

## Congresso nacional de sida e doenças infecciosas

/5

- /9 Comparação entre registos anteriores de Teste Tuberculínico e “Interferon Gamma Release Assay” atual em profissionais de saúde expostos em contexto hospitalar
- /19 Hemorragia retroperitoneal espontânea em doentes hipocoagulados com infeção por SARS-CoV-2
- /25 Paniculite por *Streptococcus pyogenes*
- /29 Osteomielite por *Clostridium perfringens* num doente com Artrite Reumatóide

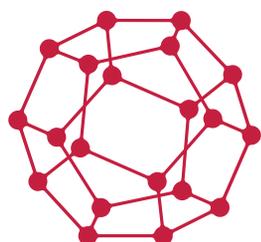


**XV**  
**Congresso Nacional de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica**

**XIII Congresso Nacional VIH/SIDA**

**2022** 30 | novembro  
03 | dezembro

Hotel MH Atlântico, Peniche



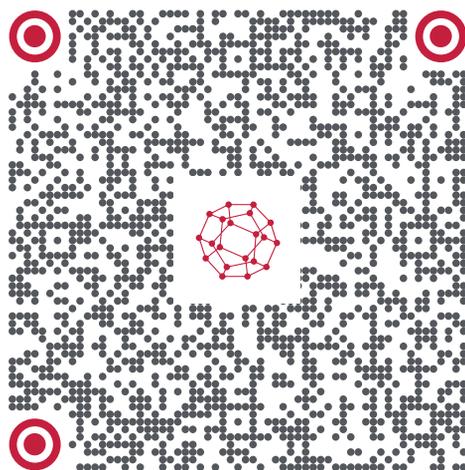
# HIV COLLECTIVE

Knowledge Center

## Um centro de conhecimento sobre VIH ao seu dispor.

Resultante da colaboração de peritos portugueses com experiência reconhecida na gestão clínica e tratamento da Infecção por VIH, o **HIV Collective** reúne um conjunto de recursos nesta área terapêutica, promovendo a reflexão sobre a definição do sucesso terapêutico, com vista à prestação dos melhores cuidados clínicos às pessoas que vivem com VIH.

Explore os nossos conteúdos no **site GileadPRO**, descarregue e utilize os que lhe forem úteis.



**Dissemine esta informação!**

### Ficha Técnica

#### / Propriedade, Edição e Publicidade

Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica  
Rua Padre Américo, nº 2 A, Escritório 6  
1600-548 Lisboa  
Tel.: 91 248 69 93  
E-mail: spdimc@gmail.com

#### / Diretor

Prof. Doutor Saraiva da Cunha

#### / Paginação

Glauco Magalhães

#### / Revisão

Dra. Margarida Baldaia

#### / Impressão

Papelmunde

#### / Depósito legal

246017/06

#### / ISSN 0870-1571

/ ISSN 2183-671X (edição digital)

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

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

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

Indexada no Índice das Revistas Médicas Portuguesas.

### Corpos Sociais da SPDIMC

#### / Direção

Presidente – Dr. Joaquim Oliveira  
Vice-Presidente – Dra. Isabel Ramos  
Secretário – Dr. António Maio  
Tesoureiro – Dra. Graça Ribeiro  
Vogal – Prof. Dr. Saraiva da Cunha

#### / Assembleia-Geral

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

#### / Conselho Fiscal

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

### Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

#### / Diretor

Prof. Doutor Saraiva da Cunha  
Hospital da Luz, Coimbra  
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra,  
Professor Catedrático Aposentado

#### / Diretor Honorário

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

#### / Editor

Dr. Joaquim Oliveira  
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

#### / Conselho Científico

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

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

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

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

Prof. Doutor Fernando Maltez  
Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

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

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

Dra. Graça Ribeiro  
Assistente Hospitalar Graduado Sénior (aposentado)

#### Prof.ª Dra. Helena Ramos

Centro Hospitalar do Porto; Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

#### Prof.ª Doutora Lurdes Santos

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

#### Dra. Maria José Manata

Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

#### Doutor Nuno Marques

Hospital Garcia de Orta

#### Dra. Patrícia Pacheco

Hospital Fernando da Fonseca

#### Dra. Rosário Serrão

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

#### Prof. Doutor Rui Sarmento e Castro

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar;  
Prof. Catedrático Convidado Jubilado

#### Prof.ª Doutora Teresa Marques

Faculdade de Medicina da Universidade Nova de Lisboa;  
Aposentada

### / Comissão de Honra Nacional

Dr. Abílio Morgado (Lisboa)

Dr. Alves Pereira (Porto)

Dr. A. Rocha Marques (Porto)

Dr. António Vieira (Coimbra)

Dr. António Malhado (Lisboa)

Prof. Doutor António Melo-Silvestre (Coimbra)

Prof. Doutor Armando Porto (Coimbra)

Dr. Carlos Araújo (Lisboa)

Prof. Doutor David Morais (Évora)

Dr. Jorge Nóbrega Araújo (Funchal)

Dr. José Neves (Lisboa)

Dr. José Poças (Setúbal)

Prof. Doutor Melo Cristino (Lisboa)

Prof. Doutor Mota Miranda (Porto)

Dr. Nogueira de Lemos (Coimbra)

Dr. Rui Proença (Lisboa)

### / Comissão de Honra Internacional

Prof. Dr. Evelio Perea (Espanha)

Prof. Dr. J. Pedreira Andrade (Espanha)

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

Prof. Dr. José Prieto (Espanha)

Prof. Dr. Juan Gestal Otero (Espanha)

Prof. Dr. Juan González-Lahoz (Espanha)

Prof. Dr. Juan Picazo (Espanha)

Prof. Dr. Luis Enrique Morano Amado (Espanha)

Prof. Dr. Roberto Focaccia (Brasil)

Prof. Dr. Rogério Pedro (Brasil)

Prof. Dr. Sérgio Cimerman (Brasil)

Prof. Dr. Vicent Soriano (Espanha)

# 01-03/RPDI

Janeiro > Abril 2022 / Vol. 17 > N.ºs 1-3



## EDITORIAL / EDITORIAL

### 5 Congresso nacional de sida e doenças infecciosas

/ Teresa Branco / J. Oliveira / A. Dinis

## ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

### 9 Comparação entre registos anteriores de Teste Tuberculínico e “Interferon Gamma Release Assay” atual em profissionais de saúde expostos em contexto hospitalar

/ A. Afonso / J. Silva / V. Pinheiro / R. Silva / V. Pacheco / T. Rodrigues / I. Antunes / A. Ferreira

### 19 Hemorragia retroperitoneal espontânea em doentes hipocoagulados com infeção por SARS-CoV-2

/ C. Carreira Costa / R. J. Gonçalves / J. Cabo / S. Betkova / M. Pinto / B. Mendes / M. Torres / E. Leal / A. Dias / I. Duarte / S. Lino / M. J. Manata / F. Maltez

## CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

### 25 Paniculite por *Streptococcus pyogenes*

/ Inês Fidalgo Martins / Tiago Milheiro Silva / Maria João Brito

### 29 Osteomielite por *Clostridium perfringens* num doente com Artrite Reumatóide

/ Rita N. Cunha / Catarina Ambrósio / Nuno Neves / Renata Aguiar / Anabela Barcelos

### 33 Agenda / Notebook

### 34 Checklist

EDITORIAL / EDITORIAL

# XIII Congresso Nacional de Infecção por VIH/SIDA e XV Congresso Nacional de Doenças Infeciosas e Microbiologia Clínica

**/ Teresa Branco**

Presidente da APECS e do Congresso

**/ Joaquim Oliveira**

Presidente da SPDIMC e do Congresso

**/ António Diniz**

Vice-Presidente da APECS e Secretário-geral do Congresso

Decorreu nos dias 1, 2 e 3 de dezembro de 2022, em Peniche, no hotel MH Atlântico, o XV Congresso Nacional de Doenças Infeciosas e Microbiologia Clínica e o XIII Congresso Nacional de Infecção por VIH/SIDA organizados pela Sociedade Portuguesa de Doenças Infeciosas e Microbiologia Clínica (SPDIMC) em parceria com a Associação Portuguesa para o Estudo Clínico da Sida (APECS). Esta é uma organização conjunta que remonta há muitos anos e que é já uma tradição que continua a fazer todo o sentido tendo em conta os objetivos comuns a estas duas sociedades bem como a partilha de interesses, atores e público-alvo.

Este congresso surge na era pós pandemia Covid-19 em que já foi possível concretizar presencialmente esta grande reunião dos infeciologistas, microbiologistas clínicos e demais especialidades médicas e profissionais votados à investigação, prevenção e tratamento das doenças infecciosas e da infeção por VIH.

