prescrição que evite uma **era pós-antibiótica**; não podemos perder um dos maiores avanços da medicina moderna. A racionalidade na utilização de antibióticos impõe uma visão conjunta e a partilha de conhecimentos e objetivos com outros *players*, nomeadamente no âmbito ambiental, da agro-indústria e saúde animal.

Faz sentido dar relevo ao *Relatório de Primavera* 2017 que apresenta o *"case-study"* sobre padrão de consumo de antibióticos e associação às resistências bacterianas em Portugal, no capítulo dedicado à política do medicamento.

Também o recente Relatório da OCDE *Health at a Glance* 2017 nos lembra o caminho para uma Terceira Idade mais longa e com saúde e onde está bem presente a preocupação com a prescrição de antibióticos.

Quero lembrar as **Redes de Referenciação Hospitalar** (RRH) da Infecciologia e do VIH: afirmar que têm pés para andar e queremos que façam caminho.

O *Plano Nacional de Saúde – Revisão e extensão a 2020* sugere, no eixo "Equidade e Acesso Adequado aos Cuidados de Saúde", "o desenvolvimento de Redes de cuidados não apenas de base geográfica, mas também de hierarquia de competências técnicas", promovendo-se uma **referenciação estruturada** e consistente, entre os cuidados de saúde primários e os cuidados hospitalares (considerando toda a rede de prestação, desde os cuidados de primeira linha aos mais diferenciados), assegurando uma melhor rentabilização da capacidade instalada aos níveis físico, humano e tecnológico.

Sobressai, nas leituras da RRH o desenvolvimento de programas de controlo da qualidade, que garantam a segurança dos doentes, estabelecendo **ciclos de avaliação** à estrutura, ao processo e aos resultados, com ações subsequentes para melhoria dos seus indicadores.

"O processo assistencial no contexto da rede de referenciação de Infecciologia deve ser integrado e guiar-se, sempre que possível, por **protocolos e normas de orientação clínica**, sendo avaliado por **auditorias clínicas**, supervisionado ao longo do tempo e

deve assegurar-se também um ambiente de **notificação de acidentes e incidentes**, visando a melhoria da qualidade da prestação de cuidados".

Pede-se e espera-se do Infecciologista que estude os agentes potencialmente envolvidos numa hipotética **Guerra Biológica**; mas também que se envolva na **inovação** em saúde e nas suas consequências. Neste caso, o rastreio e a prevenção de doenças transmissíveis, prévio à instituição de qualquer **terapêutica biológica**, bem como o seu acompanhamento subsequente. O apoio da Infecciologia é cada vez mais solicitado, em qualquer programa de **transplante** e no tratamento das infeções decorrentes da **imunodepressão.**

Uma nota a propósito do **acesso** às **terapêuticas** que – comprovadamente – trazem consigo maior quantidade e qualidade de vida; e a firme oposição a todos os retrocessos em nome de uma qualquer e ilusória poupança que sai cara no final do percurso. Apelar à indústria farmacêutica – que por imperativo ético e de cidadania – tem que querer continuar a ser parceira.

Uma nota de apelo para a **investigação** que se deseja e precisa contínua, ativa, interessada e intensa.

Cabe à Infecciologia, a construção de pontes com os meios de comunicação, num contributo para a **literacia em saúde.** Não é possível aceitar a angústia e o pânico que a distorção da notícia contém. À prevenção dissuasora pelo medo do desconhecido, contraponho a informação e o conhecimento: a **liberdade da escolha informada**.

A Infecciologia é **confiável;** o cidadão confia na Infecciologia. As associações de doentes confiam na Infecciologia e reconhecem no Infecciologista um parceiro. Ganhar o envolvimento do utente na manutenção da **sua própria saúde**, completa esta equação.

O desenvolvimento da **telemedicina** que encurta distâncias, no âmbito da RRH de Infecciologia é uma vertente do ambulatório a ser potenciada, quer entre hospitais, quer com os Cuidados de Saúde Primários, Cuidados Continuados e, se houver disponibilidade de recursos, ir mais além.

E volto a citar a Rede, que nos diz que "cabe à Infecciologia o envolvimento na **Medicina do Viajante**, nomeadamente, na prestação de cuidados de saúde antes e após as viagens. Neste âmbito, há que lembrar os fluxos migratórios intermitentes especialmente com os Países Africanos de Língua Oficial Portuguesa (PALOP)". Há que estar atento ao **segundo regresso** de África, de uma população maioritariamente jovem, profissionalmente ativa e onde o risco está muito para além das clássicas doenças transmissíveis de importação.

A Infecciologia não é uma especialidade de *clusters.* A Infecciologia saiu do abrigo das paredes do internamento dos hospitais. O ambulatório é, também nesta área, o referencial. A prevenção, o diagnóstico e o tratamento, implicam uma visão global e de colaboração sinérgica. O Infecciologista no século XXI tem que desenvolver a sua atividade numa **perspetiva sistémica**, com um alerta: se não fizermos o nosso trabalho, **outros seguramente, o farão**.

Finalmente lembrar que é também a RRH que afirma "prestação de cuidados de saúde de qualidade, com diferenciação profissional e tecnológica, ajustada à lógica demográfica", o que implica espaço de **formação** adequado ao equilíbrio entre a oferta e a procura de Infecciologistas devidamente treinados. Há que afirmar **o direito e a liberdade do tempo repartido**, com espaço para a profissão, a formação, o lazer, a família e o indivíduo.

Quando nas últimas décadas, a Infecciologia foi confrontada com alterações significativas, mas desafiantes dos padrões da doença, encontrou sem traumas nem sobressaltos, novas formas de prestação de cuidados de saúde que as circunstâncias impunham. Os Infecciologistas sempre souberam encontrar a resposta consistente com todas as vertentes da mudança.

Tem sido, até ao presente, uma evolução atenta, eficiente e tranquila. E é assim que vai continuar a ser.

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Nocardiose: estudo retrospetivo de 10 doentes num Serviço de Doenças Infecciosas

Nocardiosis: Retrospective Review of 10 patients in an Infectious Diseases Department

/ M. Guedes[1] / P. Figueiredo[1] / A. Sarmento[1]

[1]Serviço de Doenças Infecciosas, Hospital São João, Porto, Portugal

Correspondência:
Mariana Guedes
Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto
916633936
mariananpguedes@gmail.com

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Artigo recebido em
27/09/2017

Artigo aceite para publicação em
14/12/2017

/ Resumo

Introdução: A Nocardiose é uma infeção oportunista, cuja incidência parece estar a aumentar. Este trabalho tem como objetivo a caracterização desta patologia num serviço de Doenças Infecciosas.

Materiais e Métodos: Análise descritiva retrospetiva dos casos de Nocardiose internados no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital São João entre 2010 e 2014. Analisámos as varáveis idade, género, estado imunológico, manifestações clínicas, método de diagnóstico e esquema de antimicrobianos utilizado.

Resultados: Incluímos 10 doentes, dos quais 8 eram imunodeprimidos. A corticoterapia foi o fator de risco mais frequente (n=4). Cinco doentes apresentavam doença disseminada. Os órgãos mais frequentemente envolvidos foram pulmão (n=8), sistema nervoso central (SNC) (n=5) e pele (n=3). Em 8 casos foi possível o isolamento da bactéria em exame cultural. Na maioria dos doentes (n=9) o tratamento baseou-se na associação trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX), sendo em 8 casos associado pelo menos um segundo fármaco.

Discussão: À semelhança de outros trabalhos, a incidência de Nocardiose foi superior em indivíduos imunodeprimidos sendo a corticoterapia o principal fator de risco. Nesta amostra verificámos maior incidência de doença disseminada, com atingimento sobretudo pulmonar, SNC e cutâneo. O diagnóstico foi confirmado por exame cultural na maioria dos casos. O tratamento teve por base TMP/SMX.

Palavras-chave: *Nocardia*, imunossupressão, corticoterapia

/ **Abstract**

Introduction: *Nocardiosis is an opportunistic infection with increasing incidence. The aim of this study is to analyze the features of this disease in an Infectious Diseases Department of a Portuguese hospital.*

Material and Methods: *A retrospective, observational, non-controlled study was conducted. All the patients admitted in the Infectious Diseases Department of São João Hospital between 2010 and 2014 were included. The variables age, gender, immunosuppression, symptoms, diagnosis and antibiotic treatment were analyzed.*

Results: *Ten patients were included. Eight patients were immunosuppressed and corticoids were the most frequent risk factor (n=4). Almost half of the patients (n=5) had disseminated disease. The disease was more frequent in the lungs (n=8), brain (n=5) and skin (n=3). In 8 patients the diagnosis was made by cultural exam. In almost all the patients trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) was used (n=9). In 8 patients a second antibiotic was added during induction treatment.*

Discussion: *Similar to other studies, the incidence of Nocardiosis was higher in immunosuppressed patients and corticoids were the main risk factor. In our study the incidence of disseminated disease was higher, involving mainly lungs, brain and skin. The diagnosis was confirmed by cultural exam in the majority of the patients. TMP/SMX was the most frequent antibiotic used.*

Keywords: *Nocardia, immunosuppression, corticoids*

/ Introdução

A Nocardiose é uma infeção provocada por microorganismos do género *Nocardia*, bactéria aeróbia gram positivo que pertence à ordem das *Actinomycetales*, podendo provocar doença localizada ou disseminada.[1-7]

É uma infeção pouco frequente, muitas vezes classificada como doença oportunista, uma vez que ocorre mais frequentemente em indivíduos imunodeprimidos.[4-12]

Os principais fatores de risco descritos para o desenvolvimento de doença por *Nocardia* são: corticoterapia, transplante de órgão sólido ou de medula óssea, quimioterapia, neoplasia, diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crónica, sarcoidose, tuberculose, infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH), doenças do tecido conjuntivo, doença de Graves, síndrome nefrótico, proteinose alveolar, disgamaglobulinemia, alcoolismo e uso de drogas endovenosas.[1,3,4-11,13-15]

A infeção por *Nocardia* é geralmente subaguda ou crónica, com atingimento sobretudo do pulmão, sistema nervoso central (SNC) e pele. [1, 3] A Nocardiose pulmonar manifesta-se sob a forma de nódulos, abcessos ou cavitações pulmonares, mimetizando outras infeções oportunistas. O envolvimento do SNC geralmente é secundário a doença disseminada, apresentando-se sob a forma de abcessos cerebrais. O atingimento cutâneo ocorre frequentemente por inoculação direta do microorganismo com envolvimento de pele e tecidos moles sob a forma de nódulos, abcesso ou micetoma, por vezes com progressão linfática. [1, 2, 5, 8]

O método padrão para o diagnóstico de infeção por *Nocardia* é o isolamento em exame cultural. De modo a aumentar a rentabilidade deste exame microbiológico devem ser colhidas amostras biológicas por biópsia ou broncofibroscopia, se possível, e prolongar a incubação em meio de cultura para 2 semanas, por se tratar de um microorganismo fastidioso. [1, 3, 16] As técnicas de biologia molecular acrescentam acuidade ao diagnóstico etiológico pois têm maior sensibilidade, são mais céleres e permitem identificar a espécie de *Nocardia*.[10]

A incidência de Nocardiose em Portugal é desconhecida, no entanto alguns autores consideram que estará a aumentar, tendo em conta o aumento do número de indivíduos imunodeprimidos.[8,11,15,17]

Este trabalho tem como objetivo caracterizar os casos de Nocardiose internados num Serviço de Doenças Infecciosas de um hospital português.

/ Métodos

Realizámos uma análise retrospetiva dos casos de Nocardiose internados no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de São João entre janeiro de 2010 e dezembro de 2014.

Tendo por base os registos do internamento deste serviço, incluímos todos os doentes que tiveram diagnóstico de Nocardiose à data de alta hospitalar.

Analisámos as variáveis universais, idade e género, e as variáveis específicas - estado imunológico, manifestações clínicas, método de diagnóstico e esquema de antimicrobianos utilizado.

Relativamente ao estado imunológico, considerámos os seguintes fatores de risco: infeção por VIH com contagem de CD_4 < 100 células/mm^3,[3,6] quimioterapia ou corticoterapia (≥ 20mg de prednisolona durante ≥ 1 mês) nos últimos 6 meses,[1,4,5,8,10,14,15] diabetes mellitus[1,5,9,10,13,14] e/ou presença de anticorpos neutralizantes para o fator estimulador das colónias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF).[18]

Categorizámos as manifestações clínicas em doença localizada, quando havia envolvimento apenas de um órgão ou sistema, ou doença disseminada, quando os doentes apresentavam atingimento de dois ou mais órgãos ou sistemas.[6]

Utilizámos três métodos para confirmação do diagnóstico de infeção por *Nocardia*: exame cultural, histológico e identificação por biologia molecular. Em todos os exames culturais positivos, foi realizada confirmação através de identificação por biologia molecular para o género *Nocardia spp*, uma vez que à data de elaboração deste estudo esse era o protocolo do laboratório de Microbiologia Clínica do nosso hospital para todas as culturas com crescimento sugestivo de *Nocardia* (estruturas filamentosas parcialmente ácido-álcool resistentes na coloração de Kinyoun modificado ou crescimento de colónias algodonosas brancas, amarelas ou laranja nos meios de cultura).[1-3,5,10]

Considerámos diagnóstico confirmado por biologia molecular quando as amostras não apresentavam crescimento em exame cultural mas a pesquisa de DNA do género *Nocardia spp* era positiva. No nosso hospital este processo de identificação microbiana não caracteriza quanto à espécie de *Nocardia*.

Assumimos confirmação diagnóstica por identificação histológica quando no exame anatomopatológico eram observadas estruturas compatíveis com *Nocardia* na coloração de Grocott.

Todos os doentes iniciaram terapêutica antimicrobiana empírica, pois à data de elaboração deste estudo no nosso hospital não dispúnhamos de testes de suscetibilidade a antimicrobianos para esta bactéria.

A análise e tratamento estatístico foram realizados no software IBM SPSS Statistic 20.0® e Microsoft Office Excel 2010®.

/ Resultados

Incluímos 10 doentes com diagnóstico de Nocardiose à data de alta do Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital São João. Apresentavam idade compreendida entre 40 e 79 anos (média de 60 anos), correspondendo a 7 indivíduos do género masculino.

Dos doentes incluídos, 8 indivíduos apresentavam causa imunossupressora identificável, sendo o fator de risco mais frequente a corticoterapia prévia (n=4). A segunda causa mais frequente foi diabetes mellitus (n=3), sendo que dois doentes apresentavam sobreposição destes dois fatores de risco. Nesta série três doentes apresentavam infeção por VIH, mas apenas um tinha contagem de CD_4 < 100 células/mm^3. Outras causas menos frequentes de imunossupressão foram quimioterapia (n=1) e presença de anticorpos para GM-GSF (n=1). Nenhum dos doentes estava a realizar profilaxia com TMP/SMX. (Quadro I)

A infeção por *Nocardia* manifestou-se equitativamente sob a forma de doença localizada (n=5) e disseminada (n=5). Todos os doentes com doença disseminada tinham causa imunossupressora identificável e todos apresentavam atingimento pulmonar. Os órgãos mais frequentemente envolvidos foram o pulmão (n=8), sistema nervoso central (n=5) e pele (n=3). Um doente com doença disseminada, além de envolvimento pulmonar, apresentava bacteriemia, atingimento ósseo, urinário e tiroideu. Este doente apresentava um acesso venoso central para administração de quimioterapia na altura do diagnóstico de bacteriemia por *Nocardia spp*. (Quadro I)

Dos 10 casos incluídos, em 8 doentes foi possível identificar a bactéria *Nocardia spp* por exame cultural em pelo menos uma amostra biológica. Nos restantes, o exame cultural foi negativo mas foi possível identificar esta bactéria por exame histológico e/ou biologia molecular (n=2). (Quadro I)

Dos doentes que apresentaram atingimento pulmonar (n=8): 5 casos foram confirmados por exame cultural, 1 caso confirmado por biologia molecular e em 2 casos foi considerado envolvimento pulmonar de presunção em doentes com doença disseminada confirmada por isolamento de *Nocardia spp* em amostras não respiratórias.

O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) foi o segundo mais frequente (n=5), confirmado por exame cultural em 2 doentes (1 dos quais apresentou também confirmação diagnóstica em exame histológico de biópsia cerebral). Nos restantes casos o exame cultural foi negativo, mas foi possível confirmar o diagnóstico por exame histológico (n=1) ou por identificação por biologia molecular (n=1). Em 1 doentes foi assumido envolvimento do SNC de presunção pois apresentava doença disseminada com isolamento de *Nocardia spp* em amostra cutânea.

Todos os doentes com atingimento cutâneo (n=3) apresentaram doença disseminada. Nestes doentes, o diagnóstico foi confirmado por exame cultural (n=2) ou identificação por biologia molecular (n=1).

QUADRO I – CARACTERÍSTICAS DO DOENTES ANALISADOS				
GÉNERO IDADE	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	DIAGNÓSTICO	FATORES DE RISCO	TERAPÊUTICA DE INDUÇÃO
M; 51	Disseminada • Bacteriemia • Pulmonar • Urinário • Ósseo • Tiroideu	Cultura Cultura Cultura Cultura Cultura e Histologia	Quimioterapia Infeção VIH (CD_4 401 células/mm^3)	TMP/SMX Imipenem Amicacina
M; 75	Disseminada • Pulmonar • SNC • Cutâneo	Biologia molecular Histologia Biologia molecular	Anticorpos neutralizantes para GM-CSF	TMP/SMX Imipenem Amicacina Ceftriaxone
M; 45	Disseminada • Pulmonar • SNC • Cutâneo	Presunção Presunção Cultura	Corticoterapia	TMP/SMX Meropenem Amicacina
M; 76	Disseminada • Pulmonar • SNC	Cultura Cultura	Corticoterapia	TMP/SMX Meropenem Ceftriaxone
F; 59	Disseminada • Pulmonar • Cutâneo	Presunção Cultura	Corticoterapia Diabetes mellitus	TMP/SMX Amicacina
M; 50	Localizada - Pulmonar	Cultura	Infeção VIH (CD_4 14 células/mm^3)	TMP/SMX
M; 74	Localizada - Pulmonar	Cultura	Diabetes mellitus	Imipenem Ceftriaxone
M; 52	Localizada - Pulmonar	Cultura	Infeção VIH (CD_4 261 células/mm^3)	TMP/SMX Imipenem
F; 79	Localizada - SNC	Cultura e Histologia	Corticoterapia Diabetes mellitus	TMP/SMX Imipenem Amicacina Ceftriaxone Metronidazol
F; 40	Localizada - SNC	Biologia molecular	Não identificados	TMP/SMX Amoxicilina/ Ácido Clavulânico

Abreviaturas: SNC: Sistema Nervoso Central; VIH: vírus da imunodeficiência humana; TMP/SMX: trimetoprim/sulfametoxazol

No doente com doença disseminada com bacteriemia, envolvimento pulmonar, tiroideu, ósseo e urinário o diagnóstico foi confirmado por exame cultural em todas as amostras analisadas.

Relativamente ao esquema antimicrobiano utilizado, em 9 casos teve por base a utilização da associação trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX). Em um doente não foi possível utilizar este fármaco pois apresentou nefrite intersticial e toxicidade medular no contexto da terapêutica com TMP/SMX, pelo que se utilizou imipenem e ceftriaxone para o esquema de indução e posteriormente amoxicilina/ácido clavulânico e minociclina para o esquema de manutenção.

Durante o esquema de indução, em 8 doentes foi utilizado pelo menos um segundo fármaco em associação ao TMP/SMX, sendo os antimicrobianos mais utilizados carbapenemos (n=6) e amicacina (n=5). Durante o tratamento de manutenção em todos os doentes foi prescrito TMP/SMX (n=9), exceto no doente que desenvolveu efeitos secundários a este fármaco. (Quadro I)
Durante o período de internamento hospitalar não houve nenhuma morte relacionada com a infeção por *Nocardia*, sendo que um doente faleceu por pneumonia nosocomial por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente..

/ Discussão

A caracterização da nossa amostra está de acordo com o descrito na literatura, com a infeção por *Nocardia* mais frequente no género masculino,[1,6-9,11-13,15] podendo os fatores hormonais influenciar a virulência e crescimento desta bactéria.[15] A média de idade foi contudo um pouco superior à descrita em trabalhos prévios.[1,3,6,9,11,15]

Tal como descrito na literatura,[4,6,8-10,15] a maioria dos indivíduos incluídos na nossa amostra apresentaram causa de imunossupresão identificável, sendo a corticoterapia prévia o principal factor de risco.[4,8,11,13-15] Ao contrário de outras séries, a diabetes mellitus foi o segundo fator de risco mais frequente,[9,13,14] o que pode estar relacionado com a alta prevalência desta doença em Portugal.[19] No nosso trabalho não foi avaliada a relação entre o controlo metabólico destes doentes e a incidência de Nocardiose, o que pode eventualmente ser uma área de interesse no futuro.

Na nossa amostra foram incluídos 3 doentes com infeção por VIH, mas apenas um apresentava contagem de células T $CD_4 < 100$ células/mm^3, o que está de acordo com a baixa incidência desta infeção neste grupo de indivíduos.[3,6,8,12,13,15]

Os resultados obtidos em análises prévias relativamente ao benefício da utilização profilática de TMP/SMP são contraditórios, parecendo este efeito protetor estar relacionado com a dose do fármaco.[1,4,5,7,11,12] No nosso trabalho não foi possível analisar o impacto desta terapêutica na infeção por *Nocardia*.

Comparativamente com os dados publicados verificámos uma maior incidência de doença disseminada na nossa amostra, apresentando todos estes doentes fatores de risco para Nocardiose.[4,6,7,9,13-15] Esta alta incidência de doença disseminada pode estar relacionada com o facto de não termos incluído doentes seguidos em ambulatório, geralmente com doença menos grave.

Os órgãos mais frequentemente envolvidos por esta infeção são pulmão, sistema nervoso central e pele, o que é coerente com os achados do nosso estudo.[1,2,5-10,13-17]

Tal como descrito na literatura, o órgão mais frequentemente envolvido na infeção por *Nocardia* foi o pulmão,[1,2,5-10,13-15] o que pode relacionar-se com a hipótese de uma das vias de inoculação ser inalatória.[1-3,10,14,15] A *Nocardia* apresenta tropismo pelas células do SNC,[1,3,20] o que é coerente com o facto de este ser o segundo órgão mais atingido por esta infeção na nossa amostra. No entanto e ao contrário de outros trabalhos, verificámos uma maior incidência de atingimento do SNC, o que pode estar relacionado com a maior incidência de doença disseminada na nossa série.[1,2, 4-6,8,9,13-15]

O envolvimento cutâneo foi o terceiro mais frequente na nossa série, com incidência semelhante a outros estudos.[9,15] Neste trabalho as manifestações cutâneas estiveram sempre associadas a doença disseminada o que pode estar relacionado com o facto de não termos incluídos doentes observados em ambulatório, onde a maioria dos doentes com doença cutânea localizada são orientados.