Antes de mais, apraz-nos registar o elevado número de inscrições – 469 – estando efetivamente presentes 415, traduzindo o enorme interesse no congresso, reflexo talvez de um ansioso ambiente de abertura que se seguiu ao longo período de confinamento em que a maioria das realizações presenciais estiveram proibidas ou limitadas. Foi visível nos participantes a expressão de alegria pelo reencontro com colegas e amigos.

O número de trabalhos submetidos para apresentação foi significativo, tendo sido aprovados 147. Cabe aqui agradecer a tarefa de apreciação do júri de avaliação dos trabalhos que procedeu à seleção dos 15 trabalhos que foram apresentados como comunicações orais nas primeiras sessões dos dias 1, 2 e 3 de dezembro. O mesmo júri selecionou os trabalhos que foram alvo de prémios e que, de acordo com a sua deliberação, foram atribuídos *ex-aequo*, dois primeiros prémios, dois segundos e dois terceiros prémios.

O congresso foi antecedido, no dia 30 de novembro, por quatro cursos pré-congresso, nomeadamente: "Infecção por VIH: como melhorar a prática clínica"; "Resistências aos antimicrobianos e infeções associadas aos cuidados de saúde"; "Infecção por VIH e enfermagem em rede" e "Infeções virais do SNC". Estes cursos tiveram cerca de 100 formandos e neles estiveram envolvidos 44 palestrantes. Houve ainda, neste dia, a Reunião Anual do Grupo de Trabalho sobre Infecção VIH na Criança da Sociedade de Infeciologia Pediátrica (SIP-SPP) focando a temática da transmissão mãe-filho, os novos casos de infeção por VIH (2018-2022) e ainda as novas recomendações de tratamento antirretroviral.

Pelas 18h decorreu a sessão inaugural, seguindo-se uma receção de boas-vindas. Lamentámos a ausência dos convidados oficiais, que também se não fizeram representar, com a exceção digna de nota do Bastonário da Ordem dos Médicos – Dr. Miguel Guimarães – que, não podendo estar presente fisicamente, nos dirigiu, a partir da Madeira, via zoom, uma saudação formal.

Relativamente ao programa científico contámos com nove conferências e oito mesas-redondas de palestrantes nacionais e internacionais. A sessão inaugural esteve ao cargo do Prof. Alexandre Quintanilha versando o tema "O impacto do conhecimento nos desafios atuais". O primeiro dia de congresso coincidiu com o Dia Mundial da Luta contra SIDA e, nessa perspetiva, foi apresentada, em antestreia, a primeira versão do documentário "VIH em Portugal: 1983-2022", patrocinado pela APECS.

No âmbito do acordo de colaboração da SPDIMC com a Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) tivemos, no dia 3 de dezembro, uma mesa-redonda, de muito alto nível, organizada por esta sociedade científica, dedicada às diretrizes brasileiras de abordagem do doente com Covid-19, onde foram detalhados o tratamento com antiviricos, anticorpos monoclonais e imunomoduladores.

Foi uma oportunidade de estreitar e consolidar as relações de amizade e colaboração com os nossos colegas brasileiros dedicados à infectiologia. Vale a pena referir que no âmbito deste protocolo de colaboração, a SPDIMC será responsável pela constituição de uma mesa-redonda que integrará o programa do XXIII congresso Brasileiro de Infectologia que terá lugar em S. Salvador da Baía, nos dias 19 a 22 de setembro de 2023. Cabe aqui uma homenagem ao saudoso colega e amigo Prof. Dr. Henrique Lecour que foi um convicto impulsionador deste intercâmbio com as sociedades brasileiras, mas também sul-americanas e espanholas de infectiologia, chegando mesmo a criar a sociedade Iberoamericana de infectiologia que organizou ainda algumas reuniões científicas, mas que com muito desgosto veio a ser dissolvida ainda pelo próprio Prof. Henrique Lecour. Aqui fica uma singela homenagem e o preito de muita saudade.

No âmbito da cooperação internacional tivemos também o grato prazer de contar com a presença da Prof<sup>a</sup>. Elizabeth Botelho-Nevers, professora de infectiologia e diretora do serviço de infectiologia de S. Étienne, membro do conselho de administração da *Société de de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)*. A Prof<sup>a</sup>. Elizabeth é de nacionalidade francesa, mas tem uma ligação afetiva e familiar muito forte a Portugal e tem um enorme gosto em estreitar o intercâmbio entre a SPILF e a SPDIMC. Efetuou uma conferência intitulada "Febre Q – conceitos atuais", focando os aspetos controversos e diferentes abordagens, nomeadamente entre a escola francesa e a dos países baixos.

Como palestrantes internacionais tivemos ainda a presença, já habitual, do Dr. Teymur Noori do Centro Europeu de Controlo de Doenças – ECDC – que proferiu duas conferências, uma intitulada "*HIV and migrants: a european perspective*" e outra, no dia seguinte, "*Refugees and infectious diseases*", um tema bem atual, focando em particular a recente vaga de refugiados da Ucrânia que tem afetado de forma mais ou menos profunda vários países europeus.

No primeiro dia, dedicado à infeção por VIH, contámos com a presença da Prof<sup>a</sup> Laura Waters proferindo a conferência "*Antiretroviral therapy by 2030: What do I think about it?*" e do Prof. Sanjay Baghani, que, por via remota, lecionou a palestra "*Can we end the HIV pandemic in Europe by 2030?*", ambas destinadas a perspetivar o presente e futuro próximo da infeção por VIH. No dia 2, a Prof<sup>a</sup> Chloe Orkin, também por via remota, proferiu uma palestra sobre "*Monkeypox – The changing face of a neglected disease*", focando algumas das lacunas do conhecimento sobre esta doença emergente. E, por último, também por zoom, contámos com a participação do Prof. Adam Finn na mesa-redonda "À volta das vacinas" focando o tema – "as vacinas que temos mas que gostaríamos de melhorar". O prof Adam é, entre outras funções, presidente do *WHO European Technical Advisory Group of Experts (ETAGE) on Immunization*.

Aqui reforçamos a importância da valiosa participação dos palestrantes nacionais nas diversas mesas redondas. Na primeira, intitulada "VIH, Portugal, anos 20: Viragem ou continuação?" foram apresentados dados de experiências nacionais (estudo "Best Hope" e o projeto "Focus"), ambas elogiosamente referidas pela assistência. Na segunda, "VIH e populações migrantes em Portugal: Desafios atuais e futuros" analisou-se de forma aprofundada esta problemática no nosso país. Devemos salientar ainda a mesa-redonda "PrEP: 5 anos depois", dedicada à profilaxia

pré-exposição a VIH, que contou igualmente com a participação de elementos de organizações da base comunitária, na apresentação e na discussão subsequente.

A mesa-redonda "À volta das vacinas" foi muito apreciada e, neste dia, seguiram-se outras mesas-redondas de elevado nível, versando temas candentes e atuais: "Infeções na imunodepressão iatrogénica" e "Infeções associadas aos dispositivos médicos".

Este segundo dia de congresso terminou com a conferência "O que há de novo nas hepatites?" a cargo do Prof. Rui Tato Marinho, diretor do Programa Nacional para as Hepatites Virais.

Uma palavra de apreço para a colaboração empenhada da indústria farmacêutica, sem a qual não teria sido possível concretizar este congresso. Foram realizados quatro simpósios satélites da responsabilidade da ViiV HealthCare, Gilead, MSD e Janssen. Apenas duas notas adicionais, a primeira para referir a sessão paralela "Discussão de Finalistas – ID Clinical Cases 2022" onde foram apresentados os casos finalistas selecionados pelo júri deste concurso, apoiado pela MSD, e efetuada eleição do caso vencedor com entrega do respetivo diploma, a segunda para o debate, apoiado pela Gilead, no dia 30 de novembro, sobre o início da terapêutica antirretrovírica, com base no estudo multicêntrico recentemente publicado sobre o mesmo tema.

A conferência de encerramento foi proferida pelo Dr. João Paulo Gomes do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA) e tratou sobre a temática da Metagenómica e qual a mais-valia/limitações na sua utilização clínica.

A sessão de encerramento foi o palco para a atribuição dos prémios aos seis trabalhos selecionados pelo júri e, também, para a atribuição formal da bolsa Prof. Carrington da Costa ao projeto de investigação intitulado "Prevalência da colonização nasal por *Staphylococcus aureus* resistente à metilina em pessoas com infeção por VIH: avaliar o impacto do uso de drogas" cujo primeiro autor é o Dr. João Carlos Silva Matos, do Centro Hospitalar e Universitário do Porto. Este prémio, no valor de cinco mil euros, apoiado pela ViiV HealthCare, destina-se a subsidiar um projeto de investigação ou um estágio de formação na área das doenças infecciosas e é atribuído anualmente, de acordo com o regulamento disponível na página eletrónica da SPDIMC.

Findo o congresso sentimo-nos gratificados pelas notas de apreço recebidas, mas mais do que isso, pela genuína alegria que vimos em muitos rostos por finalmente se poderem reunir fisicamente e partilhar estes momentos de enriquecimento científico mas também humano e social.

# OLÁ VIH/SIDA

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

**ATÉ ESSE DIA,  
SOMOS VIIV HEALTHCARE**

**ESTAMOS AQUI  
ATÉ TU NÃO ESTARES.**

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

# Comparação entre registos anteriores de Teste Tuberculínico e “Interferon Gamma Release Assay” atual em profissionais de saúde expostos em contexto hospitalar

# Comparison between Tuberculinic Test records in the past and current “Interferon Gamma Release Assay” in health professionals exposed in hospital settings

/ A. Afonso<sup>1</sup> / J. Silva<sup>1</sup> / V. Pinheiro<sup>1</sup>  
/ R. Silva<sup>1</sup> / V. Pacheco<sup>1</sup> / T. Rodrigues<sup>1</sup>  
/ I. Antunes<sup>1</sup> / A. Ferreira<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Saúde Ocupacional do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

<sup>2</sup> Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Correspondência:

Alexandre Afonso

Rua Monte do Mosteiro n.º 4, 5300-715 Bragança

Tel.: 914 455 955

E-mail: alexan.afonso@hotmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

13/02/2021

Artigo aceite para publicação em

14/09/2022

## / Resumo

**Introdução:** A tuberculose é uma das doenças infecciosas mais antigas e é uma causa de morte importante em todo o mundo. Portugal é atualmente classificado como de baixa incidência (< 20 casos/100 000 habitantes). Não obstante, os profissionais de saúde têm um risco de exposição aumentado a tuberculose. Sempre que existe uma exposição de alto risco, deve proceder-se a rastreio de contactos e exclusão de doença ativa, seguida de avaliação de tuberculose latente. Para essa avaliação, os testes mais utilizados são o teste de sensibilidade à tuberculina (TST) e o teste de libertação de interferão gama (Interferon Gamma Release Assay (IGRA)).

**Objetivos:** Realizar uma análise retrospectiva e de concordância entre os resultados do IGRA (QuantiFERON-TB Gold®) e o registo prévio de TST num Centro Hospitalar Terciário. Realizar uma avaliação epidemiológica de tuberculose latente dos profissionais de saúde.

**Métodos:** Foram recrutados os profissionais de saúde que tiveram exposição de alto risco de acordo com a definição adotada pela DGS. Destes, foram elegíveis aqueles que tinham evidência de ter feito um TST anterior à exposição em causa e que foram avaliados com IGRA.

**Resultados:** Em 2017 e 2018 foram avaliados 344 profissionais de saúde e 92 reuniram critérios de inclusão. A idade média foi de 42,85 +/- 9,16 anos, sendo a maioria do género feminino (75%).

Em 60,9% dos casos o resultado prévio de TST era positivo; no entanto, quando avaliada a resposta imune com IGRA, apenas 15,2% foram positivos.

Efetuámos testes de concordância estatística que encontraram baixa relação entre TST e IGRA, quando se considera TST positivo se o diâmetro da induração for superior a 10 mm e quando se considera com diâmetro superior a 15 mm. A mesma baixa relação aconteceu quando considerada a distância temporal entre os testes.

**Conclusões:** Não se encontraram estudos que tenham seguido esta metodologia. No nosso estudo, quer com IGRA, quer com TST, a prevalência de testes positivos foi superior à esperada para um país de baixa incidência. A concordância entre os dois testes foi fraca, não existindo uma relação entre os resultados.

**Palavras-chave:** Teste de Sensibilidade à Tuberculina, *Interferon-Gamma Release Assays*, Infecção por Tuberculose Latente

### / Abstract

**Introduction:** *Tuberculosis is one of the oldest infectious diseases and is a major cause of death worldwide. Portugal is currently classified a low incidence country (< 20 cases / 100,000 habitants). Nevertheless, healthcare workers have an increased risk of exposure to tuberculosis. Whenever there is a high-risk exposure, contacts should be screened to exclude active disease, followed by an evaluation of latent tuberculosis. For this evaluation, the most available tests are the tuberculin sensitivity test (TST) and the Interferon Gamma Release Assay (IGRA).*

**Objectives:** *Perform a retrospective and concordance analysis between the results of the IGRA test (QuantiFERON-TB Gold®) and the previous registration of TST in a Tertiary Hospital Center. Conduct an epidemiological assessment of latent tuberculosis among health professionals.*

**Material and methods:** *Healthcare workers who had high risk exposure according to the definition adopted by the DGS were recruited. Those who had evidence of having had a TST prior to the exposure in question and who were evaluated with IGRA were eligible.*

**Results:** *In 2017 and 2018, 344 healthcare workers were evaluated and 92 met inclusion criteria. The average age was 42.85 +/- 9.16, with the majority being female (75%).*

*In 60.9% of the cases, the previous TST result were positive, however when the immune response with IGRA was evaluated, only 15.2% were positive.*

*We performed statistical concordance tests that found a low relationship between TST and IGRA, when considering positive TST if the diameter of the induration is greater than 10 mm and when considering with a diameter greater than 15 mm. The same low relationship occurred when considering the temporal distance between the tests.*

**Conclusions:** *No studies have been found that have followed this methodology. In our study, both with IGRA and TST, the prevalence of positive tests was higher than expected for a country with a low incidence. The agreement between the two tests was weak, and there is no relationship between the results in this light.*

**Keywords:** *Tuberculin Sensitivity Test, Interferon-Gamma Release Assays, Latent Tuberculosis Infection*

## / Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença transmissível de notificação obrigatória e é uma das 10 principais causas de problemas de saúde e de morte em todo o mundo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2019, cerca de 10 milhões de pessoas desenvolveram TB e a contagem de mortes fixou-se nos 1,4 milhões.<sup>(1)</sup>

Em Portugal, a taxa de notificação da tuberculose tem diminuído e em 2018 foi de 16,6 casos por 100 mil habitantes, considerando-se, portanto, como país de baixa incidência (< 20 casos/100 000 habitantes). Na região Centro nos anos de 2018 e 2019 a taxa de incidência por 100 000 habitantes foi de 9,7 e 9,2 respetivamente.<sup>(2-4)</sup>

Os profissionais de saúde cuja atividade implique exposição ao agente têm um risco aumentado de vir a desenvolver a doença. Mesmo tomando todas as atitudes preventivas recomendadas pela OMS, deparamo-nos com profissionais com exposição de risco elevado e nessas situações deve ser feito o rastreio de infeção.<sup>(5)</sup> Este inclui a exclusão de infeção ativa, seguida da importante tarefa de identificar as infeções latentes para eventualmente proporcionar tratamento preventivo.<sup>(6,7)</sup>

Os testes auxiliares para identificação de infeção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ITBL) mais utilizados atualmente são o teste de sensibilidade à tuberculina (TST) e o teste de libertação de interferão gama (*Interferon Gama Release Assay* (IGRA)), que medem uma resposta imune adaptativa, impossibilitando assim uma identificação direta da infeção. São no entanto incertos o tempo que essa resposta perdura e a influência de contactos passados.<sup>(8)</sup>

Diagnóstico tradicional da tuberculose latente

Com um século de história, o teste de sensibilidade à tuberculina (TST) tem sido usado para inferir ITBL.<sup>(9)</sup> Continua a ser o teste mais usado no mundo devido ao seu baixo custo e viabilidade de implementação em locais com poucos recursos. A injeção intradérmica de tuberculina causa reação de hipersensibilidade retardada se as células T estiverem sensibilizadas devido à infeção prévia, causando uma reação inflamatória no local do teste.<sup>(10)</sup>

O local ideal para a injeção é o lado palmar do antebraço esquerdo, a 5–10 cm da articulação do cotovelo, livre de margens musculares, cabelos, veias, tatuagens, feridas ou cicatrizes. A injeção adequada resulta numa pápula de 6–10 mm de diâmetro. Se a pápula tiver menos de 6 mm de diâmetro, o teste deve ser repetido. O teste deve ser lido entre 48 e 72 horas (nunca antes de 48 horas ou após 72 horas). A leitura deve ser realizada com boa luminosidade, com o antebraço ligeiramente flexionado no cotovelo. Deve avaliar-se a presença de endurecimento (área palpável, elevada e endurecida ou inchaço) e não da área de eritema ou vermelhidão.<sup>(11)</sup>

O TST não mede a imunidade à TB, mas sim o grau de hipersensibilidade retardada à tuberculina. O resultado é interpretado considerando o risco de a pessoa estar infetada com TB e o tamanho do endurecimento em milímetros. Não há correlação entre o tamanho do endurecimento e a probabilidade de ter doença TB atual

(baixo valor preditivo positivo) ou risco futuro de desenvolver doença. Também não há correlação entre o tamanho das reações após a vacinação com BCG e a proteção contra a tuberculose.<sup>(9)</sup>

Este teste tem associados resultados falso-positivos relacionados principalmente com infeção por micobactérias não tuberculosas, vacinação anterior por BCG, erros na administração do TST ou na interpretação da reação e resultados; sabemos ainda que resultados positivos em populações de baixo risco e em situações de baixo risco de exposição devem ser considerados falso-positivos devido à baixa especificidade do TST.