Tal como observado noutros trabalhos, a bacteriemia por *Nocardia* foi rara [8-11,14,15] e esteve associada à utilização de acesso venoso central, fator de risco descrito previamente para bacteriemia por *Nocardia*.[8,14]

Na maioria dos casos foi possível a confirmação do diagnóstico por exame cultural em pelo menos uma amostra colhida, achados semelhantes a outros estudos.[9,11,15]

O tratamento antimicrobiano empírico teve por base a associação TMP/SMX, tal como recomendado na literatura.[1,3,5,7-9,11-13,15,17] À semelhança de outros casos, na maioria dos doentes da nossa série foi adicionado pelo menos um segundo fármaco ao esquema terapêutico de indução, pois apresentavam doença disseminada ou envolvimento do SNC.[4,5,10,11,13]

Os antimicrobianos mais frequentemente utilizados em associação no nosso trabalho foram carbapenemos e amicacina, pois além de apresentarem um bom perfil de sensibilidade para esta bactéria,[1,4,6,7,9,12,17] têm um efeito sinérgico quando associados ao TMP/SMX.[1,8,21]

Na literatura, a mortalidade da Nocardiose varia entre 20% e 85% e parece ser influenciada pelo grau de imunossupressão, gravidade da doença, atraso no diagnóstico e resistência ao TMP/SMX[4,7-9,15] No entanto, na nossa serie o único óbito não esteve diretamente relacionado com a infeção por *Nocardia*.

A infeção por *Nocardia* parece ser mais frequente e mais grave com atingimento disseminado em indivíduos com causa imunossupressora identificável, não sendo de excluir em indivíduos imunocompetentes. A corticoterapia é sem dúvida um fator de risco importante para a aquisição desta infeção, sendo de ponderar o eventual risco/benefício da utilização de TMP/SMX profilático nestes doentes.

A identificação através de exame cultural, histológico e/ou biologia molecular é possível na maioria dos doentes, cabendo ao clínico a colheita dos produtos microbiológicos adequados com vista ao aumento da rentabilidade das amostras e assim possibilitar o diagnóstico e início de tratamento atempado.

As sulfonamidas continuam a ser a terapêutica de eleição, não sendo de excluir a associação de outros antimicrobianos ao esquema de indução no caso de doença disseminada, envolvimento do SNC ou intolerância às sulfonamidas.

/ Bibliografia

1 Lerner PI. Nocardiosis. Clin Infect Dis. 1996;22:891-905.

2 Beaman BL, Beaman L. *Nocardia* species: host-parasite relationships. Clin Microbiol Rev. 1994;7:213-264.

3 McNeil MM, Brown JM. The medically important aerobic actinomycetes: epidemiology and microbiology. Clin Microbiol Rev. 1994;7:357-417.

4 Peleg AY, Husain S, Qureshi ZA, Silveira FP, Sarumi M, Shutt KA, et al. Risk factors, clinical characteristics and outcome of *Nocardia* infection in organ transplant recipients: a matched case-control study. Clin Infect Dis. 2007;44:1307-1314.

5 Wilson JW. Nocardiosis: updates and clinical overview. Mayo Clin Proc. 2012;87:403-407.

6 Pintado V, Gómez-Mampaso E, Cobo J, Quereda C, Meseguer MA, Fortún J, et al. Nocardial infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. Clin Microbiol Infect. 2003;9:716-720.

7 Roberts SA, Franklin JC, Mikch A, Spelman D. Nocardia infection in heart-lung transplant at Alfred hospital, Melbourne, Australia, 1989-1998. Clin Infect Dis. 2000;31:968-972.

8 Lederman ER, Crum NF. A case series and focused review of nocardiosis: clinical and microbiologic aspects. Medicine (Baltimore). 2004;83:300-313.

9 Mootsikapun P, Intarapoka B, Liawnoraset W. Nocardiosis in Srinagarind hospital, Thailand: review of 70 cases from 1996-2001. Int J Infect Dis. 2005;9:154-158.

10 Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ. Clinical and laboratory features of the *Nocardia spp.* based on current molecular taxonomy. Clin Microbiol Rev. 2006;19:259-282.

11 Chouciño C, Goodman SA, Greer JP, Stein RS, Wolff SN, Dummer JS. Nocardial infections in bone marrow recipients. Clin Infect Dis. 1996;23:1012–1019.

12 McNeil MM, Brown JM, Hutwagner LC, Schiff TA. Evaluation of therapy for *Nocardia asteroides* complex infecton: CDN/NCID report. Infect Dis Clin Pract. 1995;4:287-292.

13 Muñoz J, Mirelis B, Aragón LM, Gutiérrez N, Sánchez F, Español M, et al. Clinical and microbiological features of nocardiosis 1997-2003. J Med Microbiol. 2007;56:545-550.

14 Torres HA, Reddy BT, Raad II, Tarrand J, Bodey GP, Hanna HA, et al. Nocardiosis in cancer patients. Medicine (Baltimore). 2002;81:388-397.

15 Kontoyiannis DP, Ruoff K, Hooper DC. *Nocardia* bacteremia: report of 4 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore). 1998;77:255-267.

16 Conville PS, Witebsky FG. *Nocardia, Rhodococcus, Gordonia, Actinomadura, Treptomyces* and other aerobic actinomycetes. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW, editors. Manual of Clinical Microbiology, 10th edition. Washington DC: ASM Press; 2011. p.443-471.

17 Gombert ME, Aulicino TM, Bouchet L, Silverman GE, Sheinbaum WM. Therapy of experimental cerebral nocardiosis with imipenem, amikacin, trimethoprim-sulfamethoxazole and minocycline. Antimicrob Agents Chemother. 1986;30:270-273.

18 Rosen LB, Pereira NR, Figueiredo C, Fiske LC, Ressner RA, Hong JC, et al. Nocardia-induced granulocyte macrophage colony-stimulating factor is neutralized by autoantibodies in disseminated/extrapulmonary nocardiosis. Clin Infect Dis. 2015;60:1017–1025.

19 Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: factos e números – o ano de 2014 – relatório anual do observatório nacional da diabetes. Lisboa: Letra Solúvel - Publicidade e Marketing, Lda; 2015.

20 Ogata SA, Beaman BL. Adherence of *Nocardia asteroides* within the murine brain. Infect Immun. 1992;60:1800-1805.

21 Gombert ME, Aulicino TM. Synergism of imipenem and amikacin in combination with other antibiotics against *Nocardia asteroides*. Antimicrob Agents Chemother. 1983;24:810-811.

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Acidentes de Trabalho com Risco Biológico em Profissionais de Saúde e o seu Impacto Económico num Hospital Central de Portugal

Economic Burden of Work accidents with Bloodborne Pathogens in Healthcare Workers in a Central Hospital of Portugal

/ V. Pinheiro[1] / C. Pestana[1] / P. Ferraz[1] / A. Afonso[1] / C. Belo[1] / I. Antunes[1]

[1]Occupational Health Department. Coimbra Hospital and University Centre (CHUC), Coimbra. Portugal.

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Correspondência:
Vítor César Arantes Pinheiro
Occupational Health Department, Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.
Rua José Pinto Loureiro nº49 R/CEsq
3000-235 Coimbra
Contact: +351 913416119
E-mail: Vitorpinheiro125@gmail.com

Artigo recebido em
16/11/2017
Artigo aceite para publicação em
20/12/2017

/ Resumo

Introdução: Os acidentes de trabalho com exposição a agente biológico representam não só um elevado risco de transmissão de infeções transmissíveis para os profissionais de saúde (PS), como também um elevado impacto socioeconómico para as instituições e para a sociedade.

Métodos: Estudo retrospetivo dos acidentes de trabalho com exposição a agentes biológicos, reportados ao Serviço Saúde Ocupacional do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra em 2016.

Resultados: Foram reportados 171 acidentes de trabalho (2,23/100/ano), mais prevalentes em enfermeiros (48,54%), género feminino (78,9%) e serviços cirúrgicos. A "exposição a objetos cortantes" (91,23%) foi a principal causa e as mãos a região corporal mais afetada (89,47%). O estado serológico da fonte era desconhecido em 27,49% dos casos. Dez Profissionais de Saúde realizaram profilaxia pós-exposição (PEP).

O custo total, devido aos custos com o serviço de urgência (10310,44 euros), consultas (7409,00 euros) testes laboratoriais (1462,63 euros), e PEP (7378,00), foi de 26560,07 euros, com média de 155,32 euros por episódio.

Conclusão: Verificou-se uma baixa incidência de acidentes com exposição ocupacional a agente biológico, gerando contudo custos elevados. A observação inicial no Serviço de Saúde Ocupacional diminuiu os custos. Também a investigação epidemiológica, em casos de fonte desconhecida, permitiu que menos PS instituíssem PEP, com grande impacto nos custos totais.

Palavras-chave: Acidentes de Trabalho; Risco Biológico; Profissionais de Saúde; Custo Económico

/ Abstract

Introduction: *Healthcare workers (HCW) are at risk of infection with bloodborne pathogens from work accidents with exposure to biological agents. The management of this occupational exposure has an important economic impact.*

Methods: *Retrospective study of work accidents with exposure to biological agents reported to the Occupational Medicine Department of the Coimbra University Hospital, during the year of 2016.*

Results: *In 2016, 171 occupational exposures to biological agents were reported to the Department of Occupational Medicine (2.23/100/year). They were more frequent in women (78.9%), nurses (48.54%), and surgical departments. Exposition to sharp objects (91.23%) was the main cause. Moreover, hands were the body part most affected (89.47%). The source patient serology was unknown in 27.49% of the cases. Finally, ten HCW had been prescribed with post-exposure prophylaxis (PEP). Regarding financial costs, the global cost was due to emergency service (10310.44 euros), clinical appointments (7409.00 euros), laboratory testing (1462.32 euros) and PEP (7378.00), with a total of 26560.07 euros, resulting in an average of 155.32 euros for each work accident.*

Conclusion: *We observed a low incidence of work accidents, despite they represented a high economic burden. First observation in our department highly decreased the costs. Moreover, epidemiologic study in the cases of unknown source, reduced the cases of PEP institution, with high impact on the final cost of the work accidents.*

Keywords: *Work accidents; Biological Risk; Healthcare Workers; Economic Burden*

/ Introduction

Physicians, nurses and other healthcare workers (HCW) are at risk of infection with bloodborne pathogens, in consequence of occupational exposure to biological agents.[1,2] They can be potentially exposed by two ways: the first one consists in a percutaneous lesion in which an HCW is injured by a sharp object; the second is mediated by contact of a mucous membrane or non-intact skin with blood, tissue, or other potentially infectious body fluids.[3] Risk factors are lack of training, instrument and risk procedure, fatigue and stress.[4] A recent review reported incidence rates of sharps injuries ranging from 1.4 to 9.5 per 100 HCWs, resulting in a weighted mean of 3.7/100 HCWs per year.[1] Importantly, there is a high number of injuries that are not reported.[4] The most common reasons for underreporting are the belief that the exposure has a low risk of infection, lack of knowledge of reporting systems and the assumption that it is difficult to notify.[4] Nevertheless, work accidents with biological risk can represent a huge emotional distress and a high economic burden for the institutions and/or insurance companies and governments.[1,5–8]

Many strategies have been developed to reduce the incidence of sharps injuries, such as: identifying the risk of blood exposure, the implementation of policies to minimize the risk, education and training of HCW to achieve a safe workplace, the enhancing of the reporting system, the use of double-gloving and of safety-engineered sharps devices.[4] In many countries, these policies have reduced the incidence of sharps injuries as well as the economic burden.[4,9] Prevention is the key factor to avoid disease transmission and the economic burden of work accidents with biological risks.[2]

However, in Portugal there is a lack of studies about the incidence and economic consequences of occupational exposure to biologic agents in HCW.[10]

/ Objective

The primary outcome of our work is to assess the incidence and characterization of occupational exposure to biological agents. The secondary outcome is to assess the direct economic costs of work accidents with biological risks in HCW.

/ Material and Methods

A retrospective study based on work accidents with exposure to biological agents reported to the Occupational Health Department of the Coimbra Hospital and University Centre, during the year of 2016. We used the anonymous questionnaires from Government Health Department – "Inquérito aos Acidentes de Trabalho em Serviço e Doenças Profissionais" (annex 1) applied to the HCW at the moment they reported their work accidents. Items concerning the management of the costs of these accidents were listed: emergency service, follow-up appointments, laboratory testing, and PEP. The costs were requested to the "Glintt – Global Intelligent Technologies S.A.", the company responsible for the management of this issue in our institution.

The follow-up appointments were performed according to the Portuguese Occupational Health Society recommendations[11], i.e., if the sample was negative for all bloodborne pathogen we assess the HCW for the first time and we check again six months later; if it was unknown, positive to HCV or HBV we evaluate at the beginning (0 months), and after three and six months, we also performed hepatic analysis (aminotransferases) at six weeks and an additional transaminases evaluation at three months in the case of HCV positive sample; when the source is HIV positive, HCW is usually observed in infectious diseases appointment (usually four times) in case of doing PEP, otherwise we evaluated the HCW at 0, 1, 3 and 6 months.[11]

/ Results

From a total of 452 work accidents reported to the Occupational Health Department of the Coimbra Hospital and University Centre during the year of 2016, we found 171 accidents with exposure to biological agents. Mean age of the affected HCW was 41.36±10.81 years old, being most of them females (n=135 – 78.9%). Nurses were most affected (n=83; 48.54%), followed by physicians (n=43; 25.15%) and operational assistants (n=41; 23.98%) (second and third, respectively), and finally the less affected were the technical assistants (n=4; 2.34%) (Table 1). When we consider these results compared to the total of HCW, we found also higher frequency in females (2.40% vs 1.76% in males) and nurses (2.97% vs 2.50% in doctors; 2.52% in operational assistants; and 0.56% in technical assistants) (Table 1). The most affected departments were: internal medicine (n=19), central operating theatre (n=15), intensive care unit (n=14), general surgery (n=12), orthopaedics (n=11) and emergency service (n=9) (Table 2).

The main cause for the work accidents was the "exposition to sharp objects" (n=167, 97.66%), followed by cutaneous-mucosal contact with blood or other body fluids contaminated with blood (n=4, 2.34). Hands were the most injured body part in 153 cases (89.47%), followed by eyes (n=11, 6.43%), trunk (n=3, 1.75%), and finally head and legs both with two cases (1.17%). Concerning the source of the work accident, most of them were known and negative for infective pathogens (n=108, 63.16%), 47 cases (27.49%) were unknown, while seven cases (4.09%) were positive for hepatitis C virus (HCV), five cases (2.92%) were positive for HIV, and four (2.34%) were positive for hepatitis B virus (HBV). A representative amount of HCW was not using gloves at the moment of the accident ocurred (n=20, 11.7%).

Regarding HCW and their immune status for Hepatitis B, 137 cases (80.12%) had documented immunity at the moment of the accident, all the others were immediately vaccinated and/or did the *Hepatitis B Immune Globulin* (HBIG), according to the work accident assessment. Furthermore, ten HCW have done PEP to human immunodeficiency virus. Fortunately, we had no evidence of disease transmission six months after the work accident.

As already described,[12] the work accidents have a high economic impact. Herein, we calculated the direct costs of this occupational exposure, which includes the emergency service costs, the appointments in the occupational health department and/or infectious diseases department, laboratory testing and PEP (usually 400mg raltegravir, 2 i.d., and 245mg tenofovir disoproxil plus 200mg emtricitabine, i.d., 4 weeks long). We showed that the cost of these work accidents was high, with a total of 26560.07 euros, corresponding to an average of 155.32 euros per work accident. The most expensive were the 92 episodes of emergency service, with a total cost of 10310.44 euros (112.07€ x 92).

TABLE 1 - MOST AFFECTED HCW BY WORK ACCIDENTS, AND ITS RATE BY PROFESSIONAL CATEGORY

PROFESSION	N	RATE OF WORK ACCIDENTS BY PROFESSION
Nurses	83	2.97%
Doctors	43	2.50%
Operational assistants	41	2.52%
Technical assistants	4	0.56%
Total	171	

TABLE 2 - NUMBER OF WORK ACCIDENTS BY SERVICE	
DEPARTMENT	N
Internal Medicine	19
Central Operating Theatre	15
Intensive Care Unit	14
General Surgery	13
Orthopaedics	11
Emergency service	9
Imagology	7
Plastic Surgery	6
Anaesthesiology	6
Obstetrics	6
Vascular Surgery	4
Ophthalmology	4
Haematology	4
Pneumology	4
Gastroenterology	4
Cardiology	4
Hepatic Transplants	3
Dermatology	3
Oncology	3
Otorhinolaryngology	3
Cardio-thoracic Surgery	3
Neurology	3
Psychiatry	3
Nuclear Medicine	2
Renal Transplants	2
Maxilla-facial Surgery	2
Endocrinology	2
Pathologic Anatomy	2
Neurosurgery	2
Clinical Pathology	2
Gynaecology	2
Dialysis	1
Infectious diseases	1
Stomatology	1
Sterilization	1
Total	**171**

Moreover, we had 204 appointments in occupational medicine department (6324 euros = 31€ x 204) and 35 in infectious deseases department (1085 euros = 31€ x 35), both representing a total cost of 7409 euros. PEP has a financial cost of 7378 euros, and was due to ten cases solely (737.80 euros per case of PEP), which represents a high burden in each case that needs prophylaxis. Laboratory testing with 1462.63 euros was the less expensive item, but in this case, we observed some variability due to the need to have virology and/or hepatic analysis (transaminases) altogether with other different follow-up analysis in some specific cases (Table 3).

TABLE 3. DIRECT COSTS OF THE WORK ACCIDENTS WITH BIOLOGICAL RISK		
	EPISODES	COST
Emergency service	92	10310.44
Occupational medicine appointments	204	6324.00
Infectious diseases appointments	35	1085.00
Laboratory testing	Ø	1462.63
Post-exposure prophylaxis	10	7378.00
TOTAL		**26560.07**

Ø non-applicable, as there were several different laboratory testings and the prices also differ.

/ Discussion

Sharps injuries and the related risk of infections such as HBV, HCV, and HIV, still represent one of the major occupational health risks for HCW.[13] In our institution, the source of injury and the exposed HCW are assessed according to an optimized protocol, in accordance with the Centre for Diseases Control and Prevention guidelines[14] and also according to the Portuguese Occupational Health Society recommendations.[11] At the study date, we followed the recommendations that were in force, later revised in 2017.

The 171 work accidents that were reported, represents 2.23/100 HCW per year, which is below the expectations,[1] probably due to the underreporting of the work accidents.[15] This fact, emphasizes the need to improve our reporting system in order to minimize the lack of communication of work accidents, and therefore avoiding possible consequences going undetected. Females and nurses were the most affected, which is in accordance with previous studies.[1,16] Nurses were the most representative health professional category in our institution (36.43%) composed mainly by females (78.18%), and they frequently do several blood samplings, intravenous drugs preparation and administration, wound care and glycemia

measurements, which may justify the higher number of work accidents in this workers class. The surgical departments, or the ones with more surgical/invasive procedures, were the most affected as these proceedings have a higher risk of work accident with biological risk. However, we cannot find out the total number of this kind of risk procedures in each department. "Exposition to sharp objects" was the main cause of the work accidents, mainly caused by needlestick injuries and also scalpel and other surgical instruments, which are used very frequently in surgical procedures.[2] Thus, it is expected that the hands were the most affected part of the body in most of the times (89.47%). We found that 20 HCW (11.7%) were not using gloves at the moment of the accident. This number may be due to procedures that do not necessarily require glove using. Also, this number is low when compared with the only study performed in Portugal (41.5%).[10] Nevertheless, as the correct use of gloves is one of the most important preventive strategy, it emphasizes the need to do awareness campaigns for the use of gloves during all interventional procedures. Moreover, needle protective devices can also have a role in preventing these type of injuries.[17] However, previous studies failed to demonstrating a clear beneficial effect.[18,19] It should be considered particularly in high-risk areas, after training, education, evaluation, and cost-benefit analysis.[13] In the operating room, there is moderate-quality evidence that double gloving compared to single gloving during surgery reduces perforations and blood stains on the skin, indicating a decrease in percutaneous exposure incidents.[20] According to the same authors, there is low-quality evidence that triple gloving and the use of special gloves can further reduce the risk of glove perforations compared to double gloving with normal material gloves.[20] The same review also noticed that there were no indications that using more layers of gloves decreased the sensitivity of the fingers.[20] Further studies are needed to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of special material gloves and triple gloves, as well as the use of gloves in other occupational groups.

Follow-up and treatment of sharps injuries and their consequences represent a significant cost impact.[21] Direct costs vary greatly, as the possibilities regarding the epidemiologic context and/or infectivity of the source, susceptibility of the HCW, and the tests needed for post-exposure evaluation may differ. The necessity of PEP in an exposed HCW can considerably rise up the financial costs,[22] as we observed in this study.

After assessing the epidemiologic context, the need of PEP is discussed between the occupational physician, infectious diseases physician and the HCW. PEP was prescribed to ten HCW, explained by the five positive cases of the source and by the unknown sources in 47 cases. Therefore, the number of HCW doing PEP could be surprisingly higher as there were many cases of unknown source. Herein, in case of unknown source, our department, if possible, evaluates all the patients that are present in the room at the moment of the accident about their epidemiologic context, namely intravenous drugs abuse, non-protected sex history with new partner, blood transfusions and originating from an endemic area to HIV, HCV and HBV. Thus, we excluded the necessity of doing PEP in several cases, which had a huge impact on the final cost of these work accidents.

In the specific case of HBV, HCW should all be vaccinated, and the response should also be appropriately documented and readily available in case of injury. It is the responsibility of the Occupational Health Departments to check the immunity status of the HCW regarding HBV with an Anti-HBs title above 10mUI/ml. We observed 22 (12.87%) HCW without immunity for Hepatits B. Notwithstanding these results are much lower than the data published in Portugal (>50% of HCW without immunity for Hep B).[10] This could be partially explained by the high number of HCW that are vaccinated in the admission and periodic exams. We also observed 12 (7.02%) with unknown immunity for Hepatitis B. In fact, our service is very recent and is in charge of a high number of workers, which can lead to some delay in checking immunity status. Nevertheless, an effort needs to be done to identify those HCW, vaccinate and document their immunity status. Importantly, treating the long-term complications of needlestick injuries, such as HIV and hepatitis B and C infections, can be very expensive to manage.[22] Moreover, we had not any case of confirmed transmission. We don't have any Portuguese study to compare our results, but some international works reported an average cost of needlestick injuries of 631.61 euros (range 168.26- 1.429.78 euros), which means that we have lower average cost than other countries.[12,23]

Even though the value we got seems high, as we explained before, it is under the expected for this amount of work accidents, as protocols are often not followed strictly. In fact, we found that HCW frequently misses follow-up appointments, sometimes there is overlap between follow-up appointments and periodic exams, as well as a low perception of the risk or a high fear of disease transmission, could all lead to several shortcomings to the protocol, leading to high misrepresentation of the total costs. Considering that work-accidents management could normally lead at least to two or three appointments, according to recommendations that were in force, we estimate the costs as if the protocols were completely fulfilled. Therefore, we estimate that we could have 240 more appointments (the difference between the number of total appointments observed, and the total of the expected according to the assessment of the work-accidents) in our department, which mean that the final costs could be 7440 euros higher than it was. Furthermore if we take into account the laboratory testing we could have an increase in costs of at least 2162,4 euros (considering the mean value of our requests), which means that the total cost could be as high as 36161.47 euros, corresponding to a mean of 211.48 euros per work accident. Of note, emergency room service has a fixed cost (112.07 euros), which is higher than the cost of the appointment in the occupational medicine department (31 euros). Thus, the total cost could be lower if HCW were seen primarily in our department.

Therefore, promoting work accidents notification in our department (when in work schedule), is one of the strategies that is currently in development.