Por outro lado, podemos ter falso-negativos que se prendem essencialmente com casos de diminuição da capacidade de resposta à tuberculina: entre eles, anergia cutânea (devido ao sistema imunológico comprometido ou medicação imunossupressora), infeção recente de TB (dentro das 12 semanas pós-exposição) ou infeção por TB muito antiga. Crianças com menos de cinco anos de idade, vacinação com vírus vivo recente ou doenças virais também se associam a estes resultados falso-negativos. Não esquecer também erros de administração do TST e interpretação da reação.<sup>(7,10-12)</sup>

Evolução dos métodos de diagnóstico

Na tentativa de superar as limitações do TST, foram desenvolvidos novos testes sanguíneos *in vitro* que detetam a sensibilização a *M. tuberculosis* medindo a libertação de interferão gama em resposta a proteínas específicas de *M. tuberculosis*.<sup>(13-15)</sup> Essas proteínas estão presentes no complexo *M. tuberculosis*, mas estão ausentes nas estirpes da vacina BCG e na maioria das micobactérias não tuberculosas.<sup>(14)</sup>

Existem dois testes comercialmente disponíveis: *QuantIFERON-TB Gold In-Tube (QFT) assay* (Cellestis/Qiagen, Carnegie, Australia) e *T-SPOT.TB assay* (Oxford Immuno-tec, Abingdon, United Kingdom).

Esses testes ganharam aceitação nos últimos anos para substituir o TST em países com baixa carga de TB, devido à sua melhor correlação com a exposição a *M. tuberculosis* e à sua maior especificidade na população vacinada com BCG, particularmente em indivíduos que foram vacinados após a infância.<sup>(16)</sup>

Os testes IGRA têm alta especificidade e não são afetados pela vacinação com BCG. O valor de especificidade encontrado está na ordem dos 95%.<sup>(16,17)</sup>

Em termos de sensibilidade, o T-SPOT.TB parece ser mais sensível que o QFT-GIT ou TST. A sensibilidade encontrada para estes testes foi de 90%, 80% e 80%, respetivamente. Esta pode ser afetada pelo estado imunitário das pessoas, e verificou-se que está diminuída para pessoas VIH positivas e crianças.<sup>(14,18,19)</sup>

Embora seja baseado em evidências limitadas, os IGRA parecem não ser afetados pela maioria das infeções por micobactérias não tuberculosas (MNT), que podem causar TST falso-positivos.<sup>(8,16)</sup>

## / Material e métodos

Foi realizado um estudo de investigação retrospectivo num Centro Hospitalar da região Centro de Portugal. A informação clínica foi consultada recorrendo ao processo clínico individual dos profissionais de saúde arquivado no Serviço de Saúde Ocupacional.

Foram recrutados os profissionais de saúde que, em 2017 e 2018, tiveram exposição de alto risco a tuberculose, de acordo com a definição adotada pela DGS nos termos da Orientação N.º 010/2014, de 25/06/2014, sobre a vigilância da tuberculose nos profissionais de saúde, que considera exposição significativa: 1) Contacto envolvendo procedimentos técnicos de risco acrescido (laringoscopias/ broncoscopias, aspiração de secreções, entubação, nebulizações, autópsia); 2) Contacto cumulativo superior ou igual a 8 horas, se exame direto de expetoração ou equivalente (lavado brônquico, broncoalveolar ou aspirado gástrico) positivo ou 40 horas, se exame direto negativo e cultura positiva (expetoração ou equivalente – lavado brônquico, broncoalveolar ou aspirado gástrico). Esta Orientação recomenda, em contexto de rastreio de contactos, a realização de IGRA após a exposição e sua posterior repetição após 8 a 10 semanas.<sup>(6)</sup>

Destes, foram elegíveis para o estudo aqueles que tinham evidência de ter feito um TST anterior à exposição em causa e que foram avaliados no rastreio de contactos com IGRA realizado no momento imediato após a exposição. Foram excluídos do estudo aqueles em que os registos não permitiram saber o diâmetro do TST ou que não realizaram a referida colheita de sangue para IGRA.

A análise estatística, com o auxílio do programa IBM SPSS Statistics versão 26, compreendeu uma análise descritiva com valores das frequências absolutas e relativas, das medidas de tendência central (média, moda e mediana) e das medidas de dispersão (amplitude/ intervalo de variação desvio-padrão). A associação entre variáveis categóricas foi analisada através do Qui-quadrado para a Independência e teste Exato de Fisher. A concordância entre o TST e o IGRA foi avaliada através do cálculo dos valores dos coeficientes de Kappa.<sup>(20)</sup> A interpretação estatística no que diz respeito à rejeição da hipótese nula (H0) assumiu-se como probabilidade de significância  $p\text{-value} \leq 0,05$ .

## / Objetivos

Realizar uma avaliação epidemiológica de tuberculose latente dos profissionais de saúde que tiveram exposições de risco elevado;

Realizar estudo de prevalência de ITBL em profissionais de saúde através do diagnóstico laboratorial com recurso a QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test;

Realizar uma análise retrospectiva e de concordância entre os resultados do teste IGRA (QuantiFERON-TB Gold®) e o registo de TST num Centro Hospitalar Terciário;

Procurar a associação entre os resultados de IGRA (IGRA (QuantiFERON-TB Gold®) e o registo de TST com idade, género, categoria profissional e estado vacinal para a vacina BCG.

## / Resultados

Profissionais com exposição de risco de tuberculose

Entre 2017 e 2018 foram observados 344 profissionais de saúde em contexto de exposição a tuberculose. Destes, 268 realizaram a colheita de sangue para realização de IGRA no contexto de rastreio pós-exposição a tuberculose, sendo que 22 estavam mal colhidas ou apresentaram resultados duvidosos. Desses ainda, 92 tinham registo de pelo menos um TST prévio realizado pelo menos um ano antes da exposição, sendo este o grupo correspondente à amostra aqui analisada (Tabela 1).

A média de idades da população analisada foi de  $42,85 \pm 9,15$ , variando entre os 27 e os 63 anos. A maioria dos trabalhadores era do género feminino ( $n=69$ , 75,0%). A categoria profissional com maior frequência foi enfermagem ( $n=64$ ; 69,6%), seguido de assistentes operacionais ( $n=21$ ; 22,8%) e médicos ( $n=7$ ; 7,6%).

Apenas em 65 trabalhadores foi possível consultar o registo prévio de vacina de BCG. Destes 72,3% ( $n=47$ ) tinham realizado apenas uma administração, 21,5% ( $n=14$ ) realizaram duas, e apenas 6,2% ( $n=4$ ) tinham três ou mais doses.

Verificamos ainda que apenas 100 profissionais realizaram a segunda colheita de IGRA, tendo sido detetado um caso de viragem de IGRA (de negativo para positivo) após a exposição, que se verificou numa enfermeira. Registamos ainda duas viragens de positivo para negativo, também em trabalhadoras do sexo feminino de enfermagem, que apresentavam valores próximos do *cut-off*.

## Comparação entre TST e IGRA

Passámos então à análise dos resultados de IGRA pós-exposição e do TST prévio. Apurámos que o tempo médio passado desde a realização do TST até à realização do IGRA foi de  $18,67 \pm 8,6$  anos, variando entre o mínimo de 1 e o máximo de 35 anos.

Averiguámos que 60,9% dos trabalhadores ( $n=56$ ) apresentaram um resultado de TST  $> 10$  mm, enquanto no momento do rastreio apenas 15,2% ( $n=14$ ) dos trabalhadores apresentaram um IGRA positivo, o que representa uma proporção bastante inferior.

Verificou-se que, para TST  $< 10$  mm, 91,7% dos IGRA também foram negativos, mas quando se procurou a percentagem de IGRA positivo para TST  $> 10$ mm, apurou-se que era de apenas 19,6% (Tabela 2).

Realizámos a mesma análise, mas utilizando diferentes pontos de corte para o TST. Verificámos que a proporção de IGRA positivo aumenta à medida que aumentamos o *cut off* do TST até aos 20 mm.