Indirect costs were not calculated, as they are very difficult to calculate, and sometimes not quantifiable.[21] Nevertheless, it can range from very different values, mostly higher than the direct costs.[12,23–25] The indirect costs are relatively consistent between studies, and they mostly refer to lost productivity, which is usually calculated in minutes spent in baseline and follow-up visits by the exposed HCP and more rarely on days of staff absence.[12] Furthermore, none of the work accidents resulted in absenteeism as most of the accidents had small physical body impact.

/ Conclusion

We report a low incidence of work accidents when compared to other authors. Nevertheless, we observed a high cost of such accidents. Nurses and females were the personnel most affected, even when compared to the total number of HCW, explained by the higher ratio of female nurses and its high frequency of blood sampling procedures. First observation in our department highly decreased the costs of these work accidents. Also, our intervention in the case of unknown source, due to the epidemiologic study, allowed less cases of PEP institution, which have a high impact on the final cost of the work accidents.

/ Bibiography

1 Elseviers MM, Arias-Guillén M, Gorke A, Arens H-J. Sharps injuries amongst healthcare workers: review of incidence, transmissions and costs. *J Ren Care*. 2014;40(3):150-156.

2. Coppola N, De Pascalis S, Onorato L, Calò F, Sagnelli C, Sagnelli E. Hepatitis B virus and hepatitis C virus infection in healthcare workers. *World J Hepatol*. 2016;8(5):273-281.

3 Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/niosh/stopsticks/bloodborne.html#HCV.

4 Gopar-Nieto R, Juárez-Pérez CA, Cabello-López A, Haro-García LC, Aguilar-Madrid G. [Overview of sharps injuries among health-care workers]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 53(3):356-361.

5 Solano VM, Hernández MJ, Montes FJ, Arribas JL. [Update of the cost of needlestick injuries in hospital healthcare personnel]. *Gac Sanit*. 19(1):29-35.

6 6 Glenngård AH, Persson U. Costs associated with sharps injuries in the Swedish health care setting and potential cost savings from needle-stick prevention devices with needle and syringe. *Scand J Infect Dis*. 2009;41(4):296-302.

7 O'Malley EM, Scott RD, Gayle J, et al. Costs of management of occupational exposures to blood and body fluids. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(7):774-782.

8 Lee JM, Botteman MF, Xanthakos N, Nicklasson L. Needlestick injuries in the United States. Epidemiologic, economic, and quality of life issues. *AAOHN J*. 2005;53(3):117-133.

9 Armadans Gil L, Fernández Cano MI, Albero Andrés I, et al. [Safety-engineered devices to prevent percutaneous injuries: cost-effectiveness analysis on prevention of high-risk exposure]. *Gac Sanit*. 20(5):374-381.

10 Martins MD da S. Epidemiologia Dos Acidentes De Trabalho Em Instituições Públicas De Saúde - Fatores Associados E Repercussões. *Inst Ciências Biomédicas Abel Salazar*. 2014:233.

11 Leite ES, Galaio LM. Acidentes de Trabalho Com Exposição a Sangue e a Outros Fluídos Orgânicos. 2017.

12 Mannocci A, De Carli G, Di Bari V, et al. How Much do Needlestick Injuries Cost? A Systematic Review of the Economic Evaluations of Needlestick and Sharps Injuries Among Healthcare Personnel. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(6):635-646.

13 Trim JC, Elliott TSJ. A review of sharps injuries and preventative strategies. *J Hosp Infect*. 2003;53(4):237-242.

14 CDC(2001). Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and. In: ; 2001:1-52.

15 Benítez Rodríguez E, Ruiz Moruno AJ, Córdoba Doña JA, Escolar Pujolar A, López Fernández FJ. Underreporting of percutaneous exposure accidents in a teaching hospital in Spain. *Clin Perform Qual Health Care*. 7(2):88-91.

16 Shiferaw Y, Abebe T, Mihret A. Sharps injuries and exposure to blood and bloodstained body fluids involving medical waste handlers. *Waste Manag Res*. 2012;30(12):1299-1305.

17 Hanmore E, Maclaine G, Garin F, Alonso A, Leroy N, Ruff L. Economic benefits of safety-engineered sharp devices in Belgium - a budget impact model. *BMC Health Serv Res*. 2013;13(1):489.

18 Lavoie M-C, Verbeek JH, Pahwa M. Devices for preventing percutaneous exposure injuries caused by needles in healthcare personnel. Lavoie M-C, ed. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;(3):CD009740.

19 Phillips EK, Conaway M, Parker G, Perry J, Jagger J. Issues in understanding the impact of the Needlestick Safety and Prevention Act on hospital sharps injuries. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(9):935-939.

20 Mischke C, Verbeek JH, Saarto A, Lavoie M-C, Pahwa M, Ijaz S. Gloves, extra gloves or special types of gloves for preventing percutaneous exposure injuries in healthcare personnel. Verbeek JH, ed. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;(3):CD009573.

21 Oh HS, Yoon Chang SW, Choi JS, Park ES, Jin HY. Costs of postexposure management of occupational sharps injuries in health care workers in the Republic of Korea. *Am J Infect Control*. 2013;41(1):61-65.

22 Leigh JP, Gillen M, Franks P, et al. Costs of needlestick injuries and subsequent hepatitis and HIV infection. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(9):2093-2105.

23 Cooke CE, Stephens JM. Clinical, economic, and humanistic burden of needlestick injuries in healthcare workers. *Med Devices Evid Res*. 2017;Volume 10:225-235.

24 Jallon R, Imbeau D, de Marcellis-Warin N. A process mapping model for calculating indirect costs of workplace accidents. *J Safety Res*. 2011;42(5):333-344.

25 Jallon R, Imbeau D, de Marcellis-Warin N. Development of an indirect-cost calculation model suitable for workplace use. *J Safety Res*. 2011;42(3):149-164.

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Bactérias anaeróbias com relevância clínica.

Entidades infecciosas associadas, manifestações clínicas e considerações terapêuticas

Anaerobic bacteria with clinical relevance.

Related disease entities, typical presentations and therapeutic considerations

/ João Alves[1] / Susana Peres[1,2]
/ Elsa Gonçalves[2,3,4] / Kamal Mansinho[1,5]

[1]Serviço de Infecciologia e Medicina Tropical, Hospital de Egas Moniz, CHLO, Lisboa, Portugal;

[2]Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, Portugal – Assistente Convidada;

[3]Serviço de Patologia Clínica, Laboratório de Microbiologia Clínica e Biologia Molecular, Hospital de Egas Moniz, CHLO, Lisboa, Portugal;

[4]Grupo de Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeção e das Resistências aos Antimicrobianos, CHLO, Lisboa, Portugal;

[5]Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Lisboa, Portugal – Professor Auxiliar convidado

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Correspondência:
João Pedro Vaz Nunes Alves
Rua Mariana de Lencastre, nº17, 1º esquerdo,
1495-096 Algés – Oeiras.
joaovazalves@hotmail.com
+351 914360229

Artigo recebido em
26/06/2017

Artigo aceite para publicação em
13/12/2017

/ Resumo

As bactérias anaeróbias compreendem 99% da microbiota humana, embora, pela sua natureza fastidiosa ou por inadequação metodológica, encerrem uma relevância clínica subvalorizada enquanto fonte etiopatogénica de infeções com ponto de partida em superfícies colonizadas.

A suspeição clínica é a pedra basilar do diagnóstico etiológico, fundamental para se agir em conformidade técnica com o isolamento de um anaeróbio estrito. Determinadas particularidades clínicas apoiam a etiologia anaeróbia, bem como achados imagiológicos e microbiológicos, dados epidemiológicos e condições locais/sistémicas predisponentes à proliferação de anaeróbios.

Um abcesso de evolução subaguda ou uma sépsis fulminante são apresentações possíveis de infeções por anaeróbios, em extremos opostos de gravidade. Metastização de doença periodontal; infeções necrotizantes de pele e tecidos moles; empiemas e abcessos pulmonares; infeções intra-abdominais e ginecológicas são entidades classicamente envolvendo anaeróbios participantes da microbiota humana, seguidamente abordadas na presente revisão.

Taxas crescentes de resistência antimicrobiana alargam-se a este grupo de bactérias, com destaque preocupante para a emergência de *Bacteroides* do grupo-*fragilis* multirresistentes. A efetividade antibiótica a longo prazo contra anaeróbios implica, pois, uma identificação microbiológica mais frequente destes agentes, com vista ao acompanhamento de perfis de suscetibilidade e à aplicação de regimes de antibioterapia empírica tendencialmente apropriados.

Palavras-chave: Anaeróbios; microbiota humana; infeção por anaeróbios

/ Abstract

Despite comprising up to 99% of human microbiota, anaerobic bacteria are given an undervalued clinical relevance as an etiopathogenic source of infections originating from colonized surfaces, for which its fastidious nature and inadequate methodological procedures may contribute.

Clinical suspicion is the cornerstone of this etiological diagnosis, allowing clinicians to act appropriately towards a laboratorial growth of a strict anaerobe. Certain clinical features support an anaerobic etiology, including physical, imaging and microbiological findings, epidemiological data and some local/systemic medical conditions predisposing to anaerobes' proliferation.

Protean manifestations ranging from a subacute abscess to a fulminating sepsis are possible presentations of anaerobic infections. Metastatic periodontal infections; skin and soft tissues necrotizing infections; empyema and lung abscesses; intra-abdominal and gynecologic infections are all clinical entities with a probable anaerobic involvement, which will be approached in the following article.

Increasing rates of antimicrobial resistance has affected this group of bacteria, mainly featured for the worrying emergence of multiresistant strains of Bacteroides fragilis *group. The long-term antibiotic effectiveness against anaerobes, therefore implies a more frequent microbiological isolation of these agents, aiming to monitor susceptibility profiles and ultimately targeting a better appropriateness of anti-anaerobic empirical antibiotic regimens.*

Key-words: *Anaerobes; microbiota; anaerobic infection*

/ Introdução

As bactérias anaeróbias apresentam inegável importância quantitativa, uma vez que constituem 99% da microbiota humana. No entanto, a sua relevância clínica tem sido subvalorizada enquanto fonte etiopatogénica de infeções polimicrobianas contíguas ou com ponto de partida em superfícies anatómicas colonizadas[1]. O seu potencial de virulência é variável entre os diversos géneros, sendo de destacar, como os mais frequentemente associados a morbimortalidade infecciosa, os bacilos Gram negativo *(Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp. e *Porphyromonas* spp.*)* e alguns cocos e bacilos Gram positivo *(Peptostreptococcus* spp., *Finegoldia* spp., *Actinomyces* spp. e *Clostridium* spp.*)*. A tabela 1 sumariza a classificação microbiológica e taxonómica geral de alguns anaeróbios clinicamente relevantes, conforme previamente revisto[2]. Abcessos de evolução subaguda, sépsis fulminante ou choque tóxico são apresentações clássicas das infeções por anaeróbios, de gravidade muito distinta. O conhecimento da flora anaeróbia prevalente em cada local anatómico, propriedades fisiopatológicas particulares, manifestações clínicas clássicas e perfis de suscetibilidade antimicrobiana garantem uma abordagem diagnóstica e terapêutica ajustada e eficaz, numa área frequentemente negligenciada da patologia infecciosa comunitária e nosocomial[3].

/ Pistas clínicas para o diagnóstico

A tabela 2 resume alguns indícios clínicos da presença de, pelo menos, uma flora bacteriana mista, incluindo anaeróbios estritos, que devem orientar o diagnóstico microbiológico no sentido de identificação de um provável anaeróbio patogénico[4]. As infeções em contiguidade com uma superfície corporal com elevada carga de microbiota (pele, cavidade oral, trato digestivo, respiratório alto ou genitourinário...) devem sempre levantar a suspeita de infeção polimicrobiana com envolvimento de bactérias anaeróbias.

As particularidades clínicas a seguir enumeradas apoiam a etiologia anaeróbia: infeção necrotizante ou gangrenosa; crepitação à palpação; odor pútrido; presença de abcesso; presença de grânulos de enxofre macroscópicos; tromboflebite séptica originada em cateter vascular; entre outros. A ausência de crescimento cultural em meios oxigenados, apesar de um exame direto francamente positivo, demonstra a natureza fastidiosa destes agentes.

TABELA 1 – CLASSIFICAÇÃO MICROBIOLÓGICA E TAXONÓMICA GERAL DE ALGUMAS BACTÉRIAS ANAERÓBIAS CLINICAMENTE RELEVANTES			
EXAME DIRETO	**MORFOLOGIA**	**ESPÉCIE**	**FILO**
Gram negativo	Bacilos	*Bacteroides* grupo *fragilis* *Bacteroides* grupo não-*fragilis*	Bacteroidetes
		Porphyromonas gengivalis *Porphyromonas asaccharolytica*	
		Prevotella intermedia *Prevotella melaninogenica* *Prevotella oralis* *Prevotella bivia* *Prevotella disiens*	
	Fusiformes	*Fusobacterium nucleatum* *Fusobacterium necrophorum* *Fusobacterium mortiferum*	Fusobacter
	Cocos	*Veilonella* spp.	Firmicutes
Gram positivo	Bacilos Não esporulados	*Lactobacillus* spp.	Firmicutes
		Bifidobacterium spp.	
		Eubacterium spp.	
		Actinomyces israelii *Actinomyces gerencseriae* *Actinomyces meyeri*	Actinobacteria
		Propionibacterium acnes	
	Bacilos Esporulados	*Clostridium perfingens* *Clostridium novy* *Clostridium histolyticum* *Clostridium septicum* *Clostridium difficile* *Clostridium botulinum* *Clostridium tetani*	Firmicutes
	Cocos	*Peptostreptococcus anaerobius* *Finegoldia magna* *Parvimonas micra* *Peptoniphilus harei* *Anaerococcus* spp.	Firmicutes

Várias condições médico-cirúrgicas, localizadas ou sistémicas, que alterem o potencial de oxigenação dos tecidos (tabela 3), favorecem o desenvolvimento de um foco infeccioso com multiplicação de anaeróbios estritos ou agentes microaerofílicos. Por outro lado, alguns antibióticos (aminoglicosídeos, trimetropim-sulfametoxazol e algumas quinolonas) são intrinsecamente ineficazes contra determinados géneros de anaeróbios patogénicos, pelo que a sua utilização recente pode selecionar uma proliferação oportunista dos mesmos.

/ Principais entidades clínicas

Os estudos de prevalência revelam uma elevada percentagem de isolamento de anaeróbios em entidades clínicas em relação anatómica com a flora microbiana endógena ou exógena (neste último caso, por inoculação direta, por exemplo, após mordedura humana ou animal). Um processo patológico de localização mais profunda, associa-se habitualmente a disseminação a partir de outro foco de infeção/colonização subjacente[5], tendo, caracteristicamente, uma evolução mais indolente e/ou natureza crónica, sendo disso exemplo os

TABELA 2 – PISTAS PARA O DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE INFEÇÃO POR ANAERÓBIOS
ACHADOS NO EXAME FÍSICO E IMAGIOLÓGICO
Localização do foco infeccioso em contiguidade ou próximo de superfície mucosa ou cutânea.
Exsudado ou lesão com odor pútrido [1]
Infeção necrotizante ou gangrena.
Lesão flutuante / evidência de abcesso.
Sensação de crepitação /enfisema subcutâneo ou intramucoso.
Tromboflebite séptica.
ACHADOS MICROBIOLÓGICOS
Exsudado com grânulo de enxofre. [2]
Exsudado de coloração escura e/ou que fluoresce à incidência de luz ultravioleta. [3]
Não crescimento em meios de cultura em aerobiose, apesar de exame direto positivo.
EVENTOS DE RISCO
Condição clínica predisponente. [4]
Antibioterapia prévia sem atividade antianaeróbios. [5]
Infeção após mordedura humana ou animal.

[1] Cadaverina e putrescina são aminas orgânicas muito voláteis, produtos finais do metabolismo de alguns anaeróbios e que conferem um odor desagradável e pútrido ao exsudado da infeção por estes agentes.
[2] Particularidade do género *Actinomyces*.
[3] Particularidade de algumas espécies de *Prevotella* e *Porphyromonas*.
[4] Ver tabela 3.
[5] Aminoglicosídeos, ciprofloxacina, levofloxacina, trimetropim-sulfametoxazol.

TABELA 3 – CONDIÇÕES CLÍNICAS QUE PREDISPÕEM A INFEÇÃO POR ANAERÓBIOS
CONDIÇÕES LOCALIZADAS – REDUÇÃO LOCAL DA TENSÃO DE OXIGÉNIO
Traumatismo / esfacelamento tecidular com anóxia a jusante.
Doença arterial periférica.
Insuficiência vascular.
Corpo estranho compressivo / obstrutivo.
Queimadura cutânea / mucosa.
Úlcera cutânea crónica (venosa ou de pressão).
Mordedura animal com secção vascular.
Cirurgia (estomatológica, gastrointestinal, urogenital, obstétrica).
Neoplasia obstrutiva ou com áreas de necrose.
CONDIÇÕES SISTÉMICAS
Diabetes mellitus.
Doença vascular do colagénio.
Imunossupressão / imunomodulação iatrogénica.
Hipogamaglobulinemia.
Neutropenia.
Asplenia / hiposplenia funcional.
Doença maligna (hematológica, cólon, útero, pulmão).
Doença diverticular do cólon.
Periodontite crónica.

abcessos piogénicos ou a actinomicose. A tabela 4 lista algumas entidades clínicas que devem levantar a hipótese de envolvimento de bactérias anaeróbias[6]. Algumas destas serão resumidamente abordadas de seguida.

Doença periodontal e infeções associadas

As doenças periodontais caracterizam-se pela inflamação, localizada ou generalizada, do tecido gengival adjacente às peças dentárias, de evolução variável e habitualmente persistente, com ou sem acumulação de placa bacteriana calcificada. A classificação de 1999 da *American Academy of Periodontology*[7] distingue: gengivite, periodontite crónica, periodontite agressiva, periodontite secundária a doença sistémica, gengivite/periodontite ulcerativa necrotizante e abcesso periodontal.

Múltiplos estudos microbiológicos do biofilme dentário indicam a presença de uma flora complexa predominantemente anaeróbia. A maioria das doenças periodontais são infeções anaeróbias crónicas, decorrentes e perpetuadas por má higiene dentária. Em média, 10 a 15 espécies diferentes de anaeróbios podem ser isolados a partir de um processo infeccioso odontogénico. Estudos duplamente cegos defendem a eficácia da antibioterapia de curta duração com metronidazol no controlo da infeção periodontal[8].

Prevotella spp., *Porphyromonas* spp., *Bacteroides* do grupo não-*fragilis*, *Fusobacterium* spp., *Actinomyces* spp. e *Peptostreptococcus* spp. são intervenientes comuns. A extensão locorregional e a disseminação hematogénica são complicações possíveis. A primeira pode manifestar-se com celulite da face, exacerbação aguda de sinusite crónica ou abcesso periamigdalino

TABELA 4 – LISTA DE ALGUMAS ENTIDADES CLÍNICAS NAS QUAIS PARTICIPAM FREQUENTEMENTE BACTÉRIAS ANAERÓBIAS	
SISTEMA RESPIRATÓRIO	**CABEÇA E PESCOÇO**
Abcesso pulmonar Actinomicose pulmonar Empiema pleural Pneumonia de aspiração Pneumonia necrotizante	Abcesso cerebral Actinomicose cervicofacial Abcesso peri-amigdalino Abcesso retro ou laterofaríngeo Angina de Ludwig Empiema subdural Endoftalmite, panoftalmite Estomatite de Vincent Infeção odontogénica Mastoidite Otite média crónica Periodontite aguda Síndrome de Lemièrre Sinusite crónica
SISTEMA GASTROINTESTINAL	
Abcesso hepático piogénico Abcesso intra-abdominal Apendicite aguda gangrenosa Infeção pós-cirurgia gastrintestinal Peritonite secundária ou terciária	
SISTEMA GENITOURINÁRIO	**PELE E SISTEMA MÚSCULOESQUELÉTICO**
Abcesso tubo-ovárico Actinomicose pélvica Endometrite Infeção pós-cirurgia geniturinária Salpingite	*Acne vulgaris, Acne conglubata* Celulite Fasceíte necrotizante Gangrena gasosa Infeção após mordedura Infeção de úlcera venosa ou de pressão Mionecrose Osteomielite crónica
INFEÇÕES TOXIGÉNICAS	
Colite pseudomembranosa Botulismo Tétano	

(este último frequentemente por *Fusobacterium necrophorum* ou *Prevotella melaninogenica).* A síndrome de Lemièrre, também denominada por sépsis pós-anginosa ou necrobacilose, consiste numa tromboflebite séptica da veia jugular interna, contígua a um processo supurativo parafaríngeo, geralmente causado por *Fusobacterium necrophorum*, que se complica classicamente com a formação de abcessos pulmonares metastáticos[9]. *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp. e *Clostridium* spp. são potenciais agentes etiológicos da angina de Ludwig, uma condição grave que se caracteriza pela extensão bilateral de um processo odontológico para os espaços sublingual, submandibular ou perilaríngeo[10], podendo culminar na morte por asfixia, com risco aumentado em portadores de *piercings* linguais ou periorais[11]. A estomatite de Vincent é outra complicação grave da doença periodontal, que envolve frequentemente estirpes de *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp. e espiroquetas, tratando-se de uma gengivite ulcerativa necrotizante aguda, hemorrágica e muito dolorosa[12]. Abcessos cerebrais, otite média crónica, mastoidite, abcessos intratorácicos, mediastinite e endocardite subaguda são entidades que podem suceder-se a uma infeção na cavidade oral com participação de anaeróbios, especialmente em indivíduos com periodontite crónica[5].

Infeções necrotizantes de pele e tecidos moles

As infeções necrotizantes são o paradigma clínico das infeções da pele e tecidos moles por anaeróbios. Nos EUA a incidência estimada é de 0,4 casos/1000 habitantes/ano[13]. Fasceíte necrotizante, mionecrose ou gangrena gasosa são apresentações clínicas possíveis deste tipo de infeção, cuja etiopatogenia não se esgota nos anaeróbios estritos. O *Streptococcus pyogenes* é, na verdade, o agente mais frequentemente implicado. *Aeromonas hydrophila, Vibrio vulnificus* e *Staphylococcus aureus* são também agentes de infeção cutânea necrotizante. Dos anaeróbios estritos, destacam-se cocos Gram positivo (em particular *Peptostreptococcus* spp), bem como *Clostridium* spp.[14]. Os *Clostridia* são agentes ubíquos e colonizam em grande proporção a mucosa intestinal e geniturinária humana, pelo que o traumatismo transmucoso destes sistemas, especialmente se existe interrupção do aporte sanguíneo de um tecido, pode evoluir para infeção gangrenosa visceral com repercussão sistémica grave e choque tóxico associado[5].

A colonização de feridas por agentes potencialmente necrotizantes é frequente. Cerca de 10% de lesões traumáticas decorrentes de acidente de viação apresentam contaminação por esporos de *Clostridium perfingens,* embora a evolução para doença invasiva seja relativamente incomum. Na tabela 2, discriminam-se fatores de risco para infeção necrotizante por agente anaeróbio[3,5,15].