TABELA 1 – POPULAÇÃO ESTUDADA PARA COMPARAÇÃO DO IGRA COM TST (N=92)

| Idade                    | N  | %    |
|--------------------------|----|------|
| < 29 anos                | 7  | 7,6  |
| 30-39                    | 28 | 30,4 |
| 40-49                    | 30 | 32,6 |
| 50-59                    | 24 | 26,1 |
| > 60 anos                | 3  | 3,3  |
| Género                   |    |      |
| Feminino                 | 69 | 75,0 |
| Masculino                | 23 | 23,0 |
| Categorias profissionais |    |      |
| Assistentes operacionais | 21 | 22,8 |
| Enfermeiros              | 64 | 69,6 |
| Médicos                  | 7  | 7,6  |

TABELA 2 – DIÂMETRO DE TST POR RESULTADOS DE IGRA

| TST      | IGRA     |         |          |         |       |          |
|----------|----------|---------|----------|---------|-------|----------|
|          | Negativo |         | Positivo |         | Total |          |
|          | N        | Linha % | N        | Linha % | N     | Coluna % |
| 0-5 mm   | 19       | 100     | 0        | 0       | 19    | 20,7     |
| 6-10 mm  | 14       | 82,4    | 3        | 17,6    | 17    | 18,5     |
| 11-15 mm | 29       | 87,9    | 4        | 12,1    | 33    | 35,9     |
| 15-20 mm | 10       | 66,7    | 5        | 33,3    | 15    | 16,3     |
| > 20 mm  | 6        | 75,0    | 2        | 25,0    | 8     | 8,7      |
| Total    | 78       | 84,8    | 14       | 15,2    | 92    | 100      |

Para TST negativos, isto é, inferiores a 10 mm, verificámos que a maioria dos resultados de IGRA realizados *a posteriori* foi também negativa (TST 0-5 mm, 100% IGRA negativo; TST 6-10 mm, 82,4% IGRA negativo); ou seja, a maioria dos resultados foi concordante entre os dois testes. No entanto, a proporção de IGRA negativos mantém-se elevada para valores de TST considerados positivos, sendo que o mínimo observado foi de 66,7% para valores de TST 15-20 mm e o máximo de 87,9% para valores de TST 11-15 mm (Tabela 2).

Assim, quando consideramos 10 mm como limite para TST positivo, temos uma concordância de 38,9% entre os dois testes, que aumenta para 61,1% quando consideramos este limite nos 15 mm, no total das observações. Verificamos que a concordância entre os resultados de IGRA e TST é baixa, (20) quer quando utilizamos 10 mm como limiar (Kappa= -0,029,  $p>0,05$ ), quer quando utilizamos os 15 mm (Kappa= -0,43,  $p=0,19$ ). Este resultado mantém-se quando se realiza a análise para diferentes doses de BCG, sendo o Kappa sempre inferior a zero, conforme se pode observar na Tabela 3.

Por último testámos se a concordância entre o IGRA e o TST dependia do intervalo de tempo decorrido entre a realização dos dois exames (Tabela 4). Assim, foi calculado o Kappa para intervalos de 10 em 10 anos, sendo que os valores se mantiveram negativos em todos eles, traduzindo uma concordância muito frustre, independentemente do tempo.

Associação entre resultado de IGRA e TST com outras variáveis

Começámos por analisar a idade. Relativamente ao IGRA, encontrámos associação significativa entre o aumento da idade e a proporção de resultados positivos do teste ( $p=0,028$ ), tendo-se observado a mesma tendência com o TST ( $p=0,002$ ).

No que toca ao género e categoria profissional, quer com IGRA, quer com TST, não foi encontrada diferença significativa na associação das variáveis ( $p>0,05$ ).

Quando consideradas as doses de vacina BCG, não se encontrou associação significativa entre as variáveis ( $p>0,05$ ), apesar de no

**TABELA 3 – CONCORDÂNCIA AVALIADA PELO TESTE DE KAPPA ENTRE TST E IGRA DEPENDENDO DO DIÂMETRO DE TST E DO NÚMERO DE DOSES DE VACINA BCG**

| BCG             | TST               |                   |
|-----------------|-------------------|-------------------|
|                 | > 10 mm Kappa (p) | > 15 mm Kappa (p) |
| 1 dose          | - 0,035 (0,17)    | - 0,082 (0,01)    |
| 2 doses         | - 0,054 (0,255)   | - 0,058 (0,119)   |
| 3 ou mais doses | - 0,153 (0,248)   | - 0,231 (0,046)   |
| Todas           | - 0,029 (0,141)   | - 0,43 (0,19)     |

**TABELA 4 – CONCORDÂNCIA AVALIADA PELO TESTE DE KAPPA ENTRE PT E IGRA DEPENDENDO DO INTERVALO DE TEMPO DECORRIDO ENTRE OS DOIS TESTES**

| Tempo (anos) | Kappa (p)       |
|--------------|-----------------|
| < 10         | - 0,015 (0,793) |
| 10-19        | - 0,075 (0,101) |
| 20-29        | - 0,021 (0,467) |
| ≥ 30         | - 0,029 (0,624) |

IGRA a proporção de positivos aumentar de forma progressiva à medida que aumentamos o número de vacinas. Por último avaliámos a hipótese de existir relação entre o número de doses BCG e a idade, não se tendo verificado associação.

### / Discussão

Os profissionais de saúde têm maior exposição a doentes com tuberculose que a população em geral. Um interessante estudo comparou estudantes de medicina e enfermagem com estudantes de engenharia, chegando à conclusão que aqueles com contacto com doentes tinham um risco 2,54 vezes maior de ter TST positivo (29,8%; 30,55% e 14,23% respetivamente) e ao fim de 4 anos de contacto com doentes, a positividade em estudantes de medicina passava de 13% para 40%.<sup>(21)</sup>

Verificámos que 60,9% dos trabalhadores da nossa amostra (n=56) apresentaram um resultado de TST > 10 mm, enquanto, no momento do rastreio, apenas 15,2% (n=14) dos trabalhadores apresentaram um IGRA positivo. Estes resultados tão díspares fazem-nos questionar acerca da incidência de ITBL nos profissionais de saúde. A prevalência de ITBL na população geral estima-se que seja um quarto da população mundial,<sup>(22)</sup> e especificamente para profissionais de saúde uma meta-análise de 2011 aponta para 3,8% em países de incidência < 50 casos/100 000 habitantes, 6,9% em casos de incidência de 50-100 casos/100 000 habitantes e 8,4% em países com incidência > 100 casos/100 000 habitantes.<sup>(23)</sup>

Por um lado, tomando como referência o resultado do TST, temos uma clara expressão de maior prevalência de ITBL nos profissionais de saúde, mas, tendo como referencial o IGRA, esse valor baixa

drasticamente. Outros estudos encontraram igualmente valores díspares, como um conduzido em Taiwan (país com incidência média de > 50 casos/100 000 habitantes) que reportou uma prevalência de ITBL de 88% com TST e 14,5% com IGRA<sup>(24)</sup> ou outro em Melbourne com 33,0% com TST e 6,7% com IGRA.<sup>(25)</sup> Já em Espanha verificou-se que, em 134 profissionais de saúde, a prevalência com TST foi de 8,96% e com IGRA 5,97%.<sup>(26)</sup>

Em Portugal, foi efetuado um estudo em 1686 profissionais de saúde na região Norte, que encontrou uma taxa de positividade de IGRA de 33,1% enquanto no TST esse valor foi de 78,3%.<sup>(27)</sup>

Uma meta-análise citada por diferentes autores sugere que a prevalência de testes IGRA positivos em profissionais de saúde é significativamente mais baixa que aquela encontrada em TST nos países com baixa ou média incidência.<sup>(28)</sup>

Há que ressaltar que, ao contrário dos estudos que testam simultaneamente TST e IGRA a fim de aferir se algum dos testes é melhor perante diversos cenários,<sup>(11,26,27,29-31)</sup> os resultados do TST por nós encontrados são de anos diferentes e com uma amplitude temporal muito grande. Foi precisamente sobre essa relação entre fenómenos passados e aqueles que são analisados no imediato que este estudo se debruçou, permitindo perceber de que forma os fenómenos imunológicos condicionam ou podem condicionar os resultados com que nos podemos deparar no presente.

No nosso estudo a prevalência de ITBL nos profissionais com exposição de risco elevado avaliados com IGRA, apesar de superior ao esperado, foi inferior ao que os TST prévios fariam acreditar ser a proporção de profissionais com ITBL. Considerando que o que está a ser medido é a dimensão da resposta imune adaptativa (com memória celular), aquilo que esperávamos encontrar era uma

maior frequência de IGRA positivo. Estes resultados tão diferentes fazem pensar que profissionais com ITBL no passado, eventualmente tratada ou não, deixam de expressar resposta imunológica com o passar do tempo.

No momento da realização do estudo, não estava disponível a tuberculina para a realização de TST aos profissionais de saúde do Centro Hospitalar a que pertence a amostra, o que seria importante para a análise de concordância entre os testes.

Assim, fomos procurar se a concordância entre os testes estava dependente do tempo entre o TST e o IGRA. Verificámos que, independentemente do tempo decorrido entre testes, a concordância era fraca.

Conhecendo a influência que a vacina BCG pode ter no resultado do TST,<sup>(7)</sup> tentámos analisar essa influência na concordância entre testes com base no número de doses da vacina, não tendo sido encontrada relação de concordância (Tabela 3).

Procurámos saber se aqueles a quem tinha sido administrada alguma dose de vacina BCG tinham uma proporção diferente de resultados positivos, mas não se encontrou relação estatisticamente significativa entre estas duas variáveis. No entanto, há estudos que mostram que em populações vacinadas com BCG a positividade do TST é maior que a do IGRA.<sup>(32)</sup>

De acordo com outros estudos que reportam mais resultados positivos de resposta imune a TB nas faixas etárias mais elevadas,<sup>(31)</sup> também no nosso estudo se constatou uma maior proporção de resultados positivos com o aumento da idade.

Em relação ao género, para qualquer dos testes não verificámos diferenças estatisticamente relevantes. Importa, contudo, lembrar que a amostra de profissionais expostos tinha uma percentagem muito superior de mulheres (75%), que é muito semelhante à distribuição por género da totalidade do Centro Hospitalar (74,4%).

A frequência de casos positivos foi maior nos enfermeiros; contudo, em relação ao número de trabalhadores com exposição de alto risco, não se encontraram diferenças entre categorias profissionais. Este resultado não está de acordo com estudos prévios, que sugerem que enfermeiros terão um maior risco de exposição pelo contacto próximo e prolongado com o doente, tendo-se até verificado uma maior incidência de doença ativa neste grupo profissional.<sup>(33)</sup>

Assim, as diferenças encontradas entre os testes podem levar a duas formas distintas de interpretar os resultados. A primeira hipótese relaciona-se com o facto de o desempenho do IGRA ser menor que o esperado e, portanto, não ter sido capaz de identificar aqueles que já tinham tido um contacto com o bacilo da TB e respetiva resposta imune. Isto pode acontecer por vários motivos: entre eles, a qualidade de fabrico dos testes, questões pré-analíticas como o tempo entre a colheita de sangue e a incubação, o volume da colheita, o manuseamento violento das

amostras ou a hora de colheita podem ter influência no resultado.<sup>(14)</sup>

Também as questões analíticas, como erros de manipulação, conduzem a alterações do resultado. Devemos ainda considerar os fenómenos de imunomodulação, como por exemplo o que acontece após a realização de TST criando um efeito de amplificação da resposta (que não se verificou no nosso estudo).<sup>(14)</sup>

Outra causa é a imunossenescência; isto é, os contactos distantes no tempo que tiveram como resultado um TST positivo, quando novamente testada a capacidade de resposta imune com IGRA, não conseguem traduzir fenómenos tão afastados temporalmente; no entanto, ainda não se conseguiu estabelecer durante quanto tempo a resposta imune adaptativa se mantém.<sup>(8)</sup>

A segunda hipótese considera que o TST realizado há vários anos teve algum tipo de problema e reporta mais casos de contacto do que os que realmente ocorreram. Um problema comum bem conhecido é o de que o resultado pode refletir exposição a antigénios similares provenientes de micobactérias ambientais, *Mycobacterium bovis* ou vacina BCG.<sup>(7,10-12)</sup> Uma outra grande hipótese da sobrestimação de ITBL prende-se com a leitura da reação de forma incorreta, por exemplo, leitura do diâmetro de eritema e não da pápula.<sup>(7,10-12)</sup>

### Limitações do Estudo

Não existirem estudos com desenho semelhante condiciona a comparação dos nossos resultados com outros e dificulta a elaboração/extrapolação de conclusões.

A amostra, tal como é descrita nos métodos, corresponde à experiência de apenas um Centro Hospitalar de uma área de baixa prevalência que pode influenciar quer a população em estudo, quer os comportamentos e contextos de exposição dos mesmos, não sendo representativo da realidade portuguesa geral.

Ainda sobre a amostra, há que referir que a colaboração na colheita de sangue para IGRA e o fornecimento de informações acerca de TST passados limitaram muito o número de participantes.

Finalizando, teria sido interessante avaliar outras variáveis como o tempo de desempenho de funções na instituição, habilitações literárias, modalidade de horário de trabalho. Para além destas, também não foi analisada a presença de patologias concomitantes, como diabetes, doenças neoplásicas, imunossupressão, entre outras.

### / Conclusão

Não se encontraram estudos similares que tenham feito este tipo de comparação com distanciamento temporal de execução do TST em relação ao IGRA.

No nosso estudo, quer com IGRA quer com TST, a prevalência de testes positivos foi superior à esperada para um país de baixa incidência.

A concordância entre os dois testes foi fraca, não existindo, por este prisma, uma relação entre os resultados.

As hipóteses principais que poderiam explicar as diferenças são: o facto de o desempenho do IGRA ser menor que o esperado ou o TST realizado há vários anos ter algum tipo de problema e reportar mais casos de contacto do que os que realmente ocorreram.

Constatou-se a falta de rastreio regular para ITBL ao longo da vida profissional. Ressalva-se assim, tendo em conta o risco aumentado dos profissionais de saúde para a infeção, que deve existir um plano de rastreio regular, não esquecendo a necessidade de rigor na execução do IGRA por forma a assegurar a reprodutibilidade do mesmo.

## / Bibliografia

- World Health Organization 2020. Global tuberculosis report 2020. 2020.
- DGS. Tuberculose em Portugal Desafios e Estratégias 2018. Direção-Geral da Saúde. 2018;
- Direção-Geral da Saúde e Ministério da Saúde. Tuberculose em Portugal 2018 (dados provisórios) – Programa Nacional para a Tuberculose. 2019;2018. Available from: <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/tuberculose-em-portugal-2018-dados-provisorios-pdf.aspx>
- Programa Nacional para a Tuberculose. Relatório da Vigilância e Monitorização da Tuberculose em Portugal – Dados definitivos 2020. Direção-Geral da Saúde. 2022. 1–47 p.
- Christof C, Nußbaumer-Streit B, Gartlehner G. WHO Guidelines on Tuberculosis Infection Prevention and Control. Gesundheitswesen. 2020.
- Santos C da S, Manzano MJ, Duarte R. Vigilância da Tuberculose nos profissionais de saúde. <http://www.dgs.pt/Directrizes-Da-Dgs/Orientacoes-E-Circulares-Informativas/Orientacao-N-0102014-De-25062014-PdfAspx>. 2014;1–10.
- World Health Organisation. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. 2020.
- Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. LTBI: Latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. Eur Respir J. 2009;33(5):956–73.
- Al Zahrani K, Al Jahdali H, Menzies D. Does size matter? Utility of size of tuberculin reactions for the diagnosis of mycobacterial disease. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162(4 I):1419–22.
- cdc fact sheet. TB Elimination – Targeted Tuberculosis Testing and Interpreting Tuberculin Skin Test Results. Centers Dis Control Prev. 2000;2–3.
- Morán-Mendoza O, Tello-Zavala MC, Rivera-Camarillo M, Ríos-Meza Y. Comparison of different methods and times for reading the tuberculin skin test. Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17(10):1273–8.
- Lewinsohn DM, Leonard MK, Lobue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. Clin Infect Dis. 2017;64(2):e1–33.
- DGS. Tuberculose Latente: Projecto de expansão dos testes IGRA. Direção-Geral da Saúde [Internet]. 2010;1–12. Available from: [www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/circular-informativa-n-04pnt-de-11022010-pdf.aspx](http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/circular-informativa-n-04pnt-de-11022010-pdf.aspx)
- Pai M, Denkinger CM, Kik S V., Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, et al. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. Clin Microbiol Rev. 2014;27(1):3–20.
- Zwerling A, Cojocariu M, McIntosh F, Pietrangolo F, Behr MA, Schwartzman K, et al. TB screening in Canadian health care workers using interferon-gamma release assays. PLoS One. 2012;7(8).
- Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, et al. Interferon-γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2011;37(1):100–11.
- Metcalfe JZ, Everett CK, Steingart KR, Cattamanchi A, Huang L, Hopewell PC, et al. Interferon-γ release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: Systematic review and meta-analysis. J Infect Dis. 2011;204(SUPPL. 4).
- Santin M, Muñoz L, Rigau D. Interferon-γ release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2012;7(3).
- Mandalakas AM, Detjen AK, Hesselting AC, Benedetti A, Menzies D. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: Systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15(8):1018–32.
- Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. Biometrics. 1977;33(1):159.
- Lamberti M, Uccello R, Monaco MGL, Muoio M, Sannolo N, Arena P, et al. Prevalence of Latent Tuberculosis Infection and Associated Risk Factors Among 1557 Nursing Students in a Context of Low Endemicity. Open Nurs J. 2015;9(1):10–4.
- Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. PLoS Med. 2016;13(10):1–13.
- Baumann I, Nunn P, Williams B, Pivetta E, Bugiani M, Scano F. Tuberculosis among health care workers. Emerg Infect Dis. 2011;17(3):488–94.
- Hung WT, Lee SSJ, Sy CL, Wu KS, Chen JK, Tsai HC, et al. Prevalence of latent tuberculosis infection in BCG-vaccinated healthcare workers by using an interferon-gamma release assay and the tuberculin skin test in an intermediate tuberculosis burden country. J Microbiol Immunol Infect [Internet]. 2015;48(2):147–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2013.07.008>
- Vinton P, Mhrshahi S, Johnson P, Jenkin GA, Jolley D, Biggs B-A. Comparison of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test and Tuberculin Skin Test for Identification of Latent Mycobacterium tuberculosis Infection in Healthcare Staff and Association Between Positive Test Results and Known Risk Factors for Infection. Infect Control & Hosp Epidemiol. 2009;30(3):215–221.
- Álvarez-León EE, Espinosa-Vega E, Santana-Rodríguez É, Molina-Cabrillana JM, Pérez-Arellano JL, Caminero JA, et al. Screening for Tuberculosis Infection in Spanish Healthcare Workers Comparison of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube

- Test with the Tuberculin Skin Test. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30(9):876–83.
27. Costa JCT, Silva R, Sá R, Cardoso MJ, Ribeiro C, Nienhaus A. Comparison of interferon- $\gamma$  release assay and tuberculin test for screening in healthcare workers. *Rev Port Pneumol [Internet]*. 2010;16(2):211–21. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0873-2159\(15\)30022-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0873-2159(15)30022-2)
28. Zwerling A, Van Den Hof S, Scholten J, Cobelens F, Menzies D, Pai M. Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: A systematic review. *Thorax.* 2012;67(1):62–70.
29. Bozkanat E, Kaya H, Sezer O, Caliskan T, Kilic E, Ciftci F, et al. Comparison of tuberculin skin test and quantiferon-TB gold in tube test for diagnosis of latent tuberculosis infection in health care workers: A cross sectional study. *J Pak Med Assoc.* 2016;66(3):270–4.
30. Converse PJ, Jones SL, Astemborski J, Vlahov D, Graham NMH. Comparison of a tuberculin interferon- $\gamma$  assay with the tuberculin skin test in high-risk adults: Effect of human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 1997;176(1):144–50.
31. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Gottschalk R, Nienhaus A. Comparative performance of tuberculin skin test, QuantiFERON-TB-Gold in tube assay, and T-SpotTB test in contact investigations for tuberculosis. *Chest.* 2009;135(4):1010–8.
32. Harada N, Nakajima Y, Higuchi K, Sekiya Y, Rothel J, Mori T. Screening for tuberculosis infection using whole-blood interferon-gamma and Mantoux testing among Japanese healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006 May;27(5):442–8.
33. Saleiro S, Santos AR, Vidal O, Carvalho T, Costa JT, Marques JA. Tuberculose em profissionais de saúde de um serviço hospitalar. *Rev Port Pneumol.* 2007;XIII(3):149–57.

EM RCM E RECOMENDADO PELAS GUIDELINES:  
8 SEMANAS EM DOENTES *naïve*<sup>1-3†</sup>



8 SEMANAS:

# O CAMINHO MAIS RÁPIDO PARA A CURA<sup>Ⓞ</sup>

MAVIRET permite tratamento pangentotípico de 8 semanas para doentes *naïve*<sup>1†</sup> sempre sem ribavirina



DURAÇÃO ÚNICA DE 8 SEMANAS

Doentes *naïve*, GT1-6<sup>1,†</sup>

99,3%

RVS12

N=1.218/1.226, mITT<sup>2</sup>

Doentes *naïve*, GT1-6<sup>1,4†</sup>



ÚNICO PANGT DE 8 SEMANAS LIVRE DE RBV

Recomendado pela EASL para doentes *naïve*<sup>3†Ⓞ</sup>

Foram incluídos no estudo EXPEDITION-8 doentes com biópsia hepática com um score METAVIR 4 (ou equivalente), FibroScan 14,6 kPa ou FibroTest 0,75 e APRI >2. Foram excluídos doentes com Child-Pugh >6 no *screening* e doentes com evidência passada ou presente de cirrose hepática descompensada, ou com Child-Pugh B ou C. \*As guidelines EASL recomendam que o tratamento de doentes GT3 *naïve* com cirrose compensada pode ser encurtado para 8 semanas, sendo necessários mais dados para consolidar esta recomendação. †Doentes GT1-6 *naïve* sem cirrose ou com cirrose compensada. MAVIRET é contraindicado em doentes com cirrose descompensada. Em indivíduos submetidos a transplante renal ou hepático, com ou sem cirrose, é recomendado um tratamento de 12 semanas.<sup>1</sup> Maviret está indicado para o tratamento da infeção pelo vírus da hepatite C (VHC) crónica em adultos e em adolescentes com 12 a <18 anos de idade. \*Cura = Resposta virológica sustentada (RVS12), definida como sendo o ARN VHC não quantificável ou indetetável 12 semanas após o fim do tratamento, que foi o critério de avaliação primário para determinar a taxa de cura do VHC nos estudos de Fase 3. A dose recomendada de Maviret é 300 mg/120 mg (três comprimidos de 100 mg/40 mg), tomados por via oral, uma vez por dia, na mesma altura, com alimentos.

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

## INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

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

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

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

Consultar o RCM para mais informações sobre Omissão de doses. Populações especiais: Idosos - Não é necessário ajuste posológico de Maviret em doentes idosos. Compromisso renal - Não é necessário ajuste posológico de Maviret em doentes com qualquer grau de compromisso renal incluindo doentes a fazer diálise. Compromisso hepático - Não é necessário ajuste posológico de Maviret em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A). Maviret não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) e é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C). Doentes submetidos a transplante hepático ou renal - Um tratamento de 12 semanas foi avaliado, e é recomendado, em indivíduos submetidos a transplante renal ou hepático, com ou sem cirrose. Um tratamento de 16 semanas deverá ser considerado em doentes infetados com o genótipo 3 que tenham experiência de tratamento com peg-IFN + ribavirina +/- sofosbuvir, ou sofosbuvir + ribavirina. Consultar o RCM para mais informações sobre doentes com coinfecção por VIH-1. População pediátrica - Não é necessário ajuste posológico de Maviret em adolescentes com 12 a <18 anos de idade. A segurança e eficácia de Maviret em crianças e adolescentes com idade inferior a 12 anos não foram ainda estabelecidas. Modo de administração: Via oral. Os doentes devem ser instruídos a engolir os comprimidos inteiros com alimentos e a não mastigar, esmagar ou partir os comprimidos uma vez que pode alterar a biodisponibilidade dos medicamentos. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes de Maviret. Utilização concomitante com medicamentos contendo atazanavir, atorvastatina, sinvastatina, dabigatran etexilato, medicamentos contendo etinilestradiol, indutores potentes de gp-P e CYP3A (por exemplo rifamicina, carbamazepina, hiperico (Hypericum perforatum), fenobarbital, fenitoína e primidona). **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO:** Reativação do vírus da hepatite B: Foram notificados casos de reativação do vírus da hepatite B (VHB), alguns deles fatais, durante ou após o tratamento com medicamentos antivirais de ação direta. Antes do início do tratamento, deve ser efetuada a pesquisa do VHB em todos os doentes. Os doentes coinfetados por VHC/VHB estão em risco de reativação do VHB e, por conseguinte, devem ser monitorizados e controlados de acordo com as orientações clínicas atuais. Doentes que falharam um regime prévio contendo um inibidor de NS5A e/ou um NS3/4A: Os doentes infetados com genótipo 1 (e um número muito limitado de infetados com genótipo 4) com falência prévia em regimes que podem conferir resistência a glecaprevir/pibrentasvir foram estudados no estudo MAGELLAN-1. O risco de falência foi, como esperado, maior para aqueles expostos a ambas as classes. O algoritmo de resistência preditivo do risco de falência baseado na resistência basal ainda não foi estabelecido. A acumulação de resistência de dupla classe foi um achado geral para doentes que falharam em retratamento com glecaprevir/pibrentasvir no MAGELLAN-1. Não há dados de retratamento disponíveis para doentes infetados com genótipos 2, 3, 5 ou 6. Maviret não é recomendado para o retratamento de doentes com exposição prévia a inibidores NS3/4A e/ou NS5A. Utilização em doentes com diabetes: Após o início do tratamento com antivirico de ação direta, os doentes com diabetes podem beneficiar de um melhor controlo da glicose, resultando potencialmente em hipoglicemia sintomática. Os níveis de glicose dos doentes com diabetes que tenham iniciado a terapêutica com antivirico de ação direta devem ser cuidadosamente monitorizados, em especial durante os 3 primeiros meses, e, quando necessário, a sua medicação para a diabetes deve ser alterada. O médico responsável pelo tratamento da diabetes deve ser informado sobre o início da terapêutica com antivirico de ação direta. Lactose: Maviret contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento. Sódio: Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio". **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO:** Glecaprevir e pibrentasvir são inibidores da glicoproteína-P (gp-P), da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP) e polipeptídeo transportador do anião orgânico (OATP) 1B1/3. Consultar o RCM para informações sobre: Potencial de Maviret para afetar outros medicamentos; Doentes Tratados com antagonistas da Vitamina K; Potencial de outros medicamentos para afetar Maviret; Interações medicamentosas estabelecidas e outras potenciais interações. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** As reações adversas mais frequentemente notificadas (incidência ≥ 10%) foram cefaleia e fadiga. Menos de 0,1% dos indivíduos tratados com Maviret tiveram reações adversas graves (acidente isquémico transitório). A proporção de indivíduos tratados com Maviret que descontinuaram permanentemente o tratamento devido a reações adversas foi de 0,1%. O tipo e gravidade das reações adversas em indivíduos com cirrose foram no geral comparáveis às observadas em indivíduos sem cirrose. Consultar o RCM para mais informações relativamente a efeitos indesejáveis. Data de aprovação do texto de IECRCM: maio 2022 (PASS). Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Maviret encontra-se comparticipado ao abrigo do artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015 pela Portaria n.º 158/2014, alterada pelas Portarias nos 114-A/2015, 216-A/2015, 146-B/2016, 181-A/2016, 28/2017, 111/2017 e 35/2018. A indicação em adolescentes com 12 a <18 anos de idade não está comparticipada. Para mais informações deverá contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado. Consultar o RCM antes de prescrever e sempre que necessite de informações complementares. Representante local do titular da AIM: AbbVie, Lda., Estrada de Alfragide, 67 - Alfragar - Edifício D. 2610-008 Amadora. Portugal. Tel.: 211908400. Fax: 211908403. CRC Amadora NIF 510 229 050 - Capital Social €4.000 000. Data de preparação: 06/22 | PT-MAVI-200033