A mionecrose por clostrídeo é mais frequentemente causada por *C. perfingens, C. novyi, C. histolyticum* e *C. septicum.* O primeiro tem geralmente ponto de partida em lesão traumática aberta, enquanto que *C. septicum* pode causar gangrena gasosa espontânea, de disseminação hematogénica a partir do trato intestinal, em doentes neutropénicos ou com neoplasia gastrointestinal oculta. As histotoxinas produzidas geram um processo infeccioso subcutâneo muito invasivo e de evolução em poucas horas. Dor excruciante, persistente e desproporcional aos achados físicos é o sintoma mais precoce. Empastamento, palidez, anestesia cutânea por lesão de estruturas nervosas, exantema equimótico ou purpúrico, bolhas sero-hemáticas, crepitação subcutânea e, finalmente, necrose tecidular é a cadência de apresentação clássica e fulminante. A sintomatologia de toxicidade sistémica é a norma, culminando em síndrome de choque tóxico, com falência multiorgânica. A descarga predominantemente serosa que drena a partir da margem da mionecrose em expansão é o melhor produto biológico a ser colhido e processado, permitindo a identificação dos bacilos Gram positivo formadores de esporos. Suporte em unidade de cuidados intensivos, desbridamento cirúrgico e antibioterapia inibidora da produção de toxinas são absolutamente necessários na gestão integrada destas infeções[15].

Empiemas e abcessos pulmonares

A depressão do estado de consciência e a disfunção do reflexo de deglutição e tosse aumentam o risco de aspiração de secreções orofaríngeas e, consequentemente, a ocorrência de infeções pleuropulmonares causadas por anaeróbios colonizantes da cavidade oral. *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp. e *Peptostreptococcus* spp. são organismos potencialmente implicados em entidades como a pneumonia de aspiração, pneumonia necrotizante, abcessos pulmonares e empiema pleural[5]. Estas desenvolvem-se, em média, 8 a 14 dias após o evento de aspiração[16]. Na década de 50, foi estabelecida a associação de pneumonias necrotizantes e abcessos pulmonares com a realização de cirurgias estomatológicas e amigdalectomias na posição sentada, tendo esta prática sido corrigida para o decúbito dorsal, com consequente diminuição da incidência destas situações[17]. A doença periodontal agressiva avançada, pela elevada densidade de anaeróbios nos sulcos gengivais, é o principal fator preditivo de infeção pulmonar metastática por anaeróbios em doentes de risco[3]. *Peptostreptococccus* spp. e outros cocos Gram positivo, como a *Finegoldia magna*, são os anaeróbios estritos mais frequentemente isolados (10-20%) em infeções pleuroparenquimatosas. O diagnóstico diferencial deve incluir outros agentes necrotizantes supurativos, não anaeróbios estritos, como *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, Burkholderia cepacia, Pasteurella multocida*, *Rhodococcus, Nocardia,* micobactérias, *Entamoeba histolytica* e fungos[5].

A pneumonia de aspiração tem tipicamente uma evolução lenta, com sintomatologia arrastada e manifestações consumptivas concomitantes. A pneumonia necrotizante caracteriza-se pelo desenvolvimento de múltiplos microabcessos, geralmente com menos de 2 cm, em áreas contíguas do parênquima pulmonar. No empiema pleural existe conteúdo purulento na cavidade pleural, geralmente secundário a infeção prolongada do parênquima pulmonar contíguo por anaeróbios. Os abcessos pulmonares primários têm origem em aspiração orofaríngea, com etiologia polimicrobiana, sendo isoladas bactérias anaeróbias em >90% dos casos (três a quatro espécies em média). As porções pendentes do lobo superior direito são as mais frequentemente afetadas. Na evolução para a cronicidade, a expetoração torna-se pútrida em 80% dos indivíduos. A taxa de letalidade é de 2 a 5 %, podendo alcançar os 65% em situações complicadas (pós-obstrução neoplásica, imunossupressão e aquisição nosocomial). Os abcessos primários são muito raros em indivíduos anodônticos, obrigando ao rastreio ativo de uma causa secundária para o abcesso, como o carcinoma broncogénico[5, 16-19].

O diagnóstico microbiológico completo deste tipo de infeções é difícil. As técnicas de colheita devem prevenir a contaminação das amostras pela flora orofaríngea e o contato das mesmas com o ar. O tratamento é prolongado, recomendando-se no mínimo 6 a 8 semanas de antibioterapia no caso de abcessos pulmonares ou empiemas[16].

Infeções intra-abdominais

A microbiota intestinal contabiliza até 100 triliões de microorganismos, com rácio anaeróbios/aeróbios de 1000:1[5]. Uma solução de continuidade desta mucosa tem enorme potencial de translocação de agentes bacterianos intraluminais para a cavidade peritonial ou corrente sanguínea. Esta pode ocorrer na perfuração intestinal, isquémia mesentérica, oclusão intestinal com gangrena, cirurgia intra-abdominal, neoplasia, doença inflamatória intestinal, apendicite, colescistite, pancreatite e diverticulite[20].

O abcesso piogénico é o paradigma fisiopatológico da infeção intra-abdominal, sendo os *Bacteroides* do grupo-*fragilis* agentes indutores da formação de abcessos por excelência, com alta densidade intraluminal. O conteúdo de um abcesso intra-abdominal é invariavelmente polimicrobiano, estando bem documentada a sinergia etiopatogénica entre *Bacteroides fragilis* e *Escherichia coli*. Pelo menos oito polissacáridos capsulares constituintes de *Bacteroides fragilis* foram descritos (A – H) e a sua interação com o sistema imunitário inato e adaptativo explicam a sua natureza indutora do desenvolvimento de abcessos. Para além de propriedades imunogénicas bem descritas[21], o polissacárido capsular A (PSA) modula a adesão de *Bacteroides* **às células mesoteliais que delimitam** o peritoneu, criando um nicho bacteriano local a partir do qual se desenvolve o abcesso[22,23].

As bacteriemias por anaeróbios com ponto de partida abdominal estão bem documentadas. O lipopolissacárido de *Bacteroides fragilis* é pouco imunogénico, cursando com sepsis menos graves, em comparação com a induzida por aeróbios Gram negativo entéricos[5,24]. A disseminação hematogénica de *Bacteroides fragilis* com origem intestinal é possível, estando documentados casos de artrite sética e espondilodiscite por *Bacteroides fragilis*[25,26,27]. Focos metastáticos no SNC são extremamente raros, surgindo em situações de risco, nomeadamente em doentes imunodeprimidos e na presença de derivações ventriculoperitoniais. A endocardite por *Bacteroides fragilis* é também rara, mas é o agente anaeróbio estrito mais frequentemente implicado, causando vegetações de grandes dimensões, não dependentes de cardiopatia valvular subjacente e com elevada propensão para a emissão de êmbolos sépticos[28]. A letalidade da bacteriemia por *Bacteroides* spp. varia consoante a espécie. Algumas séries apontam para taxas de letalidade próximas de 100% na bacteriemia não tratada por *B. thetaiotaomicron*[5].

As bacteriemias por *Clostridium septicum* e *Clostridium tertium* com ponto de partida abdominal, na ausência de traumatismo abdominal major, correlacionam-se com neoplasia gastrointestinal ou hematológica subjacente[29,30], assim como as bacteriemias por *Bacteroides* do grupo-*fragilis*, *Fusobacterium* spp. ou *Prevotella* spp..

Infeções ginecológicas

As infeções genitais femininas incluem a vulvovaginite *não supurativa*, infeções vulvovaginais supurativas (abcessos das glândulas de Bartholin e de Skene, infeção de quistos de inclusão labiais, furunculoses e hidradenites), endometrite, salpingite, doença inflamatória pélvica (DIP), abcessos tubo-ováricos e pélvicos[3]. A abordagem fisiopatológica detalhada destas entidades infecciosas ultrapassa o objetivo desta revisão, mas importa compreender que, para qualquer foco anatómico ginecológico, o envolvimento de anaeróbios da microbiota vaginal é muito provável.

Os anaeróbios estritos são particularmente comuns em focos não oxigenados (abcessos pélvicos, salpingites, DIP), sendo comumente isolados *Prevotella bivia, Prevotella disiens*, *Veilonella* spp. e *Peptostreptococcus anaerobius. Bacteroides* do grupo-*fragilis* são menos comuns, mas podem ter um papel etiopatogénico importante em infeções na primeira metade do ciclo menstrual, no período pós-parto, na coexistência de malignidade pélvica ou na mulher imunodeprimida. A coinfeção por aeróbios é a regra, nomeadamente por *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* agalactiae e *Enterococcus* spp.[3].

A vaginose bacteriana é uma vulvovaginite inespecífica, caracterizada por uma disbiose da mibrobiota vaginal em detrimento de *Lactobacili:* as densidades de *Gardnerella vaginalis* e agentes anaeróbios (*P. disiens, P. bivia* e *Peptostreptococcus* spp.) aumentam 100 a 1000 vezes, sendo apontada por alguns autores como fator de risco para DIP aguda, embora a sua correlação independente ainda não esteja completamente estabelecida[31,32].

As infeções vulvovaginais supurativas mistas obrigam a drenagem cirúrgica, sendo a antibioterapia uma estratégia secundária. Em doentes de risco (por ex. imunodepressão iatrogénica, diabetes mellitus), pode ocorrer extensão para tecidos perineais profundos, com fasceíte extensa e eventual gangrena de Fournier[33,34].

A endometrite e piometrite ocorrem em casos de obstrução do canal cervical. Independentemente da causa, a prevalência de anaeróbios é elevada, chegando aos 75%[3,35], prevalecendo o isolamento de *Peptostreptococcus* spp. e *Bacteroides* spp.

A salpingite e DIP agudas são habitualmente desencadeadas por infeção sexualmente transmitida, gonocócica ou não gonocócica, com invasão secundária por agentes anaeróbios e aeróbios da microbiota vaginal. *Neisseria gonorrhoeae*, *Peptostreptococcus* spp. e *Bacteroides* spp. são frequentemente isolados por culdocentese em doentes com DIP, podendo ter um papel etiopatogénico sinérgico[3,36]. Existem critérios clínicos bem definidos para o diagnóstico de DIP[37]. A inacessibilidade das estruturas envolvidas e a fácil contaminação pela flora vaginal não patogénica, dificultam o diagnóstico microbiológico. Técnicas de colheita por colposcopia, culdocentese ou laparoscopia aumentam a especificidade do exame cultural. O limiar para suspeição de DIP e início de antibioterapia empírica deve ser baixo.

A cobertura de anaeróbios, aeróbios entéricos e agentes sexualmente transmissíveis é fundamental. O tratamento precoce, durante 14 dias[36], previne complicações como peritonite, sépsis e diminui a incidência de infertilidade sequelar. A actinomicose pélvica implica tempos de antibioterapia muito mais prolongados e deve ser excluída em mulheres com abcesso pélvico, portadoras de dispositivos intrauterinos[38]

/ Tratamento farmacológico

A subvalorização clínica, as exigências laboratoriais e o crescimento lento em cultura concorrem para a identificação pouco frequente de anaeróbios. A mesma pressão seletiva antibiótica sofrida por aeróbios e anaeróbios facultativos é aplicada sobre anaeróbios estritos, embora a realização de testes de sensibilidade antimicrobiana a estes agentes seja excecional e, portanto, com menos oportunidades de adequação terapêutica visando a prevenção da seleção de resistências. Vários estudos comprovam um aumento da resistência aos antimicrobianos também por anaeróbios estritos[39,40].

Em todas as entidades supradescritas, devem considerar-se os seguintes pontos na escolha de um regime antimicrobiano apropriado: cobertura de aeróbios e anaeróbios; constituição da microbiota contígua ao local da infeção; resultados do exame direto; conhecimento de padrões de resistência a antibióticos; penetração em abcessos; penetração em órgãos compartimentalizados; perfil farmacodinâmico/farmacocinético; toxicidade e comorbilidades subjacentes. O controlo do foco infeccioso (drenagem de abcessos, desbridamento de tecido necrótico, desobstrução de compartimento) é prioritário e complementar à antibioterapia[39,40].

A tabela 5 apresenta uma categorização possível e sumária da atividade anti-anaeróbia de diferentes classes de antibióticos. Carbapenemos, metronidazol, associação de β-lactâmico com inibidor de β-lactamase e cloranfenicol são quase sempre eficazes. Clindamicina e cefamicinas são também geralmente eficazes. Penicilina G ou V, aminopenicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas de 1ª geração, tigeciclina, glico/lipopéptidos, quinolonas e macrólidos têm cobertura variável consoante as estirpes. Aminoglicosídeos, sulfametoxazol-trimetropim e aztreonam apresentam resistência intrínseca.

Nas infeções intra-abdominais a preocupação com a resistência antimicrobiana reveste-se de especial importância pela incidência elevada e crescente de produção de β-lactamases por anaeróbios Gram negativo (*Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp. e especialmente *Bacteroides* spp.). Atualmente, a resistência de *Bacteroides* grupo-*fragilis* às penicilinas e aminopenicilinas é a regra (>97%), não estando recomendadas empiricamente em infeções intra-abdominais. As cefalosporinas também não são fármacos seguros, pela sua baixa afinidade a proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs) tipo 3 de *Bacteroides fragilis*, para além da

TABELA 5 – ATIVIDADE RELATIVA DE DIFERENTES ANTIBIÓTICOS CONTRA ANAERÓBIOS ESTRITOS
QUASE SEMPRE EFICAZES
Carbapenemos.
Metronidazol.
β-lactâmico + inibidor de β-lactamase.
Cloranfenicol.
GERALMENTE EFICAZES
Clindamicina.
Cefamicinas (cefoxitina, cefotetan).
Moxifloxacina.
ATIVIDADE VARIÁVEL ENTRE ESPÉCIES
Penicilina G ou V.
Aminopenicilinas.
Cefalosporinas.
Tetracilinas de 1ª geração.
Tigeciclina.
Glico/lipopéptidos.
Macrólidos.
INATIVIDADE INTRÍNSECA
Aminoglicosídeos.
Trimetropim-sulfametoxazol.
Ciprofloxacina e Levofloxacina.
Aztreonam.

produção de cefalosporinases por estes agentes. As cefamicinas – cefoxitina e cefotetan (cefalosporinas de 2ª geração) – destacam-se das restantes cefalosporinas da 1ª à 5ª geração enquanto detentoras de atividade anti-anaeróbios, embora devam ser usadas com prudência em infeções intra-abdominais graves, pela emergência crescente de resistência de *Bacteroides* spp. também a estes agentes. As tetraciclinas também não são apropriadas para a cobertura empírica de *Bacteroides* spp., pois a resistência alcança os 90%. Quanto à clindamicina, as taxas de resistência estimam-se entre os 5 e 44%, não sendo, pois, uma opção apropriada numa infeção intra-abdominal. Ciprofloxacina e levofloxacina são ineficazes em 50% das estirpes de *Bacteroides* spp., o mesmo não se verificando com a moxifloxacina, com atividade melhorada contra anaeróbios, ainda que estudos *in vitro* demonstrem um efeito apenas bacteriostático e evidência crescente de resistência dos *Bacteroides fragilis* e não-*fragilis* a este antibiótico. O metronidazol tem sido altamente eficaz contra todos os anaeróbios Gram negativo nos últimos 50 anos, relativamente bem tolerado e com boa penetração em abcessos. Segundo estudos recentes, as taxas de resistência de anaeróbios Gram negativo permanecem baixas, entre de 1 a 2%[41,42]. A resistência dos anaeróbios ao metronidazol é atribuída a genes *nim*, que codificam redutases que impedem a conversão intrabacteriana do metronidazol à sua forma ativa[42]. Este antibiótico não deve nunca ser usado em monoterapia, dado não assegurar cobertura para aeróbios ou anaeróbios facultativos que estejam em sinergismo etiopatogénico com anaeróbios estritos no foco infeccioso, nem tão pouco é eficaz contra muitos anaeróbios Gram positivo[5,41,42]. Regimes apropriados numa infeção intra-abdominal poderão assim incluir um β-lactâmico com inibidor de β-lactamases, um carbapenemo, moxifloxacina ou tigeciclina. O metronizadol deve ser utilizado sempre em associação com agente eficaz contra coliformes facultativos (ciprofloxacina ou cefalosporina de 2ª ou 3ª geração)[5].

As mesmas orientações regem o tratamento empírico de infeções da cavidade oral ou complicações infecciosas contíguas ou metastáticas em contexto de periodontite crónica. Casos descritos na literatura alertam para a emergência de estirpes de *Prevotella* spp. e *Fusobacterium* spp. resistentes a carbapenemos[43].

No que concerne a infeções necrotizantes da pele e tecidos moles, o seu potencial de evolução devastadora impele a uma articulação expedita entre clínico, microbiologista e cirurgião, com vista a exploração e desbridamento cirúrgico urgentes, colheita apropriada de amostras e estratégia farmacológica concomitante com antibioterapia e suporte de órgão. A terapêutica adjuvante com oxigénio hiperbárico é discutível: os seus defensores advogam que esta mitiga a progressão da área de necrose, mantém a viabilidade de tecidos limítrofes ao foco em expansão e reduz o número de desbridamentos cirúrgicos. Segundo as últimas recomendações da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (*IDSA)* a oxigenioterapia hiperbárica não está recomendada, alegando-se um benefício não comprovado na prática clínica, podendo condicionar o atraso de desbridamentos e de intervenções emergentes de ressuscitação e suporte de órgão[15]. A antibioterapia empírica deve incluir cobertura de flora mista, incluindo anaeróbios e aeróbios produtores de exotoxinas: *Clostridium* spp, *Staphylococcus aureus* (não)meticilina-resistentes e *Streptococcus* do grupo A, preconizando-se a instituição empírica de vancomicina associada a piperacilina/tazobactam ou ampicilina/sulbactam ou carbapenemo, posteriormente ajustados após resultados culturais e conhecimento do TSA. A grande maioria das estirpes de *Clostridium perfingens* são sensíveis à penicilina G. A resistência deste agente à clindamicina tem aumentado, pelo que esta não deve ser utilizada em monoterapia para infeção cutânea, embora continue a ter lugar nos regimes de antibioterapia empírica como inibidor da síntese de histotoxinas por clostrídeos e modulador da resposta citocínica pelo hospedeiro. A mionecrose por clostrídeo deve, assim, ser tratada com a combinação de penicilina G e clindamicina[15].

A cobertura de anaeróbios em infeções pulmonares graves, incluindo abcessos e pneumonia necrotizante, poderão ser geridos com amoxicilina/clavulanato em doses otimizadas (2000/200mg, *tid),* por via endovenosa, com conversão para via oral após estabilização clínica, em doses igualmente altas (875/125mg, *tid)* [44]. Esta dose otimiza o perfil farmacocinético/farmacodinâmico da amoxicilina, maximizando o T>CIM, bem como alcançando $C_{máx}$ mais elevadas, com vista a suplantar outros mecanismos relevantes de resistência de anaeróbios Gram negativo (em particular de *Bacteroides* spp.) aos β-lactâmicos para além da produção de β-lactamases, nomeadamente a redução da permeabilidade e redução da afinidade a PBPs dos tipos 1-3 [44,45]. Clindamicina (300 a 600mg, *tid* ou *qid)* ou moxifloxacina (400mg, *id) são* alternativas possíveis[46,47]. Contrariamente ao panorama nas infeções intra-abdominais onde existe preocupação com a incidência elevada de *Bacteroides* spp. resistentes à clindamicina, nas infeções pleuroparenquimatosas a preponderância de anaeróbios não-*Bacteroides* spp. possibilita o seu uso empírico, com taxas de resistência contabilizadas abaixo dos 10%. O tempo de antibioterapia de um abcesso pulmonar deve ser orientado por controlos imagiológicos e nunca inferior a 6 semanas[5,46].

/ Considerações finais

As infeções por anaeróbios podem ser graves, fulminantes e potencialmente fatais. O seu subdiagnóstico explica-se por subvalorização clínica do potencial etiopatogénico de anaeróbios em focos polimicrobianos, dificuldades técnicas na colheita e processamento laboratorial de amostras[2] e pela natureza fastidiosa destes agentes. A suspeição clínica é a pedra basilar do diagnóstico etiológico deste tipo de infeção, permitindo ao clínico agir em conformidade com o isolamento de um anaeróbio. A identificação microbiológica de anaeróbios estritos é essencial para um acompanhamento das tendências de suscetibilidade antimicrobiana destes agentes, orientando regimes de antibioterapia empírica que sejam apropriados contra aeróbios, anaeróbios facultativos e anaeróbios estritos e com efetividade garantida a mais longo prazo.

A problemática de resistências tem-se imposto neste grupo de bactérias, com incidência crescente a uma escala global, como mostram vários estudos de vigilância epidemiológica publicados na Europa, EUA, Canadá e Nova Zelândia[40]. *Bacteroides* do grupo-*fragilis* destacam-se como os organismos anaeróbios estritos com taxas de resistência mais elevadas a múltiplas classes de antimicrobianos, reduzindo a margem de alternativas terapêuticas em infeções com ponto de partida abdominal e geniturinário.

O uso indiscriminado de antimicrobianos, orientado predominantemente pelo isolamento cultural de organismos em aerobiose, acarreta um risco real de perda de alternativas terapêuticas eficazes contra "inimigos" ubíquos, fastidiosos, potencialmente virulentos e fatais, como o são alguns anaeróbios estritos.

/ Bibliografia

1 Grice EA, Segre J. The human microbiome: our second genome. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2002; 13:151-70.

2 Alves J, Peres S, Gonçalves E, Mansinho K. Bactérias Anaeróbias com Relevância Clínica: Classificação Taxonómica e Morfológica, Presencia na Microbiota Humana e Diagnóstico Microbiológico. Acta Med Port. 2017 May 31;30(5):409-417.

3 Brook I. Anaerobic Infections: Diagnosis and Management; New York: Informa Healthcare; 2008.

4 Brook I. Clinical Clues to Diagnosis of Anaerobic Infections. Infect Med. 2004; 21(12):616-621.

5 Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia PA: Elsevier; 2010.

6 Jenkins SG. Infections due to anaerobic bacteria and the role of antimicrobial susceptibility testing of anaerobes. Reviews in Medical Microbiol. 2001; 12(1):1-12.

7 Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol. 1999; 4(1):1-6.

8 Loesche WJ. Role of anaerobic bacteria in periodontal disease. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl. 1991; 154:43-5.

9 Gupta T, Parikh K, Puri S, Agrawal S, Agrawal N, Sharma D, et al. The forgotten disease: Bilateral Lemierre's disease with mycotic aneurysm of the vertebral artery. Am J Case Rep. 2014; 25;15:230-4.

10 Costain N, Marrie TJ. Ludwig's Angina. Am J Med. 2011; 124(2):115-7.

11 Zadik W, Becker T, Levin L, et al. Intra-oral and peri-oral piercing. Refuat Hapeh Vehashinayim. 2007; 24(1):29-34, 83.

12 Loesche WJ, Syed SA, Laughon BE, Stoll J. The bacteriology of acute necrotizing ulcerative gingivitis. J Periodontol. 1982; 53(4):223-30.

13 McLean MM, Thames S, Palmer E, Tilney PVR. A 56-Year-Old Man With Necrotizing Fasciitis. Air Med J. 2014, 33(4):125-134.

14 Giuliano A, Lewis F, Hadley K, Blaisdell FW. Bacteriology of necrotizing fasciitis. Am J Surg. 1977; 134:52–7.

15 Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJC, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014; 15;59(2):e10-52.

16 Allewelt M. Aspiration pneumonia and primary lung abscess: diagnosis and therapy of an aerobic or an anaerobic infection? Expert Rev Respir Med. 2007; 1(1):111-9.

17 Schweppe HI, Knowles JH, Kane L. Lung abscess: An analysis of the Massachusetts General Hospital cases from 1943 through 1956. N Engl J Med. 1961; 265:1039-1043.

18 DiBardino DM, Wunderick RG. Aspiration pneumonia: A review of modern trends. J Crit Care. 2015; 30(1):40-8.

19 Bartlett JG. How important are anaerobic bacteria in aspiration pneumonia: when should

they be treated and what is optimal therapy. Infect Dis Clin North Am. 2013; 27(1):149-55.

20 Singh S, Goyal V, Pahdi P, Aoun E. Bacteroides fragilis endocarditis in a patient with Crohn's disease. BMJ Case Rep. Apr 2013.

21 Bloem K, García-Vallejo JJ, Vuist IM, Cobb BA, van Vliet SJ, Kooyk IV. Interaction of the Capsular Polysaccharide A from Bacteroides fragilis with DC-SIGN on Human Dendritic Cells is Necessary for Its Processing and Presentation to T Cells. Front Immunol. 2013; 4:103.

22 Gibson FC 3rd, Onderdonk AD, Kasper DL, Tzianabos AO. Cellular mechanism of intraabdominal abscess formation by Bacteroides fragilis. J Immunol. 1998; 15;160(10):5000-6.

23 Tzianabos AO, Kasper DL, Onderdonk AD, et al. Structure and function of Bacteroides fragilis capsular polysaccharides: relationship to induction and prevention of abscesses. Clin Infect Dis. 1995; 20 Suppl 2:S132-40.

24 Hofstad T, Skaug N, Sveen K. Stimulation of B lymphocytes by lipopolysaccharides from anaerobic bacteria. Clin Infect Dis. 1993; 16 Suppl4:200-2.

25 Elgouhari H, Othman M, Gerstein WH. Bacteroides fragilis vertebral osteomyelitis: case report and a review of the literature. South Med J. 2007; 100(5):506-11.

26 Lechiche C, Le Moing V, Marchandin H, Chanques G, Atoui N, Reynes J. Spondylodiscitis due to Bacteroides fragilis: two cases and review. Scand J Infect Dis. 2006; 38(3):229-31.

27 Martin T, Aziz H. Bacteroides fragilis: a case study of bacteremia and septic arthritis. Clin Lab Sci. 2009; 22(3):131-5.

28 Bisharat N, Goldstein L, Raz R, Elias M. Gram-Negative anaerobic endocarditis: two case reports and review of the literature. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2001; 20(9):651-4.

29 Katlic MR, Derkac WM, Coleman WS. Clostridium septicum infection and malignancy. Ann Surg. 1981; 193(3): 361–364.

30 Salvador F, Porte L, Durán L, Marcotti A, Pérez J, Thompson L, et al. Breakthrough bacteremia due to Clostridium tertium in a patient with neutropenic fever, and identification by MALDI-TOF mass spectrometry. Int J Infect Dis. 2013; 17(11):1062-3.

31 Sharma H, Tal R, Clark NA, Segars JH. Microbiota and pelvic inflammatory disease. Semin Reprod Med. 2014; 32(1):43-9.

32 Taylor BD, Darville T, Haggerty CL. Does bacterial vaginosis cause pelvic inflammatory disease? Sex Transm Dis. 2013; 40(2):117-22.

33 Roberts DB, Herter Jr. LL. Progressive synergistic bacterial gangrene arising from abscesses of the vulva and Bartholin's gland duct. Am J Obstet Gynecol. 1972; 114:285–91.

34 Omole F, Simmons BJ, Hacker Y. Management of Bartholin's duct cyst and gland abscess. Am Fam Physican. 2003; 68:135–40.

35 Carter B, Jones CP, Ross RA, Thomas WL. A bacteriologic and clinical study of pyometra. Am J Obstet Gynecol. 1951; 62:793–7.

36 Brook I. Induction of subcutaneous and intraperitoneal abscesses in mice by Neisseria gonorrhoeae and Bacteroides spp. Am J Obstet Gynecol. 1986; 155:424–9.

37 Workowski KA, Berman SM. Centers for disease control and prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Clin Infect Dis. 2007; 44 (Suppl.3):S73–6.

38 Lunca S, Bouras G, Romedea NS, Pertea M. Abdominal wall actinomycosis associated with prolonged use of an intrauterine device: a case report and review of the literature. Int Surg. 2005; 90(4):236-40.

39 Brook I, Wexler HM, Goldstein EJC. Antianaerobic antimicrobials: spectrum and susceptibility testing. Clin Microbiol Rev. 2013; 26(3):526-46.

40 Schuetz NM. Antimicrobial resistance and susceptibility testing of anaerobic bacteria. Clin Infect Dis. 2014; 59(5):698-705.

41 Löfmark S, Edlund C, Nord CE. Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections. Clin Infect Dis. 2010; 50 Suppl 1:S16-23.

42 Lofmark S, Fang H, Hedberg M, Edlund C. Inducible metronidazole resistance and nim genes in clinical Bacteroides fragilis group isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49(3):1253-6.

43 Liu CY, Huang Y, Liao C, Yen L, Lin H, Hsueh P. Increasing trends in antimicrobial resistance among clinically important anaerobes and Bacteroides fragilis isolates causing nosocomial infections: emerging resistance to carbapenems. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52(9):3161-8.

44 Fernandez N, Catarralà J, Dorca J, Rosón B, Tubau F, Manresa F, et al. Efficacy and safety of sequential amoxicillin-clavulanate in the treatment of anaerobic lung infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2003; 22(3):185-7.

45 Rasmussen BA, Bush K, Tally FP. Antimicrobial Resistance in Anaerobes. Clin Infect Dis. 1997; 24(Suppl 1):S110-20.

46 Bartlett JG. How important are anaerobic bacteria in aspiration pneumonia: when should they be treated and what is optimal therapy. Infect Dis Clin North Am. 2013; 27(1):149-55.

47 Ott SR, Allewelt M, Lorenz J, Reimnitz P, Lode H and German Lung Abcess Study Group. Moxifloxacin vs ampicillin/sulbactam in aspiration pneumonia and primary lung abscess. Infection. 2008; 36(1):23-30

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Fatores de virulência e mecanismos de adaptação de *Candida* não *albicans* à célula hospedeira

Non albicans Candida *virulence factors and adaptation mechanisms to the host cell*

/ F. Vieira[1] / T. Nascimento [1,2]

[1] Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz (ISCSEM);

[2] Centro de investigação interdisciplinar Egas Moniz (CiiEM)

Campus Universitário - Quinta da Granja - Monte de Caparica

2829-511 Caparica, Portugal

Correspondência:
Francisca Mello Vieira
Endereço: Campus Universitário - Quinta da Granja - Monte de Caparica 2829-511 Caparica, Portugal
Telefone: 917926936
E-mail: franciscademellovieira@gmail.com

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Artigo recebido em
14/06/2017

Artigo aceite para publicação em
20/12/2017

/ Resumo

As espécies do género *Candida*, comensais no Homem, têm um caráter oportunista, podendo tornar-se patogénicas quando existe um desequilíbrio na resposta do sistema imunitário, desencadeando infeções superficiais ou sistémicas. Embora *Candida albicans* (*C. albicans*) seja considerada a espécie com maior patogenicidade, dados epidemiológicos apontam para a emergência das espécies de *Candida* não-*albicans* (CNA), nomeadamente em ambiente hospitalar.
As infeções por CNA estão associadas a elevadas taxas de morbilidade e mortalidade, sendo o seu incremento multifatorial. Merecem destaque a frágil imunidade do hospedeiro, nomeadamente os contextos clínicos atuais como o doente com infeção por VIH e o oncológico, bem como a evolução dos procedimentos médicos e a utilização de técnicas cirúrgicas invasivas. Os fatores de virulência apresentados por estas espécies são decisivos para expressão da sua patogenicidade, contribuindo igualmente para o estabelecimento da infeção os mecanismos de adaptação à célula hospedeira.

Palavras-chave: fatores de virulência, mecanismos de adaptação, *Candida* não-*albicans*

/ Abstract

The species from genus **Candida***, commensals in Humans, may become pathogenic when there is an imbalance in the immune system response, triggering superficial and/or systemic infections. Although* **Candida albicans** *(***C. albicans***) is identified as one of the most pathogenic species, epidemiological data points to the emergence of non-***albicans Candida** *(NAC) species, especially in the hospital setting.*
NAC infections are associated with high morbidity and mortality rates, with a multifactorial increase. Host immune suppression associated with HIV and cancer patients deserves special attention, as well as the development of medical procedures and use of invasive surgical techniques. The virulence factors presented by these species also play an important role in their pathogenicity expression, as also their adaptation mechanisms to the host cell contribute to the establishment of infection.

Keywords: *virulence factors, adaptation mechanisms, non* **albicans Candida** *species*

/ Introdução

Segundo a *World Health Organization*, uma infeção emergente é definida como uma infeção que surge pela primeira vez em determinada população ou que poderá ter existido e cuja incidência tem vindo a aumentar rapidamente [1]. As infeções fúngicas são muitas vezes desvalorizadas, apesar de algumas apresentarem taxas de mortalidade semelhantes às da tuberculose ou malária [2].

As espécies de *Candida* são ubiquitárias, crescendo tanto em aerobiose como em anaerobiose [3], e dado o seu carácter oportunista, podem tornar-se patogénicas aquando de desequilíbrios na imunidade do hospedeiro, desencadeando desta forma diversas infeções [4]. Morfologicamente, consoante a espécie em causa, poderão apresentar três formas distintas: leveduriforme (blastoconídio), hifa e/ou pseudo-hifa [5]. Algumas das espécies mais patogénicas têm a capacidade de crescer nas diferentes formas, sendo *C. glabrata* a única que apenas se apresenta na forma de blastoconídios [6].

Pretende-se com o presente artigo elucidar tanto os fatores de risco do hospedeiro que predispõem o desenvolvimento de candidose, como os fatores de virulência responsáveis pela expressão da patogenicidade de *Candida*, nomeadamente das espécies de CNA, e os mecanismos que lhes permitem sobreviver no hospedeiro.

/ Epidemiologia

Apesar de *C. albicans* ser ainda a espécie mais prevalente, desde a década de 80 que se assiste a uma mudança na epidemiologia destas infeções, verificando-se uma emergência nas infeções por CNA, nomeadamente por *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata* e *C. parapsilosis* [7-11].

As candidoses mucocutâneas são as que ocorrem com maior regularidade [12]. No caso de indivíduos com o sistema imunitário muito debilitado, poderão desenvolver-se infeções sistémicas, as quais se revestem de grande importância clínica dado as elevadas taxas de mortalidade associadas – 71-79% [13].

A doença oncológica é apontada como a principal comorbilidade nos doentes com candidemia, estando a epidemiologia destas infeções igualmente relacionada com a região geográfica.[14]

Candida é apontada como responsável pela crescente incidência de casos de septicemia nos hospitais [3,15], estando classificada nos Estados Unidos como a terceira ou quarta causa de infeções nosocomiais [16].

/ Fatores de risco

São diversos os fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento de candidose por espécies de CNA, nomeadamente contextos clínicos, como a infeção por VIH ou doenças oncológicas, assim como outros fatores epidemiológicos ou iatrogénicos, variáveis entre as diferentes espécies e referenciados no Quadro 1 [17, 18].

/ Fatores de virulência

Os fatores de virulência podem apresentar variações na sua expressão, dependendo da espécie em causa e da sua origem geográfica, do hospedeiro e do tipo, local e estadio da infeção [22]. Estes fatores podem atuar em sinergia no estabelecimento do processo infecioso [3].

QUADRO I*			
ESPÉCIE	FATORES DE RISCO/ PREDISPONENTES		
	EPIDEMIOLÓGICOS	IATROGÉNICOS	DOENÇA SUBJACENTE
C. glabrata	Idade avançada	Profilaxia com FCZ[1], exposição prévia a equinocandinas, recetores de transplante de medula óssea, transplante de órgãos sólidos, cirurgia abdominal, terapêutica antibiótica, utilização de corticoides, NPT[2] e CVC[3]	Tumores sólidos, patologias hemato-oncológicas, disfunção renal, Diabetes *mellitus*, VIH/ SIDA
C. parapsilosis	Prematuridade, crianças e jovens (1-19 anos)	Presença de dispositivo intravascular, NPT[2], recetores de transplante de medula óssea, infeções nosocomiais, formação de biofilmes em CVC[3], antibioterapia prévia, terapêuticas imunossupressoras	Neutropenia, queimaduras
C. tropicalis	Idade avançada	Internamento em UCI[4], cateterização prolongada, NPT[2], quimioterapia, terapêutica com antibióticos de largo espectro	Neutropenia, doença maligna (leucemia), VIH/SIDA
C. krusei	Faixa etária neonatal	Profilaxia com FCZ[1], recetores de transplante de medula óssea, internamento em UCI[4], cirurgia gastrointestinal recente	Leucemia, neutropenia, VIH/ SIDA
C. guilliermondii	ND[5]	Recetores de transplante de medula óssea, cateteres intravasculares	Doença maligna
C. lusitaniae	ND[5]	Terapêutica com antibióticos de largo espectro, recetores de transplante de medula óssea	ND[5]
C. dubliniensis	ND[5]	ND[5]	VIH/SIDA, neutropenia

* Características e fatores de risco/predisponentes responsáveis pela emergência das espécies de CNA. Retirado e adaptado de [7, 19-21]

1 Fluconazol

2 Nutrição parentérica total

3 Cateter venoso central

4 Unidade de cuidados intensivos

5 Não descrito

Adesão

Os mecanismos de reconhecimento da célula hospedeira permitem a adesão de *Candida*, iniciando-se deste modo o processo infecioso [23, 24]. A adesão é mediada por proteínas específicas – adesinas – localizadas na parede celular fúngica, bem como por fatores inespecíficos, onde se incluem propriedades físico-químicas como a hidrofobicidade, forças eletrostáticas e de Van der Walls e pontes de hidrogénio [3, 6].

As adesinas mais relevantes, codificadas por duas famílias de genes – *ALS* (*agglutinine-like sequence*) e *EPA* (*epithelial adhesin*) – conferem a capacidade de aderir a superfícies bióticas (aminoácidos e açúcares presentes na superfície celular do hospedeiro) e materiais abióticos (dispositivos médicos) [9, 23, 24]. Estas proteínas desempenham ainda um papel fundamental na formação dos biofilmes [23].

Em *C. albicans* e *C. glabrata*, a adesão é mediada pelas proteínas Als e Epa, respetivamente [23, 25]. Já em *C. tropicalis*, foram identificadas três proteínas Als, em *C. parapsilosis* cinco proteínas Als e seis *Pga* (outras proteínas de membrana) e em *C. dubliniensis* as adesinas são codificadas por um gene semelhante ao de *C. albicans*, podendo apresentar diferenças na sua regulação [6, 26].

Biofilme

Um biofilme é uma associação organizada de comunidades de células, geralmente incorporadas numa matriz extracelular [9]. A sua formação pode ser sintetizada em quatro passos: adesão, iniciação, maturação e dispersão das células não aderentes, que poderão colonizar outros locais [27]. Das espécies de CNA, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. dubliniensis* apresentam a capacidade de formar biofilmes, cujas características variam consoante a espécie (Fig. 1) [7].

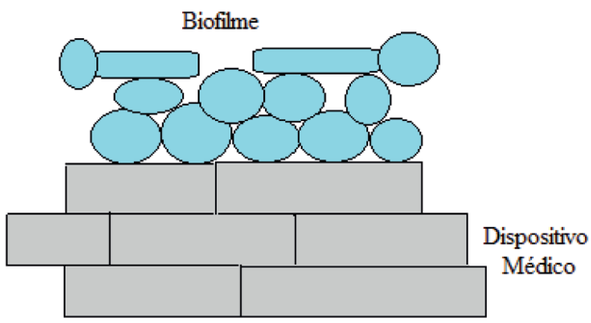


Figura 1 – Ilustração de um biofilme de *C. albicans*. Numa fase inicial, as células leveduriformes aderem ao substrato e, ao proliferarem, originam estruturas filamentosas que ocupam a parte superior do biofilme.

A resistência intrínseca associada aos biofilmes de *Candida* é atribuída a um conjunto de fatores, tais como a elevada densidade das células no seu interior, efeitos da matriz extracelular na penetração dos fármacos, expressão de genes resistentes, nomeadamente aqueles que codificam bombas de efluxo e presença de células "persistentes" [28].

Morfogénese

Algumas espécies de *Candida* apresentam a capacidade de alternância reversível entre a forma leveduriforme e a filamentosa, consoante as condições de temperatura e pH do meio ambiente – capacidade de dimorfismo (Fig.2) [3, 9]. *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. dubliniensis* possuem a capacidade de formação de hifas, estando estas espécies associadas a uma maior resistência à fagocitose, assim como a uma maior capacidade de adesão e invasão subsequente [6, 9]. Pelo contrário, a virulência de *C. glabrata* não depende da sua morfologia [23].

Enzimas

As enzimas hidrolíticas extracelulares representam o fator de virulência com maior relevância na infeção por *Candida*, já que estas degradam a célula hospedeira, facilitando a sua colonização e consequente estabelecimento da infeção [29]. Neste grupo incluem-se as aspartil proteinases, fosfolipases, lipases, e hemolisinas, sendo as proteinases e fosfolipases as de maior relevância [6, 9, 22].

Potencial oxidativo

Perante uma infeção por *Candida*, as células fagocíticas vão atuar em defesa do hospedeiro, produzindo espécies reativas ao oxigénio responsáveis pela degradação do microrganismo patogénico fagocitado [30]. Porém, alguns fungos patogénicos, nomeadamente *C. glabrata*, são tolerantes aos radicais livres e peróxidos, uma vez que possuem mecanismos enzimáticos e não-enzimáticos antioxidantes, resistindo deste modo ao *stress* oxidativo [30].

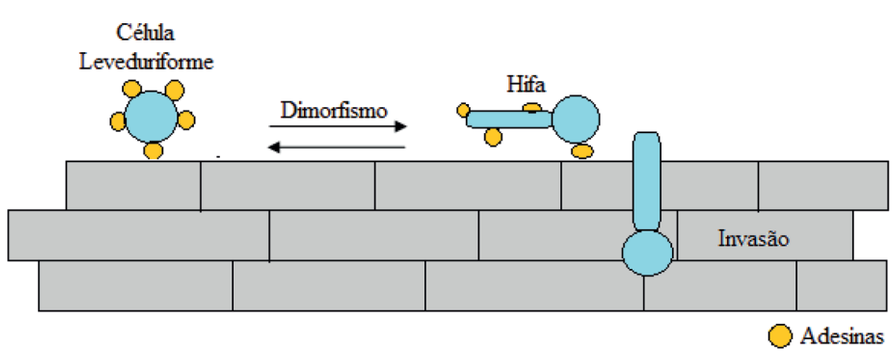


Figura 2 – Capacidade de dimorfismo, em que a forma de hifa apresenta uma maior capacidade de adesão ao substrato e consequente invasão da célula hospedeira.

***Switch* fenotípico**

Conforme o ambiente que colonizam, algumas espécies de *Candida* têm a capacidade de alternância entre diferentes fenótipos, cujas colónias são caracterizadas por diferentes colorações que apresentam em meio de cultura com Sulfato de Cobre ($CuSO_4$) [31-33].

C. albicans apresenta como fator de virulência a capacidade de *switch* fenotípico entre colónias geneticamente semelhantes – brancas e lisas ou opacas e de textura rugosa. As colónias diferem na sua patogenicidade e expressão genética, estando as opacas associadas à colonização cutânea e a uma maior suscetibilidade à fagocitose, enquanto as brancas são menos propensas a serem fagocitadas e associam-se normalmente a casos de candidemia [34]. No que respeita às CNA, este mecanismo está descrito para *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. dubliniensis*, *C. tropicalis* e *C. glabrata*, no entanto não se encontra totalmente elucidado [31-33].

/ Patogénese da infeção

Nas infeções por *Candida*, existem dois mecanismos possíveis de patogénese: endógeno ou exógeno. Nas infeções por via endógena, a transmissão deve-se ao carácter patogénico oportunista de *Candida* em causar infeção em indivíduos imunocomprometidos. Por outro lado, *Candida* poderá desencadear infeções por via exógena, como a disseminação através das mãos dos profissionais de saúde ou através de dispositivos médicos hospitalares [3, 9, 19].

Para além das candidoses superficiais (cutâneas e mucocutâneas), *Candida* poderá alcançar a corrente sanguínea (candidemia) e/ou atingir tecidos profundos (candidose invasiva).

Num estudo em que se utilizou *C. albicans* como modelo concluiu-se que o processo de adesão, invasão e destruição é influenciado por alguns fatores, como o tipo de tecido ao qual vão aderir, o estado de diferenciação das células epiteliais, bem como a espécie de *Candida* em causa e a sua morfologia [37].

/ Mecanismos de adaptação à célula hospedeira

Perante uma infeção por *Candida*, reveste-se de elevada importância o papel das células fagocíticas – neutrófilos, monócitos, macrófagos e células dendríticas – na defesa do hospedeiro [28, 38]. O tipo de candidose e respetiva dimensão são influenciados pela resposta do hospedeiro, pelo que os doentes com neutropenia são considerados de risco de candidose mucocutânea e invasiva, dado o reduzido número de neutrófilos circulantes [39].

O reconhecimento de características celulares fúngicas pelo sistema imunitário do Homem parece ser um componente chave. As defesas do hospedeiro expressas aquando da colonização por *Candida* das mucosas, invasão de tecidos e/ou disseminação através da corrente sanguínea dependem de mecanismos imunológicos distintos.

A resposta imunitária, inata e adaptativa (adquirida), protege o hospedeiro perante uma infeção por *Candida*. No entanto, se por um lado a imunidade inata, por meio de macrófagos e neutrófilos, é responsável pela proteção contra candidemia, por outro lado a imunidade celular ativada, nomeadamente, por citocinas dos linfócitos TCD4+ (Th17 e Treg), protege o hospedeiro de episódios de candidose mucocutânea [36, 39].

O reconhecimento de características celulares fúngicas, em particular, componentes da parede celular de fungos, pelo sistema imunitário do hospedeiro é um elemento importante para constituir uma resposta de defesa antifúngica [40]. O sistema imune distingue o próprio do não próprio do organismo através de recetores celulares encontrados nas células imunes designadas de recetores de reconhecimento padrão (PRRs) que interagem com padrões moleculares presentes em microrganismos patogénicos (PAMPS) [40].

A emergência das infeções fúngicas assenta no facto dos agentes patogénicos adquirirem mecanismos de sobrevivência no interior da célula hospedeira. Assim, existem estratégias desenvolvidas por *Candida* que impedem o seu reconhecimento: mecanismos para

QUADRO II*

	C. albicans	*C. dubliniensis*	*C. glabrata*	*C. parapsilosis*	*C. tropicalis*
Adesão	+	+	+	+	+
Biofilme	+	+	+	+	+
Morfogénese	+	+	-	-	+
Enzimas	+	+	+	+	+
Switch fenotípico	+	+	+	+	+

* Fatores de virulência das espécies de CNA. +, apresenta o fator de virulência; -, não apresenta o fator de virulência. Adaptado de [6, 7, 25, 32, 35, 36]

"mascarar" os PAMPs e modulação da ativação do sistema do complemento, prevenindo a opsonização [38]. A capacidade de dimorfismo de algumas das espécies poderá conduzir a modificações na parede celular fúngica, alterando-se os PAMPS, dificultando deste modo o reconhecimento do agente patogénico pelas células do sistema imunitário do hospedeiro [4].

Além das estratégias supramencionadas, *C. glabrata* possui a capacidade de interferir com a maturação do fagossoma e evitar a sua acidificação, possuindo igualmente a capacidade de armazenamento de ferro, resistência ao *stress* oxidativo, adaptação nutricional e evasão desta mesma estrutura, conseguindo também, por outro lado, resistir ao ambiente pobre em nutrientes do fagolisossoma [38, 40]. *C. glabrata* consegue replicar-se e sobreviver entre 2-3 dias no interior dos macrófagos, sendo esta uma estratégia para a sua disseminação hematogénica [40].

/ Conclusão

Com a realização do presente artigo, que reúne informação atualizada, foi possível concluir que a prevalência de infeções fúngicas por *Candida*, nomeadamente por espécies não-*albicans*, tem vindo a aumentar nos últimos anos, constituindo um problema emergente de saúde pública, nomeadamente em indivíduos com comorbilidades críticas, como os doentes oncológicos. Desta forma, torna-se imperativa a realização de estudos que possam inferir acerca da epidemiologia destas espécies, assim como do seu padrão de resistência aos antifúngicos empiricamente utilizados.

Relativamente às propriedades relacionadas com as espécies de CNA, estas detêm importantes fatores de virulência que aliados à fraca imunidade do hospedeiro contribuem para a sua patogenicidade. A prevalência de infeções por espécies não-*albicans* passa também pela sua capacidade de desenvolver mecanismos que permitem a sua sobrevivência no interior da célula hospedeira.

Em suma, importa salientar que os fatores de virulência e mecanismos de adaptação ao hospedeiro são variáveis entre as espécies de CNA, contribuindo para a sua elevada patogenicidade.

/ Bibliografia

1 World Health Organization (2017). Emerging diseases. Available from: http://www.searo.who.int/topics/emerging_diseases/en/

2 Brown GD, Denning DW, Levitz SM. Tackling human fungal infections. *Science*. 2012;336(6082):647.

3 Giolo MP, Svidzinski TIE. Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial da candidemia. *J Bras Patol e Med Lab*. 2010;46(3):225-234.

4 Lewis RE, Viale P, Kontoyiannis DP. The potential impact of antifungal drug resistance mechanisms on the host immune response to *Candida*. *Virulence*. 2012;3(4):368-376.

5 Thompson DS, Carlisle PL, Kadosh D. Coevolution of morphology and virulence in *Candida* species. *Eukaryot Cell*. 2011;10(9):1173-1182.

6 Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis* : biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 2012;36(2):288-305.

7 Deorukhkar SC, Saini S. Non *albicans Candida* species : A review of epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *Pravara Med Rev*. 2015;7(3):7-15.

8 Deorukhkar SC, Saini S, Mathew S. Non-*albicans Candida* Infection: An Emerging Threat. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2014;2014:1-7.

9 Sardi JCO, Scorzoni L, Bernardi T, Fusco-Almeida AM, Mendes Giannini MJS. *Candida* species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. *J Med Microbiol*. 2013;62(1):10-24.

10 Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:95.

11 Sharma P, Kaur J, Sharma S.Prevalence of non-albicans Candida species versus Candida albicans in critical care patients of a tertiary care hospital. Trop J Path Micro 2016;2(3):89-93

12 Williams D, Lewis M. Pathogenesis and treatment of oral candidosis. *J Oral Microbiol*. 2011;3:5771.

13 Patil S, Rao RS, Majumdar B, Anil S. Clinical appearance of oral *Candida* infection and therapeutic strategies. *Front Microbiol*. 2015;6(1391):1-10.

14 Wu PF, Liu WL, Hsieh MH, Hii IM, Lee YL, Lin YT, et al. Epidemiology and antifungal susceptibility of candidemia isolates of non-albicans Candida species from cancer patients. Emerg Microbes Infect. 2017;6(10):e87.

15 Oren I, Paul M. Up to date epidemiology, diagnosis and management of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(Supplement 6):1-4.

16 Deorukhkar SC, Saini S. Why *Candida* species have emerged as important nosocomial pathogens? *Int J Curr Microbiol Appl Sci*. 2016;5(1):533-545.

17 Deorukhkar SC, Saini S. Virulence factors attributed to pathogenicity of *non albicans Candida* species isolated from Human Immunodeficiency virus infected patients with oropharyngeal candidiasis. *Ann Pathol Lab Med*. 2015;2(2):A62-A66.

18 Farmakiotis D, Kyvernitakis A, Tarrand JJ, Kontoyiannis DP. Early initiation of appropriate treatment is associated with increased survival in cancer patients with *Candida glabrata* fungaemia: a potential benefit from infectious disease consultation. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(1):79-86.

19 Paramythiotou E, Frantzeskaki F, Flevari A, Armaganidis A, Dimopoulos G. Invasive fungal infections in the ICU: how to approach, how to treat. *Molecules*. 2014;19(1):1085-1119.

20 Kaur R, Dhakad MS, Goyal R, Bhalla P, Dewan R. Spectrum of Opportunistic Fungal Infections in HIV/AIDS Patients in Tertiary Care Hospital in

India. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2016;2016:1-7.

21 Kołaczkowska A, Kołaczkowski M. Drug resistance mechanisms and their regulation in non-*albicans Candida* species. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(6):1-13.

22 Deorukhkar SC, Saini S, Mathew S. Virulence Factors Contributing to Pathogenicity of *Candida tropicalis* and Its Antifungal Susceptibility Profile. *Int J Microbiol*. 2014;2014:1-6.

23 Brunke S, Hube B. Two unlike cousins: *Candida albicans* and *C. glabrata* infection strategies. *Cell Microbiol*. 2013;15(5):701-708.

24 De Rossi T, Lozovoy MAB, da Silva V, et al. Interações entre *Candida albicans* e hospedeiro. *Semin Ciências Biológicas e da Saúde*. 2011;32(1):15-28.

25 Modrzewska B, Kurnatowski P. Adherence of *Candida* sp. to host tissues and cells as one of its pathogenicity features. *Ann Parasitol*. 2015;61(1):3-9.

26 Sullivan D, Moran G, Pinjon E, et al. Comparison of the epidemiology, drug resistance mechanisms, and virulence of *Candida dubliniensis* and *Candida albicans*. *FEMS Yeast Res*. 2004;4(4-5):369-376.

27 Finkel JS, Mitchell AP. Genetic control of *Candida albicans* biofilm development. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(2):109-118.

28 Rodrigues CF, Silva S, Henriques M. *Candida glabrata*: a review of its features and resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(5):673-688.

29 Deorukhkar S, Saini S. Non *albicans Candida* species: its isolation pattern, species distribution, virulence factors and antifungal susceptibility profile. *Int J Med Sci Public Heal*. 2013;2(3):533-538.

30 Miraloglu M. Oxidative stress and fungal diseases. *Adv Lab Med Int*. 2016;6(1):7-16.

31 del Valle GMM. *Candida glabrata*: an emerging pathogen. *Biociencias*. 2015;10(1):89-102.

32 LastauskienėE, ėputytėJ, GirkontaitėI, ZinkevičienėA. Phenotypic switching of *Candida guilliermondii* is associated with pseudohyphae formation and antifungal resistance. *Mycopathologia*. 2015;179(3-4):205-211.

33 Tscherner M, Schwarzmüller T, Kuchler K. Pathogenesis and Antifungal Drug Resistance of the Human Fungal Pathogen *Candida glabrata*. *Pharmaceuticals*. 2011;4(12):169-186.

34 Schell WA. Biology of *Candida* infections. *UpToDate* [serial online] 2017 Oct 30 [cited 18 Dec 2017]. Available from: URL: https://www.uptodate.com/contents/biology-of-candida-infections?source=search_result&search=biology%20candida&selectedTitle=1~150#H6

35 Laffey SF. Phenotype switching affects biofilm formation by Candida parapsilosis. *Microbiology*. 2005;151(4):1073-1081.

36 Whibley N, Gaffen SL. Beyond Candida albicans: Mechanisms of immunity to non-*albicans Candida* species. *Cytokine*. 2015;76(1):42-52.

37 Dalle F, Wächtler B, L'Ollivier C, et al. Cellular interactions of *Candida albicans* with human oral epithelial cells and enterocytes. *Cell Microbiol*. 2010;12(2):248-271.

38 Brown GD. Innate antifungal immunity: the key role of phagocytes. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:1-21.

39 Lionakis MS, Netea MG. *Candida* and host determinants of susceptibility to invasive candidiasis. *PLoS Pathog*. 2013;9(1):e1003079.

40 Kasper L, Seider K, Hube B. Intracellular survival of *Candida glabrata* in macrophages: Immune evasion and persistence. *FEMS Yeast Res*. 2015;15(5):1-12.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Linfoma Pulmonar Primário relacionado com infeção por VIH

AIDS – related Primary Pulmonary Lymphoma

/ S. Martins[1] / C. Quinaz[1] / S. Xará[1]
/ O. Vasconcelos[1] / P. Vicente[2]
/ R. Sarmento-Castro[1]

[1]Serviço de Doenças Infeciosas do Centro Hospitalar do Porto;

[2] Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar do Porto.

Correspondência:
Sueila Martins
Centro Hospitalar do Porto - Largo Prof. Abel Salazar 4099-001 PORTO
Telemóvel: 962614315
Email: sueilamartins@hotmail.com

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Artigo recebido em
29/11/2017

Artigo aceite para publicação em
18/12/2017

/ Resumo

O risco de linfoma aumenta com a imunossupressão, sendo a segunda neoplasia mais frequente nos doentes com infeção por VIH. No entanto, o linfoma pulmonar primário (LPP) é uma entidade rara. Os autores apresentam o caso de um homem de 55 anos com infeção VIH-1, estádio C2, sob terapêutica anti-retrovírica combinada (TARc), com carga vírica suprimida e contagem de células TCD4 > 200/mm^3, com diagnóstico de LPP de alto grau (Linfoma B de células grandes). Iniciou quimioterapia mas com agravamento progressivo das queixas respiratórias, tendo falecido cinco meses após o diagnóstico.

Palavras-chave: VIH; Comorbilidades; Linfoma; Pulmão

/ Abstract

The risk of lymphoma increases with immunosuppression, being the second most frequent malignancy in patients with HIV infection. However primary pulmonary lymphoma (LPP) is rare. The authors present a case of a 55 years old male patient, with HIV-1 infection, C2 stage, taking antiretroviral therapy (ART), with suppressed viral load and a CD4 cell count > 200/mm^3, diagnosed with high-grade LPP (B large cell lymphoma).
He started chemotherapy but progressed with worsening of respiratory symptoms and died five months after the diagnosis.

Keywords: *HIV; Comorbidities; Lymphoma; Lung*

/ Introdução

O linfoma não Hodgkin (LNH) é a segunda neoplasia mais frequente nos doentes com infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH), afetando 3-10% destes doentes.[1] A estimativa de risco para LNH é cem vezes maior do que na população em geral.[2] A partir de 1995, estas neoplasias passaram a ser consideradas condições definidoras de síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA).

Estima-se que entre 30-40% dos doentes com infeção por VIH irão desenvolver uma neoplasia ao longo da vida.[3] A incidência aumenta consideravelmente com a imunossupressão.

O linfoma pulmonar primário (LPP) é raro, sendo responsável por cerca de 3-4% dos LNH extraganglionares.[4;5] Os critérios para o diagnóstico de LPP são a ausência de diagnóstico prévio de linfoma extratorácico e de adenopatias mediastínicas assim como ausência de manifestações extratorácicas durante, pelo menos, três meses após o diagnóstico.[6;7] Até 2002 apenas 30 casos de LPP associado a SIDA foram publicados .[2;8]

Os autores apresentam um caso de linfoma primário do pulmão em doente com infeção por VIH.

/ Caso Clínico

Indivíduo do sexo masculino, de 55 anos, com antecedentes de infeção por VIH-1 conhecida desde 1997, estádio C2 (classificação CDC). Tinha como condições definidoras de SIDA pneumocistose em 2002 e tuberculose pulmonar em 2003. Iniciou terapêutica anti-retrovírica combinada (TARc) em 1997 tendo feito sequencialmente, zidovudina associada a zalcitabina seguido de efavirenze associado a lamivudina e estavudina. Em 2010, por falência terapêutica foi alterado o esquema, de acordo com o teste de resistência, para darunavir potenciado com ritonavir e raltegravir, tendo, na altura do diagnóstico do linfoma, carga viríca indetetável e contagem diferencial de linfócitos TCD4 de 391/mm^3 (12.9%). Apresentava ainda co-infeção pelo vírus da hepatite C, genótipo 1a, não tratada e hipertensão arterial primária tratada com losartan 100mg e hidroclorotiazida 12,5mg. Era fumador ativo (35 UMA - Unidade Maço Ano).

Foi internado em Serviço de Doenças Infeciosas por pneumonia pneumocócica (isolamento de *Streptococcus pneumoniae* nas secreções brônquicas e antigénios urinários positivos) com insuficiência respiratória hipoxémica. Fez tratamento com ceftriaxona 2g por dia durante 7 dias e azitromicina 500mg por dia durante 3 dias, com evolução clínica favorável.

Por discrepância entre a evolução clínica e a persistência do infiltrado pulmonar multilobar esquerdo (figura 1), fez tomografia computorizada (TC) do tórax que mostrou massa tumoral hilar esquerda, de limites imprecisos, medindo entre 5 e 6.5 cm, que causava estenose significativa do brônquio lobar superior e também do brônquio principal, estendendo-se para a janela aorto-pulmonar e envolvendo o ramo esquerdo da artéria pulmonar e cerca de 50% da circunferência da aorta torácica descendente. Tinha ainda "derrame pleural esquerdo de moderado volume, sem evidência de espessamento, realce ou massas pleurais" (figura 2).

Neste contexto realizou broncofibroscopia que mostrou "extensa invasão da mucosa por massa tumoral no brônquio principal esquerdo estendendo-se à carena secundária e obstruindo totalmente a entrada do lobo superior esquerdo, com convergência de pregas e friável".

A histologia das biópsias brônquicas revelou "população monoclonal de células B de tamanho intermédio a grande, revelando ausência de expressão de T.T.F.1 e CAM 5.2 em estudo imunohistoquímico complementar e demonstrando marcação forte de CD45 e CD20, com expressão de CD3 em raros linfócitos "acompanhantes" e CD5 e CD43 em parte da população celular. O índice proliferativo, avaliado pela expressão de Ki67, é elevado (carcinoma de 60-70%)".

O doente fez também TC abdomino-pélvica que excluiu doença extra-pulmonar e foi orientado para consulta de Hematologia Clínica onde iniciou quimioterapia com ciclofosfamida, vincristina e prednisona (CVP). Verificou-se agravamento clínico, com dispneia progressiva até para mínimos esforços, associada a tosse produtiva, disfagia para sólidos e rouquidão.

Cinco meses após o diagnóstico veio a falecer no contexto de choque séptico com ponto de partida urinário com disfunção multiorgânica.

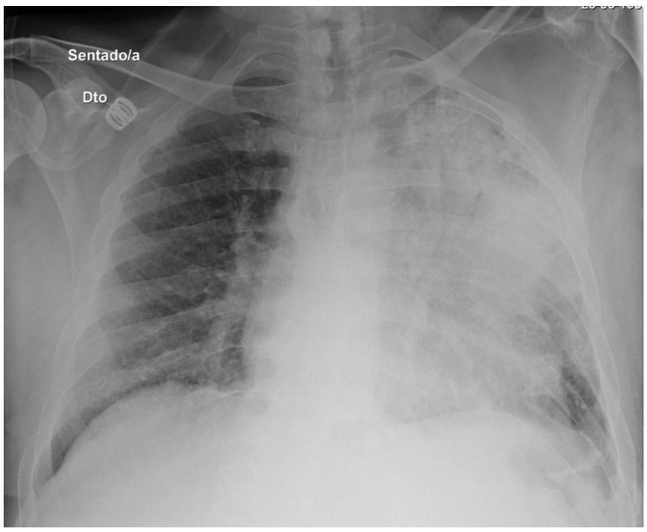


Figura 1: Radiografia do tórax (PA) mostrando infiltrado pulmonar multilobar esquerdo

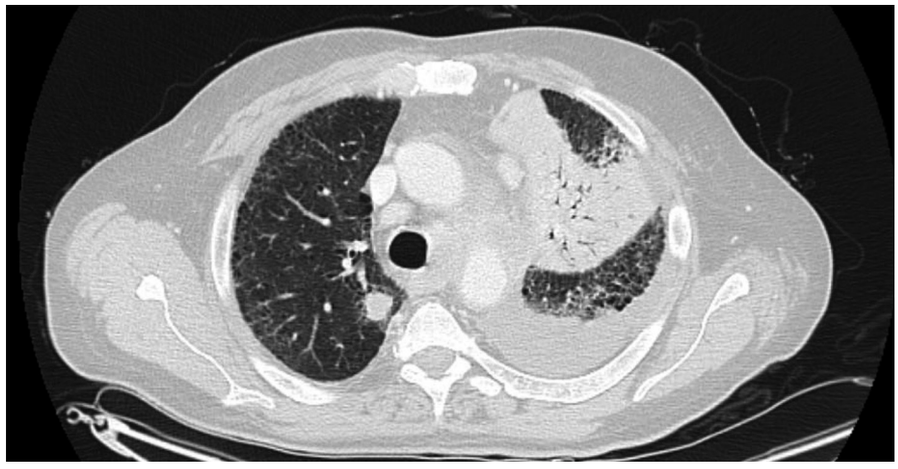


Figura 2: TC tórax com massa tumoral hilar e derrame pleural esquerdo

/ Discussão

Os linfomas pulmonares primários são responsáveis por apenas 0,5 a 1% das neoplasias pulmonares primárias.[9;10]

O linfoma pulmonar pode ser primário, secundário a linfoma de Hodgkin ou não Hodgkin sistémico, pode apresentar-se em doentes com alterações linfoproliferativas pós-transplante ou em doentes com infeção por VIH.

A forma mais comum de apresentação, em 90% dos casos, é o LNH-B de baixo grau com origem no tecido linfóide associado à mucosa (*Mucosa-associated Lymphoid Tissue – MALT*).[9;11;12] Menos frequentes são os LPP de baixo grau não associados a MALT e os de alto grau (Linfoma B de células grandes), que são mais frequentes nos doentes sob terapêutica imunossupressora no pós-transplante, síndrome de Sjögren e na infeção VIH, como é o caso acima apresentado.[12]

Nos doentes com infeção por VIH, o LNH assim como sarcoma de Kaposi são frequentemente responsáveis por doença neoplásica com envolvimento pulmonar, mas o envolvimento pulmonar primário é raro.

O LNH-B de alto grau representa cerca de 11-19% dos casos de LPP em várias séries publicadas.[9;12] A sua incidência pode estar subestimada pelo facto de apresentar rápida progressão com aparecimento de doença extratorácica.[12]

Os doentes, de uma forma geral, apresentam sintomas respiratórios, febre e perda ponderal. O estudo radiológico mostra habitualmente uma massa pulmonar única ou atelectasia; é comum a presença de derrame pleural. [3;10;12] No presente caso o doente apresentou-se com infeção bacteriana concomitante com infiltrado pulmonar multilobar. Na TC observava-se uma massa pulmonar com derrame pleural associado.

A broncofibroscopia pode estar normal, apresentar massa tumoral endobrônquica ou estenose brônquica pela invasão do tumor, como no caso descrito.[2;10] O diagnóstico histológico geralmente é fácil, mesmo com amostras pequenas.[2;8]

O LPP relacionado com infeção VIH ocorre geralmente nos estádios mais avançados da doença (contagem de células TCD4 <50/mm^3 ou com condições prévias definidoras de SIDA).[2;7;8]

Após a implementação da terapêutica anti-retrovírica altamente eficaz (HAART - "*highly active antiretroviral therapy*") em 1996 houve uma melhoria na sobrevida global dos doentes com linfoma associados ao VIH assim como uma diminuição marcada na mortalidade relacionada com as infeções oportunistas. Após introdução dessa terapêutica houve diminuição da incidência de alguns LNH associados ao VIH nomeadamente o linfoma primário do sistema nervoso central e também de outras neoplasias definidoras de SIDA como o sarcoma de Kaposi, provavelmente relacionados com a reconstituição imunológica. No entanto, não aconteceu o mesmo com outros subtipos de LNH e com o linfoma de Hodgkin cuja incidência aumentou devido ao aumento da sobrevida dos doentes.[3]

A heterogeneidade dos linfomas associados ao VIH reflete diferentes mecanismos patogénicos, entre elas, a estimulação antigénica crónica, anomalias genéticas que envolvem MYC, BCL6 e genes supressores tumorais, desregulação dos níveis de citocinas e infeção pelo vírus Epstein-Barr e herpes vírus humano 8.[3]

O vírus Epstein-Barr (EBV) está fortemente associado à patogénese dos linfomas nos doentes com infeção VIH. A explicação mais plausível para esta relação é a capacidade do EBV causar proliferação contínua das células B nos doentes com imunossupressão marcada.[2;13] Na maioria dos casos publicados, existe deteção de infeção latente por EBV nos doentes com LPP relacionados com VIH.[2;6] No presente caso não foi feita a pesquisa deste vírus.

Em algumas séries a infeção crónica pelo pelo vírus da hepatite C é também descrita como um co-fator associado ao aumento do

risco para o desenvolvimento de LNH. A presença de RNA do VHC aumenta duas vezes o risco de desenvolver LNH de células B e três vezes o risco de linfoma difuso de grandes células de fenótipo B.[2]

O tratamento passa pela cirurgia e regimes de quimioterapia combinada, usados nos LNH alto grau.[12]

A morbilidade e a mortalidade dos doentes infetados por VIH e com linfoma melhorou consideravelmente nos últimos anos devido a TARc que permitiu uma melhor tolerabilidade da quimioterapia com resultados clínicos comparáveis à população em geral. [7] Estudos demostraram uma resposta semelhante à quimioterapia no LNH-B de alto grau nos doentes com infeção VIH em comparação com os doentes sem infeção VIH. 7;14;15

Em relação ao prognóstico dos doentes com LNH relacionado com a infeção VIH, em metade dos casos a sobrevida é favorável a longo prazo com quimioterapia em doses convencionais, sendo que os restantes doentes acabam por falecer devido à progressão do linfoma ou à ocorrência de infeções oportunistas. [7;14;15]
A literatura atual sugere que os doentes com infeção VIH e LNH-B de alto grau podem ser tratados com sucesso com regimes de quimioterapia padrão, sem grande toxicidade acrescida, desde que estejam com a infeção controlada imunológica e virologicamente sob TARc.[16;18;19]..

/ Conclusão

O LPP é uma neoplasia rara, de difícil diagnóstico, com manifestações clínicas e imagiológicas inespecíficas, podendo ser interpretado como um infiltrado infecioso ou inflamatório crónico o que pode levar a um atraso no diagnóstico.

Nos doentes com infeção VIH, o LPP é raro e ocorre mais frequentemente nos doentes com contagem de células TCD4 < 50/mm^3, o que não aconteceu neste caso, embora se tratasse de um doente já com condições definidoras de SIDA.

A apresentação mais comum nestes doentes é o linfoma B de células grandes de alto grau, que está associado a elevada taxa de mortalidade.

/ Bibliografia

1 Bazot M, Cadranel J, Benayoun S, Tassart M, Bigot JM, Carette MF. Primary pulmonary AIDS-related lymphoma. Chest. 1999;116(5):1282-6.

2 Corti M, Villafañe MF, Trione N, Schtirbu R, Narbaitz M. Primary pulmonary AIDS-related lymphoma. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. 2005;47:231-4.

3 Corti M, Villafañe M. Linfomas No Hodgkin asociados al SIDA. Hematología. 2013;17(2):153-8.

4 Santos JM, Zakout R, Ferreira C, Palhano MJ, Victorino RM. Linfoma MALT do pulmão: Uma forma rara de linfoma. Revista Portuguesa de Pneumologia. 2007;13:137-42.

5 Iftikhar A, Magh AA, Cheema AMA, Thappa AS, Sahni AS, Karbowitz AS. Primary pulmonary MALT lymphoma presenting as non-resolving pneumonia. Advances in Respiratory Medicine. 2017;85(4):202-5.

6 Majid N, Kamal EB, Oncology B, Rachid A, Hassan IHE. Primary pulmonary lymphoma: About five cases and literature review. Lung India. 2014;31(1):53-5.

7 Shahani L, McKenna M. Primary pulmonary lymphoma in a patient with advanced AIDS. BMJ Case Rep. 2014;2014:bcr2013203265.

8 Ray P, Antoine M, Mary-Krause M, Lebrette M-G, Wislez M, Duvivier C, et al. AIDS-related primary pulmonary lymphoma. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 1998;158:1221–9.

9 Martínez Rivera C, Bonnin Vilaplana M, Simón Adiego C, Palacín Forgué A, Puig Zuza J, Sampablo Lauro I. Primary pulmonary lymphoma presenting as a pulmonary mass with cavitation. Archivos de Bronconeumología. 2004;40(2):94-6.

10 Caterino U, Tambaro O, Palmiero G, Borrelli F, Cotugno M, Bonadies G. Endobronchial primary large B-cell Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patient in the Highly Active Antiretroviral Therapy era: Description of a case report. Respiratory Medicine Case Reports. 2017;21:151-3.

11 Cadranel J, Wislez M, Antoine M. Primary pulmonary lymphoma. European Respiratory Journal. 2002;20(3):750-62.

12 Cadranel J, Cordier J-F. Primary pulmonary lymphoma. Orphanet encyclopedia. 2004 [updated June 2004; cited 2017]. Available from: http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-PPL.pdf

13 Weiss LM, Chen YY, Liu XF, Shibata D. Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease. A correlative in situ hybridization and polymerase chain reaction study. The American Journal of Pathology. 1991;139(6):1259-65.

14 Collaboration of Observational HIVERESG, Bohlius J, Schmidlin K, Costagliola D, Fatkenheuer G, May M, et al. Incidence and risk factors of HIV-related non-Hodgkin's lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: a European multicohort study. Antivir Ther. 2009;14(8):1065-74.

15 Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, Levine AM, Ramos JC, Ambinder RF, et al. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. Blood. 2010;115(15):3008-16.

16 Gérard L, Galicier L, Maillard A, Boulanger E, Quint L, Sophie M, et al. Systemic non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients with effective suppression of HIV replication: persistent occurrence but improved survival. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002;30(5):478-84.

17 Little RF, Pittaluga S, Grant N, Steinberg SM, Kavlick MF, Mitsuya H, et al. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome–related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. Blood. 2003;101(12):4653-9.

18 Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study group, Bohlius J, Schmidlin K, Costagliola D, Fatkenheuer G, May M, et al. Prognosis of HIV-associated non-Hodgkin lymphoma in patients starting combination antiretroviral therapy. AIDS. 2009;23(15):2029-37.

19 Mounier N, Spina M, Gisselbrecht C. Modern management of non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients. British Journal of Haematology. 2007;136(5):685-98.

RPDI
Setembro > Dezembro 2017 / Vol. 13 > N.º 3

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Doença por crioaglutininas e pneumonia pneumocócica – relato de caso

Cold agglutinin disease and pneumococcal pneumonia – case report

/ **Luísa Brites**[1] / **Mariana Gonçalves**[2] / **Elsa Gaspar**[3] / **Lèlita Santos**[4]

[1] Interna de Formação Específica de Reumatologia;

[2] Interna de Formação Específica de Medicina Interna e Assistente Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

[3] Assistente Hospitalar Graduado

[4] Assistente graduada sénior

Correspondência:
Luísa Brites
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Serviço de Medicina Interna A-Enfermaria B
Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075 Coimbra
Telefone: 239400400
E-mail: luisapbrites@gmail.com

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Artigo recebido em
16/11/2017
Artigo aceite para publicação em
20/12/2017

/ Resumo

A Anemia Hemolítica Auto-Imune é uma patologia rara com uma incidência de 1-3 casos/100.000/ano. Cerca de 10-20% de todos os casos são causados por anticorpos a frio, dos quais um terço é secundário a infeções por agentes atípicos. Os autores descrevem o caso de uma doente do sexo feminino, 76 anos, internada no serviço de Medicina Interna com os diagnósticos de Pneumonia Adquirida na Comunidade e Anemia Hemolítica Auto-Imune. O título de crioaglutininas foi positivo: 64. As serologias (para *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* e Legionella) e o estudo de auto-imunidade foram negativos e as hemoculturas positivas para *Streptococcos pneumoniae*, admitindo-se o diagnóstico de anemia hemolítica por crioaglutininas secundária a pneumonia pneumocócica.

Palavras-chave: anemia hemolitica auto-imune, doença por crioaglutinas, pneumonia pneumocócica

/ Abstract

Autoimmune Hemolytic Anemia is a rare condition with an incidence of 1-3 cases / 100.000 / year. About 10-20% of all cases are caused by cold antibodies, of which one third is secondary to infections by atypical agents. The authors describe the case of a 76 years old female patient, admitted in the Internal Medicine service with the diagnoses of Community Acquired Pneumonia and Autoimmune Hemolytic Anemia. Cryoagglutinin titer was positive: 64. Serologies (for **Clamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae e Legionella***) and autoimmunity study were negative and blood cultures were positive for* **Streptococcus pneumoniae***, assuming the diagnosis of Cold agglutinin disease secondary to pneumococcal pneumonia.*

Keywords: *Autoimmune hemolytic anemia, cold agglutinin disease, pneumococcal pneumonia*

/ Introdução

A Anemia Hemolítica Auto-Imune (AHAI) é uma patologia rara com uma incidência de 1-3 casos/100.000/ano caracterizada por um quadro de hemólise devido à presença de autoanticorpos contra antigénios presentes na superfície dos glóbulos vermelhos (GV).[1] A AHAI pode ser classificada como primária/idiopática ou secundária e de acordo com os tipos de anticorpos envolvidos.[2] Estes podem ser IgM, IgG ou, raramente, IgA e podem ser reativos ao calor ou ao frio. Respetivamente, o quadro será denominado de AHAI por anticorpos a quente ou por anticorpos a frio. Cerca de 10-20% de todos os casos de AHAI são causados por anticorpos a frio, dos quais um terço é secundário a infeções por agentes atípicos, nomeadamente *Mycoplasma pneumoniae* e vírus Epstein-Barr (EBV).[3-4] Os anticorpos a frio, ou crioaglutininas, ocorrem naturalmente em praticamente todos os indivíduos, mas em títulos demasiado baixos para que exista evidência de doença. Este subtipo de AHAI, também conhecido por doença por crioaglutininas, tem uma incidência de 1 por milhão por ano, uma prevalência estimada de 14 casos num milhão e é mais comum no sexo feminino.[3] O diagnóstico é estabelecido com base nos seguintes critérios: hemólise crónica, título de crioaglutininas igual ou superior a 64 a 4ºC e teste antiglobulina direto (TAD) positivo. O padrão típico do TAD consiste num teste poliespecífico positivo e num teste monoespecífico positivo para C3d e negativo para IgG.[5-7] O tratamento depende da gravidade dos sintomas e da causa da hemólise. Esta é uma etiologia mais frequente no adulto jovem, sendo rara no idoso.

/ Caso Clínico

Doente do sexo feminino, 76 anos, autónoma para as atividades de vida diária, com antecedentes pessoais de insuficiência cardíaca, diabetes tipo 2 não insulino-tratada e dislipidémia. Recorreu ao Serviço de Urgência em janeiro de 2016 por um quadro de dispneia, tosse produtiva com expetoração purulenta, arrepios, mialgias, odinofagia e rinorreia com duas semanas de evolução. Apresentava-se apirética, tensão arterial de 100/57mmHg, polipneica com oxigénio a 6L/min e com saturação periférica de 97%. À auscultação pulmonar tinha roncos e sibilos dispersos. Não eram palpáveis adenomegálias ou organomegálias. A gasometria apresentava insuficiência respiratória do tipo 1. Analiticamente destacava-se uma proteína C reativa de 21,7mg/dL, leucócitos 16,2 x10^9/L, hemoglobina (Hb) 5,5g/dL, volume corpuscular médio (VGM) 99,1fl, bilirrubina total e indireta de 4,2 e 1,7 mg/dL respetivamente e lactato desidrogenase 859 U/L. O TAD foi positivo e o teste monoespecífico foi positivo para IgM e C3d. A radiografia do tórax era compatível com pneumonia unilateral à direita. Foram colhidas hemoculturas e urocultura e foi iniciada antibioterapia empírica com amoxicilina e ácido clavulânico. Foi internada no serviço de Medicina Interna com os diagnósticos de pneumonia adquirida na comunidade e AHAI. Tratava-se de uma doente medicada no domicílio com furosemida 40mg id, linagliptina 5mg id, sinvastatina 20mg id, atenolol 100mg id, lercanidipina 10mg id, perindopril 8mg id, glucosamina 1500mg, glicazida 30mg id e ácido acetilsalicílico 100mg id. Já no internamento salienta-se o aumento dos reticulócitos (7,2%) e índice de produção de reticulócitos de 1,24, ferritina 11522ng/mL, haptoglobina <0,07g/L e ácido fólico 3,6ng/mL. O título de crioaglutininas foi positivo: 64. As serologias (para *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* e Legionella) e o estudo de auto-imunidade (anticorpos antinucleares e rastreio de doenças hepáticas autoimunes) foram negativos e as hemoculturas positivas para *S. pneumoniae*. Foi efetuada uma ecografia abdominal que mostrava a presença de um pequeno derrame peritoneal peri-hepático, periesplénico e interansas na pélvis, sem evidência de organomegálias. Foi também realizada uma tomografia computarizada abdominal que não mostrava alterações relevantes, à exceção de um derrame pleural esquerdo moderado, condicionando atelectasia dos segmentos pulmonares. Devido ao agravamento do quadro respiratório com diminuição do murmúrio vesicular na base pulmonar esquerda, foi solicitada uma radiografia do tórax onde se visualizava a presença de derrame pleural à esquerda, interpretado como derrame parapneumónico. Perante os resultados laboratoriais enunciados, foram estabelecidos os diagnósticos de pneumonia pneumocócica e AHAI por crioaglutininas secundária ao quadro infeccioso e défice de folatos. Por apresentar uma resposta parcial à terapêutica com persistência de elevação de reagentes de fase aguda e picos febris intermitentes, a doente cumpriu um ciclo de antibioterapia com ceftriaxone durante 12 dias e azitromicina durante 6 dias. Por convicções religiosas, a doente recusou transfusão sanguínea e foi iniciada corticoterapia na dose de 1mg/kg/dia por via endovenosa. Durante o internamento, objetivou-se uma boa evolução clínica e radiológica com resolução do quadro respiratório e derrame pleural. À data da alta encontrava-se apirética, hemodinâmicamente estável, tendo-se registado descida dos parâmetros inflamatórios, subida dos valores de Hb (9,8g/dL) e normalização dos valores de glicémia. Na consulta de reavaliação aos 2 meses após a alta, a doente encontrava-se assintomática, com valor de Hb de 12g/dL e VGM de 90,6fl.

/ Discussão

No idoso, a anemia é um achado frequente, geralmente interpretado como associado a patologias crónicas ou défices nutricionais. No entanto, não descurando uma possível etiologia multifatorial, deve ser realizado o estudo etiológico completo. A maioria dos casos de doença por crioaglutininas é idiopática mas é conhecida a sua associação a processos linfoproliferativos e infecciosos. As infeções mais frequentemente associadas devem-se a *M. pneumoniae* e EBV e raramente há associação com outras infeções víricas ou bacterianas. Os autores realizaram uma pesquisa na literatura disponível, nomeadamente na base

de dados *Pubmed* com as palavras-chave *Cold agglutinin disease, Immunohemolytic anemia, Pneumonia, Pneumococcal pneumonia* e *S. pneumoniae* entre 1900 e 2015, tendo encontrado apenas 4 casos descritos de doença por aglutininas secundária a pneumonia pneumocócica. Assim, a associação entre estas duas patologias é muito rara, havendo a possibilidade de existirem mais casos subdiagnosticados, com boa evolução pela terapêutica dirigida à infeção. Desta forma, *S. pneumoniae* deve também ser considerado na lista de possíveis microorganismos causadores de AHAI por crioaglutininas.

/ Bibliografia

1 Medscape. [Homepage na internet]. Hemolytic Anemia Treatment & Management. [consultado em 28 Fevereiro de 2016]. Disponível em: http://emedicine.medscape.com/article/201066-treatment

2 Uptodate. [Homepage na internet]. Diagnosis of hemolytic anemia in the adult. [consultado em 28 Fevereiro de 2016]. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-hemolytic-anemia-in-the-adult

3 Uptodate. [Homepage na internet]. Cold agglutinin disease [consultado em 10 Março de 2016]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/cold-agglutinin-disease?source=search_result&search=cold%20agglutinin%20disease&selectedTitle=1~46

4 H. Charles. The Clinical Pictures of Autoimmune Hemolytic Anemia. Transfus Med Hemother. 2015;42:317–324

5 Berentsen S, Tjønnfjord B. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. Blood Ver. 2012;26:107–115

6 Berentsen S. How I manage cold agglutinin disease. Br J Haematol. 2011;153:309-17

7 Berentsen S. Role of Complement in Autoimmune Hemolytic Anemia. Transfus Med Hemother. 2015;42:303–310

8 Matthew B,Erich M, Joseph P, John D. Autoimmune Hemolytic Anemia in a 2-Year-Old Child With Pneumococcal Pneumonia. Clin Pediatr (Phila). 2011;50:974-7

9 Salvador M, Joan G, Javier S, Rosa MB. Cold agglutinin disease and pneumococal pneumonia Med Clin. 2009;133:646–647

10 Rodríguez MJ, Rodríguez OA, González MF, Saavedra LJ, Beléndez BC, Galarón GP. Cold agglutinin induced autoimmune haemolytic anaemia secondary to pneumococcic pneumonia. An Pediatr. 2010;72:440-2

EVENTOS NACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ **Curso de pós-graduação "Infeção VIH/SIDA"**
– 10ª edição, Organizado por Associação de apoio a reuniões de infecciologia (AARI), Auditório no centro de congressos da secção regional norte da Ordem dos Médicos ,
19 de Março até final de Junho de 2018

/ **XI Congresso nacional de SIDA e XIV Congresso nacional de doenças infecciosas e microbiologia clínica**
Organizados por Associação Portuguesa para o Estudo clínico da SIDA (APECS) e Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia
28 Novembro a 1 Dezembro de 2018

EVENTOS INTERNACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ **CROI 2018**
Boston, Massachusetts, at the Hynes Convention
March 4 to 7, 2018
www.croiconference.org

/ **28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases,**
Madrid, Spain
21 - 24 April 2018

/ **HIV and Hepatitis Management: THE NEW YORK COURSE 2018**
Sheraton New York Times Square, New York City
May 10-11, 2018
http://www.newyorkcourse.com/

/ **ASM Microbe**
Atlanta, GA, USA
7-11 June 2018

/ **HIV Update: Contemporary Issues in Management 2018**
Fenway Health Boston
May, 31- June 2, 2017
http://hivupdateboston.com/

/ **22nd International AIDS Conference (AIDS 2018)**
Amsterdam, Netherlands
23-27 July 2018

/ **EACS HIV Summer School**
August 30, 2018 – September 3, 2018
Montpellier, France

/ **IDWeek 2018TM**
October 3-7, 2018
San Francisco, CA
http://www.idweek.org/

/ **HIV Glasgow**
28-31 October 2018
http://hivglasgow.org/

/ **The Liver Meeting 2018**
American Association for the Study of Liver Diseases 69th Annual Meeting
November 9, 2018 - November 13, 2018
San Francisco, CA, United States
www.aasld.org/

ERRATA / *ERRATA*

Na revista RPDI 13-2 no artigo **Endocardite por Stenotrophomonas *maltophilia*, a propósito de um caso clínico** apareceu erradamente o *Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar Tâmega e Sousa* como filiação dos autores

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://spdimc.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: ☐☐☐☐ / ☐☐ / ☐☐

(Este documento pode ser fotocopiado)

Triumeq®▼
dolutegravir/abacavir/
lamivudina

força intrínseca[1]

O único regime de associação de dose fixa baseado em dolutegravir[1]

O ÚNICO REGIME ANTIRRETROVÍRICO SIMULTANEAMENTE COM:

EFICÁCIA SUPERIOR[1,3†]

- Superioridade estatística às 48[2,3], 96 e 144 semanas[2] em doentes não sujeitos a tratamento antirretrovírico prévio.[2,3]

+

ELEVADA BARREIRA À RESISTÊNCIA[1-5†]

- 0 resistências emergentes do tratamento em doentes não sujeitos a tratamento antirretrovírico prévio.[1-5]

+

AUSÊNCIA DE POTENCIADOR[1†]

- 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]

† 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. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver sítio da internet do INFARMED: http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage; E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt.

NOME DO MEDICAMENTO Triumeq **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA, FORMA FARMACÊUTICA** Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de dolutegravir (sob a forma de sódio), 600 mg de abacavir (sob a forma de sulfato) e 300 mg de lamivudina. **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS** Tratamento de adultos e adolescentes infetados com o VIH com mais de 12 anos de idade e que pesem pelo menos 40 kg. Antes do início da terapêutica com medicamentos contendo abacavir, deve ser realizado o teste para deteção da presença do alelo HLA-B*5701 em qualquer doente infetado por VIH, independentemente da sua origem étnica. O abacavir não deve ser utilizado em doentes que se saiba possuírem o alelo HLA-B*5701. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO** Deve ser prescrito por um médico experiente no controlo da infeção por VIH. *Adultos e adolescentes (>40 kg):* Um comprimido 1x/dia. Não deve ser administrado a adultos ou adolescentes com peso <40 kg, porque a dose do comprimido é fixa e não pode ser reduzida. Não deve ser prescrito a doentes que necessitem de ajuste da dose. Estão disponíveis formulações separadas de dolutegravir, abacavir ou lamivudina para os casos em que está indicada a interrupção ou ajuste de dose de uma das substâncias ativas. O médico deverá consultar os respetivos RCMs. *Doses esquecidas:* Caso o doente se esqueça de tomar uma dose, deve-a tomar o mais rapidamente possível, desde que a próxima dose não esteja prevista no prazo de 4 horas. Se a dose seguinte estiver prevista num prazo de 4 horas, o doente não deve tomar a dose esquecida e deve, simplesmente, retomar o esquema posológico habitual. *Idosos (≥ 65 anos):* Os dados disponíveis são limitados. Não existe evidência de que requeiram uma dose diferente da dos doentes adultos jovens. Recomenda-se precaução especial neste grupo etário devido às alterações associadas com a idade, tais como a diminuição na função renal e alterações dos parâmetros hematológicos. *Compromisso renal:* Não se recomenda a utilização em doentes com ClCr < 50 ml/min. *Compromisso hepático:* O abacavir é metabolizado principalmente pelo fígado. Não existe informação clínica disponível em doentes com compromisso hepático moderado ou grave, e por isso não se recomenda a utilização de Triumeq, a menos que se considere necessário. É necessário monitorizar cuidadosamente os doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação de Child-Pugh 5-6), incluindo monitorização dos níveis plasmáticos de abacavir se possível. *População pediátrica:* Não existem dados disponíveis. Modo de administração: Via oral. Pode ser tomado com ou sem alimentos. **CONTRAINDICAÇÕES** Hipersensibilidade ao dolutegravir, abacavir ou lamivudina ou a qualquer um dos excipientes. Administração concomitante com dofetilida. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO** Transmissão do VIH: Embora uma supressão vírica eficaz com TAR tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Devem ser tomadas precauções de acordo com as orientações nacionais. Reações de hipersensibilidade: Tanto o abacavir como o dolutegravir estão associados com um risco de reações de hipersensibilidade, e partilham algumas características comuns como febre e/ou erupção cutânea com outros sintomas que indicam envolvimento multissistémico. O tempo até ao início foi tipicamente de 10-14 dias para reações associadas com abacavir e dolutegravir, embora as reações com abacavir possam ocorrer em qualquer altura durante a terapêutica. Clinicamente não é possível determinar se uma reação de hipersensibilidade com Triumeq é causada por abacavir ou dolutegravir. Foram observadas reações de hipersensibilidade mais frequentemente com abacavir, algumas das quais foram potencialmente fatais, e em casos raros fatais, quando não foram tratadas de forma apropriada. O risco de ocorrência de reação de hipersensibilidade com abacavir é elevado em doentes que 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 desfazer-se dos comprimidos de Triumeq não utilizados. *Descrição clínica das reações de hipersensibilidade* Notificadas reações de hipersensibilidade em <1% dos doentes tratados com dolutegravir em estudos clínicos, caracterizadas por erupção cutânea, alterações constitucionais e, por vezes, disfunção orgânica, incluindo reações hepáticas graves. As reações de hipersensibilidade ao abacavir foram bem caracterizadas ao longo dos estudos clínicos e durante o acompanhamento pós-comercialização. Os sintomas aparecem normalmente nas primeiras seis semanas (média do tempo para início de 11 dias) após início do tratamento com abacavir, **embora estas reações possam ocorrer em qualquer altura durante a terapêutica.** Quase todas as reações de hipersensibilidade ao abacavir irão incluir febre e/ou erupção cutânea (normalmente maculopapular ou urticariana) 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 **poderão confundir o diagnóstico de reação de hipersensibilidade com doença respiratória (pneumonia, bronquite, faringite) ou gastroenterite.** Os sintomas relacionados com esta reação de hipersensibilidade agravam-se com a continuação da terapêutica e **podem ser potencialmente fatais.** Estes sintomas normalmente resolvem-se com a descontinuação de abacavir. Raramente, os doentes que pararam de tomar abacavir por razões que não os sintomas de reação de hipersensibilidade também tiveram reações potencialmente fatais horas após o reinício da terapêutica com abacavir. Nestes doentes, o reinício de abacavir tem de ser feito num local em que a assistência médica seja facilmente disponibilizada. Peso e parâmetros metabólicos: Durante a terapêutica antirretrovírica pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose 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 TARC 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 antivírica concomitante para a hepatite B ou C, consultar o RCM para estes medicamentos. Triumeq inclui lamivudina, que é ativa contra a hepatite B. O abacavir e o dolutegravir não possuem tal atividade. A monoterapia com lamivudina não é habitualmente considerada um tratamento adequado para a hepatite B, uma vez que o risco de desenvolvimento de resistência à hepatite B é elevado. Se Triumeq for utilizado em doentes coinfetados com hepatite B, normalmente é necessário um antivírico adicional. Devem consultar-se as linhas de orientação de tratamento. Caso Triumeq seja interrompido em doentes coinfetados 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 por VIH com deficiência imunitária grave à data da instituição da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a patogénios 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 TARC. Exemplos relevantes: retinite por citomegalovírus, infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais, pneumonia causada por *Pneumocystis carinii*. Quaisquer sintomas de inflamação devem ser avaliados e, quando necessário, instituído o tratamento. Tem sido notificada a ocorrência de doenças autoimunes (tais como Doença de Graves) no contexto de reativação imunológica; contudo, o tempo notificado para o início é mais variável e estas situações podem ocorrer vários meses após o início do tratamento. No início da terapêutica com dolutegravir, foram observados em alguns doentes com coinfeção por hepatite B e/ou C, aumentos dos valores das análises hepáticas consistentes com síndrome de reconstituição imunológica. Recomenda-se a monitorização dos parâmetros bioquímicos hepáticos em doentes com coinfeção por hepatite B e/ou C. Disfunção mitocondrial após exposição *in utero*: Os análogos dos nucleosídeos e nucleótidos podem, num grau variável, ter um impacto na função mitocondrial, o qual é mais pronunciado com a estavudina, didanosina e zidovudina. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos dos nucleosídeos; estas estavam relacionadas predominantemente com regimes contendo zidovudina. As principais reações adversas notificadas são afeções hematológicas (anemia, neutropenia) e doenças metabólicas (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reações foram com frequência transitórias. Foram notificadas raramente algumas afeções neurológicas de início tardio (hipertonia, convulsões, comportamento anómalo). Desconhece-se, até ao momento, se estas afeções neurológicas são transitórias ou permanentes. Estes resultados devem ser tidos em consideração em qualquer criança exposta *in utero* a análogos dos nucleosídeos e nucleótidos que apresente sinais clínicos graves de etiologia desconhecida, especialmente sinais neurológicos. Estes resultados não afetam as recomendações nacionais atuais sobre a utilização de terapêutica antirretrovírica em mulheres grávidas, para prevenir a transmissão vertical do VIH. Enfarte do miocárdio: Estudos observacionais mostraram uma associação entre o enfarte do miocárdio e o uso de abacavir. Esses estudos incluíram principalmente doentes com experiência prévia de TAR. Dados dos ensaios clínicos mostraram um número limitado de enfartes do miocárdio e não conseguiram excluir um pequeno aumento do risco. No conjunto, os dados disponíveis dos estudos coorte observacionais e de ensaios aleatorizados mostram alguma inconsistência pelo que não podem confirmar ou refutar a relação de causalidade entre o tratamento com abacavir e o risco de enfarte do miocárdio. Não foi encontrado nenhum mecanismo biológico para explicar um potencial aumento do risco. Quando prescrever Triumeq devem ser tomadas ações para tentar minimizar todos os fatores de risco modificáveis (ex. fumar, hipertensão e hiperlipidemia). Osteonecrose: Notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a TARC, apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo utilização de corticosteroides, bifosfonatos, consumo de álcool, imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos. Infeções oportunistas: Triumeq não é uma cura para a infeção por VIH, pelo que os doentes podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção por VIH. Resistência ao medicamento: Uma vez que a dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg 2x/dia em doentes com resistência aos inibidores da integrase, a utilização de Triumeq não é recomendada em doentes com resistência a inibidores da integrase. Interações medicamentosas: Uma vez que a dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg 2x/dia quando administrado concomitantemente com etravirina (sem inibidores da protease potenciados), 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 catiões polivalentes. Recomenda-se que Triumeq seja administrado 2 horas antes ou 6 horas após estes agentes e após tomar suplementos de cálcio ou de ferro. Dolutegravir aumentou as concentrações de metformina. Para manter o controlo glicémico, deve ser considerado um ajuste de dose de metformina quando se inicia e interrompe a administração concomitante de dolutegravir com metformina. Esta combinação pode aumentar o risco de acidose láctica em doentes com compromisso renal moderado (estadio 3a da depuração da creatinina [CrCl] 45– 59 ml/min) e recomenda-se uma abordagem cautelosa. A redução da dose da metformina deve ser fortemente considerada. A combinação de lamivudina com cladribina não é recomendada. Triumeq não deve ser tomado com quaisquer outros medicamentos contendo dolutegravir, abacavir, lamivudina ou emtricitabina. **EFEITOS INDESEJÁVEIS** As reações adversas mais frequentemente notificadas consideradas possíveis ou provavelmente relacionadas com dolutegravir e abacavir/lamivudina foram náuseas (12%), insónia (7%), tonturas (6%) e cefaleia (6%). Muitas das reações adversas listadas ocorrem frequentemente (náuseas, vómitos, diarreia, febre, letargia, erupção cutânea) em doentes com hipersensibilidade ao abacavir. Os doentes com qualquer um destes sintomas devem ser cuidadosamente avaliados para a presença desta hipersensibilidade. Foram notificados casos muito raros de eritema multiforme, síndrome de *Stevens-Johnson* ou necrólise epidérmica tóxica em que a hipersensibilidade ao abacavir não pôde ser excluída. Nestas situações os medicamentos contendo abacavir devem ser interrompidos permanentemente. O acontecimento adverso mais grave possivelmente relacionado com o tratamento com dolutegravir e abacavir/lamivudina, visto em doentes individuais, foi uma reação de hipersensibilidade que incluiu erupção cutânea e efeitos hepáticos graves. **Doenças do sangue e do sistema linfático:** *Pouco frequentes:* neutropenia, anemia, trombocitopenia *Muito raros:* aplasia pura dos glóbulos vermelhos **Doenças do sistema imunitário:** *Frequentes:* hipersensibilidade *Pouco frequentes:* síndrome de reconstituição imunológica **Doenças do metabolismo e da nutrição:** *Frequentes:* anorexia *Pouco frequentes:* hipertrigliceridemia, hiperglicemia *Muito raros:* acidose láctica **Perturbações do foro psiquiátrico:** *Muito frequentes:* insónia *Frequentes:* sonhos anormais, depressão, pesadelos, perturbação do sono *Pouco frequentes:* ideação suicida ou tentativa de suicídio (principalmente em doentes com história pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica) **Doenças do sistema nervoso:** *Muito frequentes:* cefaleia *Frequentes:* tonturas, sonolência, letargia *Muito raros:* neuropatia periférica, parestesia **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:** *Frequentes:* tosse, sintomas nasais **Doenças gastrointestinais:** *Muito frequentes:* náuseas, diarreia *Frequentes:* vómitos, flatulência, dor abdominal, dor abdominal alta, distensão abdominal, mal-estar abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, dispepsia *Raros:* pancreatite **Afeções hepatobiliares:** *Pouco frequentes:* hepatite **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:** *Frequentes:* erupção cutânea, prurido, alopecia *Muito raros:* eritema multiforme, síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica **Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos:** *Frequentes:* artralgia, afeções musculares (incluindo mialgia) *Raros:* rabdomiólise **Perturbações gerais e alterações no local de administração:** *Muito frequentes:* fadiga *Frequentes:* astenia, febre, mal-estar geral **Exames complementares de diagnóstico:** *Frequentes:* aumentos da CPK, aumentos da ALT/AST *Raros:* aumentos da amilase. **Hipersensibilidade ao abacavir** Ver acima. Os sinais e sintomas que foram notificados em pelo menos 10% dos doentes com uma reação de hipersensibilidade estão em negrito. *Pele* **Erupção cutânea** (normalmente maculopapular ou urticariana) *Trato gastrointestinal* **Náuseas, vómitos, 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, linfoadenopatias, hipotensão, conjuntivite, anafilaxia *Neurológicos/Psiquiátricos* **Cefaleia**, parestesia *Hematológicos* Linfopenia *Fígado/pâncreas* **Aumento dos testes da função hepática**, hepatite, insuficiência hepática *Musculosqueléticos* **Mialgia**, raramente miólise, artralgia, aumento da creatina fosfoquinase *Urologia* Aumento da creatinina, insuficiência renal. Alterações nos parâmetros químicos laboratoriais: Durante a primeira semana de tratamento com dolutegravir ocorreram aumentos da creatinina sérica que se mantiveram estáveis ao longo de 96 semanas. Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes uma vez que não refletem uma alteração na taxa de filtração glomerular. Foram também notificados aumentos assintomáticos na CPK principalmente em associação com exercício com a terapêutica com dolutegravir. População pediátrica: Não existem dados sobre os efeitos de Triumeq na população pediátrica. **TITULAR DA AIM** ViiV Healthcare UK Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Reino Unido **DATA DA REVISÃO DO TEXTO** janeiro de 2017. Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu. Para mais informações deverá contactar o representante local do titular da AIM. VIIVHIV Healthcare, Unipessoal Lda., R. Dr. António Loureiro Borges, nº3, Arquiparque-Miraflores, 1495-131 Algés, NIPC-509117961.

Medicamento sujeito a receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Para mais informações e em caso de suspeita de acontecimento adverso ou de outra informação de segurança, 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® - janeiro 2017. **2.** Walmsley S, *et al.* J Acquir Immune Defic Syndr. 2015;70:515-519. **3.** Orrell C, *et al.* Apresentado na International AIDS Conference (IAC), 18-22 de julho, Durban, África do Sul. Resumo nº 10215. **4.** Molina J-M, *et al.* Lancet HIV. 2015;2:e127-e136. **5.** Raffi F, *et al.* Lancet Infect Dis. 2013; 13:927-935.

PRT/TRIM/0058/16(1) Data de preparação: março 2017

Triumeq® é uma marca registada das empresas do grupo ViiV Healthcare. ©2017. Todos os direitos reservados às empresas do grupo ViiV Healthcare.

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

Triumeq® ▼
dolutegravir/abacavir/
lamivudina

Genvoya®▼
elvitegravir 150mg/cobicistate 150mg/emtricitabina 200mg/tenofovir alafenamida 10mg comprimidos

INOVAÇÃO GENVOYA®▼ SIGNIFICA...

EFICÁCIA[1-5]

- **92% de supressão virológica*** *vs.* 90% no braço de E/C/F/TDF à semana 48, em doentes *naïve*[1,5]
- **Superioridade estatística na manutenção da supressão virológica*** às semanas 48 e 96, em doentes que mudaram de regimes baseados em Truvada®[1,2,3]

EVIDÊNCIA CLÍNICA A LONGO PRAZO[1,4]

Aos 3 anos, eficácia estatisticamente superior** *vs.* E/C/F/TDF no tratamento de doentes *naïve*, **84% *vs.* 80%*****[1,4]

TAF

NÍVEIS DE TENOFOVIR MAIS BAIXOS NO PLASMA[1,5-10]

TAF proporcionou uma redução de **91%** dos níveis plasmáticos de Tenofovir *vs.* TDF[1,5-10]

MENOR IMPACTO NA FUNÇÃO RENAL E ÓSSEA[1-3]

- Os marcadores da função renal**** e a DMO (anca e coluna vertebral) melhoraram nos doentes que mudaram de regimes terapêuticos baseados em Truvada® para Genvoya®▼ às semanas 48 e 96[1-3]
- Aprovado para doentes***** infetados pelo VIH-1 com uma ClCr ≥ a 30 ml/min, incluindo doentes com insuficiência renal ligeira a moderada[1]

COMO PODE A INOVAÇÃO DE GENVOYA®▼ BENEFICIAR OS SEUS DOENTES INFETADOS POR VIH-1?

II - Inibidores da integrase; *ARN VIH-1 <50 cópias/ml; **À semana 48 não inferioridade GEN (92%) *vs.* STB (90%); ***Diferença de tratamento 4,2; 95% CI 0,6 a 7,8; ****Clearence de creatinina, proteinuria e rácios de RBP e β-2 Microglobulina com creatinina (RBP: Cr e β-2 Microglob: Cr); *****Adultos e adolescentes (com 12 anos de idade ou mais, com peso corporal de, pelo menos, 35 kg), com infeção pelo VIH-1, sem quaisquer mutações conhecidas associadas a resistência à classe dos inibidores da integrase, emtricitabina ou tenofovir.

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO. ▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver RCM completo. **NOME DO MEDICAMENTO E FORMA FARMACÊUTICA**: Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimidos revestidos por película. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**: Cada comprimido contém 150 mg de elvitegravir, 150 mg de cobicistate, 200 mg de emtricitabina, tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 10 mg de tenofovir alafenamida e 60 mg de lactose (sob a forma de mono-hidrato). Consultar o RCM para mais informação sobre excipientes adicionais. **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS:** Tratamento de adultos e adolescentes (com 12 anos de idade ou mais, com um peso corporal de, pelo menos, 35 kg), com infeção pelo VIH-1, sem quaisquer mutações conhecidas associadas a resistência à classe dos inibidores da integrase, emtricitabina ou tenofovir. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** Adultos e adolescentes com 12 anos de idade ou mais, com um peso de, pelo menos, 35 kg: 1 comprimido por via oral, uma vez por dia, com alimentos. População pediátrica: Não existem dados disponíveis. Idosos: Não é necessário um ajuste posológico de Genvoya em doentes idosos. Compromisso renal: Genvoya não deve ser iniciado em doentes com uma ClCr estimada <30 ml/min e deve ser descontinuado em doentes com uma ClCr estimada que diminui para valores abaixo de 30 ml/min durante o tratamento. Genvoya não deve ser mastigado, esmagado ou dividido. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer dos excipientes. Coadministração com alfuzosina, amiodarona, quinidina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, di-hidroergotamina, ergometrina, ergotamina, cisaprida, hipericão (*Hypericum perforatum*), lovastatina, sinvastatina, pimozida, sildenafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, midazolam administrado por via oral e triazolam. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO:** O risco de transmissão sexual não pode ser excluído. A segurança e eficácia de Genvoya em doentes coinfetados pelo VIH-1 e pelo VHC não foram estabelecidas. O tenofovir alafenamida é ativo contra o vírus da hepatite B (VHB). A descontinuação do tratamento com Genvoya em doentes coinfetados pelo VIH e pelo VHB pode estar associada a exacerbações agudas graves de hepatite. Não administrar com outros medicamentos contendo tenofovir disoproxil, lamivudina ou adefovir dipivoxil utilizados para hepatite B. Considerar a paragem ou descontinuação do tratamento em doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica ativa se for evidenciado agravamento da doença hepática. Durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Os análogos dos nucleosídeos e nucleótidos podem, num grau variável, ter um impacto na função mitocondrial. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos dos nucleosídeos. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento. Os doentes em tratamento com Genvoya ou outra TA podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção pelo VIH. Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a TA combinada. Não se pode excluir um risco potencial de nefrotoxicidade com Genvoya. Genvoya não deve ser administrado com outros medicamentos antirretrovirais. A coadministração de Genvoya com contracetivos orais contendo progestagénios que não sejam o norgestimato deve ser evitada. O contracetivo hormonal deve conter, pelo menos, 30 µg de etinilestradiol e conter norgestimato como progestagénio ou as doentes devem utilizar um método de contraceção alternativo fiável. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp, ou má absorção de glucose galactose não devem tomar este medicamento. Recomenda-se separar a administração de Genvoya e de antiácidos e suplementos multivitamínicos em, pelo menos, 4 horas. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO**: Ver utilização concomitante contraindicada na secção "Contraindicações". Utilização concomitante não recomendada: rifabutina, boceprevir e corticosteroides (exceto produtos de uso cutâneo) metabolizados pelo CYP3A. Outras interações possíveis: cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, fluconazol, claritromicina, telitromicina, fluticasona, metformina, digoxina, disopiramida, flecainida, lidocaína sistémica, mexiletina, propafenona, metoprolol, timolol, amlodipina, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil, bosentano, varfarina, dabigatrano, salmeterol, rosuvastatina, atorvastatina, pitavastatina, pravastatina, fluvastatina, sildenafil, tadalafil, vardenafil, escitalopram, trazodona, ciclosporina, sirolimus, tacrolimus, buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam administrado por via intravenosa e colquicina. Desconhece-se se a coadministração de Genvoya e de inibidores da xantina oxidase (p. ex., febuxostate) aumentará a exposição sistémica ao tenofovir. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** As reações adversas (RA) notificadas mais frequentemente em estudos clínicos com Genvoya em doentes sem terapêutica prévia foram náuseas (11%), diarreia (7%) e cefaleias (6%). Podem ocorrer alterações na creatinina sérica e nas análises laboratoriais dos lípidos. RA muito frequentes: náuseas. RA frequentes: sonhos anormais, cefaleias, tonturas, diarreia, vómitos, dor abdominal, flatulência, erupção cutânea e fadiga. RA pouco frequentes: anemia, depressão, dispepsia, angioedema e prurido. Para mais informação, consultar o RCM completo. Data de aprovação do texto do RCM: julho 2017.

▼Após a aprovação da Autorização de Introdução no Mercado, este medicamento encontra-se sujeito a monitorização adicional, conforme indicado pela presença deste triângulo preto invertido. Quaisquer suspeitas de reações adversas ao Genvoya devem ser notificadas à Gilead Sciences, Lda., via e-mail para portugal.safety@gilead.com ou telefone para +351217928790 e/ou ao INFARMED, I.P., através do sistema nacional de notificação, via e-mail para farmacovigilancia@infarmed.pt ou telefone para +351217987373.

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

Referências: 1. RCM Genvoya®▼. Disponível em: www.ema.europa.eu; **2.** DeJesus E, *et al.* ASM Microbe, 16-20 junho 2016; Boston, MA, EUA, Poster LB-087; **3.** Mills A, *et al.* Lancet Infect Dis 2016; 16(1): 43-52; **4.** Arribas J, *et al.* CROI 2017. Poster 453; **5.** Sax PE, *et al.* Lancet 2015; 385(9987): 2606-2615; **6.** Lee WA, *et al.* Antimicrob Agents Chemother 2005; 49(5): 1898-1906; **7.** Birkus G, *et al.* Antimicrob Agents Chemother 2007; 51(2): 543-550; **8.** Babusis D, *et al.* Mol Pharm 2013; 10(2): 459-466; **9.** Ruane PJ, *et al.* J Acquir immune Delic Syndr 2013; 63: 449-455; **10.** Gupta SK, *et al.* IAS 2015; Vancouver, Canada. Oral Presentation TUAB103.

GILEAD
Advancing Therapeutics. Improving Lives.

Gilead Sciences, Lda.
Atrium Saldanha, Praça Duque de Saldanha n.º 1 - 8.º A e B, 1050-094 Lisboa - Portugal
Tel.: 21 792 87 90 - Fax: 21 792 87 99 | N.º de contribuinte: 503 604 704
Informação médica através de N.º Verde (800 207 489) ou departamento.medico@gilead.com.
Os acontecimentos adversos deverão ser notificados e comunicados à Gilead Sciences, Lda., por telefone, fax ou para portugal.safety@gilead.com.
Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados.
Data de preparação: setembro 2017 | GNV/PT/17-07/PR/1239

ZERBAXA®
ceftolozano/tazobactam
IV (1 g/0,5 g)

ZERBAXA® (ceftolozano/tazobactam) combina uma nova cefalosporina com atividade antipseudomonas com um inibidor das beta-lactamases comprovado[1,2]

Considere ZERBAXA® quando tratar doentes com infeções complicadas das vias urinárias, pielonefrite aguda e infeções intra-abdominais complicadas[2]

Informações Compatíveis com o RCM – ZERBAXA®

▼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 completo. **Nome do medicamento –** Zerbaxa® 1 g/0,5 g: pó para concentrado para solução para perfusão. **Forma farmacêutica e Composição quantitativa e qualitativa –** Cada frasco para injetáveis contém sulfato de ceftolozano equivalente a 1 g de ceftolozano e tazobactam sódico equivalente a 0,5 g de tazobactam. **Indicações terapêuticas –** Zerbaxa® está indicado para o tratamento de infeções bacterianas intra-abdominais complicadas (em associação com metronidazol), pielonefrite aguda e infeções complicadas das vias urinárias em adultos. Ceftolozano exerce atividade bactericida através de ligação às *penicillin-binding proteins* e tazobactam é um inibidor de beta-lactamases da classe molecular A, exceto carbapenemases do grupo serina, como KPC. Tazobactam não inibe beta-lactamases tipo AmpC, OXA-carbapenemases ou metalo-beta-lactamases. **Posologia e modo de administração –** A dose recomendada é de 1 g ceftolozano/0,5 g tazobactam de 8 em 8 horas por via intravenosa, com tempo de perfusão de 60 minutos. No caso das infeções intra-abdominais complicadas, está indicada a associação com metronidazol quando haja suspeita de infeção por agentes anaeróbios. A duração da terapêutica recomendada é de 7 dias para a pielonefrite aguda e infeção complicada das vias urinárias e 4-14 dias para a infeção intra-abdominal complicada. **Contraindicações –** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes; Hipersensibilidade grave (por ex.: reação anafilática, reação cutânea grave) a qualquer outro tipo de agente beta-lactâmico (penicilinas, cefalosporinas ou carbapenemes). **Efeitos indesejáveis – Advertências e precauções especiais de utilização –** Não é necessário ajuste posológico em doentes idosos (≥65 anos) ou doentes com compromisso hepático. Segurança e eficácia de ceftolozano/tazobactam em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos ainda não estabelecidas. Foi observado declínio da função renal em doentes a receber ceftolozano/tazobactam. A dose de Zerbaxa® deve ser ajustada à função renal. Doentes com compromisso renal de base devem ser monitorizados durante o tratamento e deve-se proceder a ajuste da dose de acordo com a função renal. Notificada diarreia associada a *Clostridium difficile* (CDAD) com utilização de ceftolozano/tazobactam. Os efeitos de ceftolozano e tazobactam sobre a fertilidade no ser humano não foram estudados. Zerbaxa® apenas deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício esperado justificar os possíveis riscos para a mulher grávida e para o feto. Reações adversas notificadas mais frequentemente foram trombocitose, hipocaliemia, insónia, ansiedade, tonturas, hipotensão, náuseas, dor abdominal, cefaleia, obstipação, diarreia, erupção cutânea, pirexia, dor ou flebite no local de perfusão, reação no local de perfusão, aumento da alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase. **Interações medicamentosas e outras formas de interação –** Não se antecipam interações medicamentosas significativas entre ceftolozano/tazobactam e inibidores ou indutores das enzimas do citocromo P450. Tazobactam é um substrato para OAT1 e OAT3. Substâncias que inibem OAT1 e OAT3 (p. ex., probenecida) podem aumentar as concentrações plasmáticas de tazobactam. **Data da revisão do texto:** abril de 2016. **Medicamento sujeito a receita médica. Medicamento não comparticipado, comercializado em meio hospitalar. Para mais informações contactar o titular de AIM ou seu representante local Merck Sharp & Dohme, Lda.**

Referências:

1. Snydman DR, McDermott LA, Jacobus NV. Activity of ceftolozane-tazobactam against a broad spectrum of recent clinical anaerobic isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(2):1218-23.
2. Resumo das Características do Medicamento aprovado de ZERBAXA®.

Merck Sharp & Dohme, Lda.
Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19, Porto Salvo 2770-192 Paço de Arcos
www.msd.pt | Tel. 214 465 700 | NIPC 500 191 360

Copyright © 2017 Merck Sharp & Dohme Corp., uma subsidiária de Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, EUA.
Todos os direitos reservados. Medicamento sujeito a receita médica. Medicamento não comparticipado, comercializado em meio hospitalar.
Para mais informações contactar o titular de AIM ou seu representante local.

AINF-1206175-0000 01/2017

MSD
Fique bem