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

# Hemorragia retroperitoneal espontânea em doentes hipocoagulados com infeção por SARS-CoV-2

# *Spontaneous retroperitoneal hemorrhage in hypocoagulated patients with SARS-CoV-2 infection*

/ C. Carreira Costa<sup>1</sup> / R. J. Gonçalves<sup>2</sup>  
/ J. Cabo<sup>2</sup> / S. Betkova<sup>2</sup> / M. Pinto<sup>3</sup>  
/ B. Mendes<sup>3</sup> / M. Torres<sup>2</sup> / E. Leal<sup>2</sup>  
/ A. Dias<sup>2</sup> / I. Duarte<sup>3</sup> / S. Lino<sup>2</sup>  
/ M. J. Manata<sup>2</sup> / F. Maltez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Medicina 2, CHUA

<sup>2</sup> Serviço de Doenças Infecciosas, CHULC

<sup>3</sup> Serviço de Pneumologia, CHULC

Correspondência:

Catarina Carreira da Costa

E-mail: catarinaicosta@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

06/04/2022

Artigo aceite para publicação em

08/06/2022

## / Resumo

A hemorragia retroperitoneal está habitualmente associada a trauma ou a manipulação local. Apesar de rara, a hemorragia pode ocorrer de forma espontânea. É conhecido que a infeção por “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” (SARS-CoV-2) está associada a distúrbios da coagulação. Embora os fenómenos trombóticos sejam mais prevalentes, a existência de fenómenos hemorrágicos está descrita, principalmente associada a doentes críticos.

Apresentamos uma série de quatro doentes internados com infeção por SARS-CoV-2 num serviço de Doenças Infecciosas, entre março de 2020 e agosto de 2021, que desenvolveram hemorragia retroperitoneal espontânea. Todos os doentes se encontravam hipocoagulados com enoxaparina em doses terapêuticas, estando um deles também sob antiagregação plaquetária. Os casos clínicos apresentados diferem entre si em vários fatores, nomeadamente na apresentação clínica, na gravidade da “coronavirus disease 2019” (COVID-19) e no tempo de surgimento da hemorragia após o início da infeção.

Apesar de os doentes apresentarem fatores de risco para hemorragia retroperitoneal espontânea, como a hipocoagulação, transversal a várias patologias, não se pode excluir que a infeção vírica possa ter contribuído para os quadros clínicos, para o seu surgimento e para a sua gravidade.

**Palavras-chave:** hemorragia retroperitoneal espontânea, SARS-CoV-2, COVID-19

## / Abstract

*Retroperitoneal hemorrhage is usually associated with trauma or local interventions. Although rare, it can also occur spontaneously. It is known that SARS-CoV-2 infection is related with coagulation disturbances. Despite the higher prevalence of thrombotic phenomena, it is described in the literature the existence of hemorrhagic phenomena, mainly in critical patients.*

*We present a series of 4 patients admitted with SARS-CoV-2 infection in an Infectious disease department, between March 2020 and August 2021, that have developed spontaneous retroperitoneal hemorrhage during their hospital stay. All patients were treated with enoxaparin in therapeutic dose, being one of them also under platelet antiaggregation. The cases presented differ in several factors, as hemorrhage presenting symptoms, COVID-19 severity, and the timing between the hemorrhage and the beginning of the infection.*

*Despite all patients having risk factors for spontaneous retroperitoneal hemorrhage, as for anticoagulation, we cannot exclude the possible contribution for the clinical scenario, neither as a causative agent, nor for its severity.*

**Keywords:** *spontaneous retroperitoneal hemorrhage, SARS-CoV-2, COVID-19*

## / Introdução

Desde março de 2020 que foi declarado o estado pandêmico causado por SARS-CoV-2. A doença associada, COVID-19, engloba desde sintomas ligeiros, como tosse ou febre, até sintomas mais graves ou críticos como a falência respiratória.<sup>(1)</sup> No entanto, associado ao aumento da nossa experiência com este vírus e da investigação realizada, os sintomas extrapulmonares e as suas complicações têm sido cada vez mais reportados e estudados.<sup>(2)</sup>

Decorrente dessa investigação, hoje sabemos que a infeção por SARS-CoV-2 se associa a coagulopatia, com maior tendência tromboembólica.<sup>(2)</sup> No entanto, vários estudos mostraram um risco aumentado de hemorragia.<sup>(1-3)</sup> Um desses estudos mostrava uma prevalência de 4,8%, numa coorte de 400 doentes, sendo a maioria hemorragias ligeiras, associadas a estados inflamatórios importantes e, portanto, mais prevalente em fases precoces da doença e em doentes graves ou críticos; a hemorragia major estava presente em 2,3%, aumentando para 5,6% em doentes críticos.<sup>(2)</sup>

Na literatura, têm sido reportados casos crescentes de doentes com COVID-19 e hemorragia retroperitoneal espontânea.<sup>(4-10)</sup> Pela capacidade de se acumular grande volume de sangue no espaço retroperitoneal até que se suspeite do diagnóstico, esta é uma entidade potencialmente fatal, com elevada taxa de mortalidade, calculada em 10,1% aos 30 dias.<sup>(11)</sup> Existem fatores de risco conhecidos para o seu desenvolvimento, como trauma, intervenções retroperitoneais, neoplasias locais, diálise, malformações vasculares, hipocoagulação (equivalente a

enoxaparina 1 mg/kg) e idade avançada.<sup>(4,11,12)</sup> Alguns autores consideram ainda os fatores de risco cardiovasculares, como a hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade e diabetes *mellitus*.<sup>(12)</sup> De notar que estes fatores de risco cardiovasculares, em especial a obesidade e a diabetes *mellitus*, são também predisponentes de doença grave por COVID-19.<sup>(13,14)</sup> Por outro lado, os doentes com COVID-19 grave ou críticos, e, portanto, com necessidade de internamento, são frequentemente submetidos a terapêutica hipocoagulante, tanto de forma profilática para prevenção da trombose venosa profunda associada à imobilização no leito, como de forma terapêutica, para tratamento dos fenómenos tromboembólicos, frequentes nesta patologia.<sup>(15)</sup> É portanto difícil, do ponto de vista clínico, fazer uma associação de causalidade direta.

## / Material e métodos

Entre março de 2020 e agosto de 2021, foram identificados quatro doentes internados por COVID-19 no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Curry Cabral do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, que no decorrer do seu acompanhamento desenvolveram hemorragia retroperitoneal espontânea. Estes doentes foram identificados através de notificação pelo seu médico assistente, não tendo sido realizada uma revisão sistematizada de todos os casos registados no serviço ou no centro hospitalar. Os dados recolhidos constavam do seu processo clínico eletrónico. Todos tinham um teste de *polymerase chain reaction* (PCR) positivo para SARS-CoV-2 a partir de amostra

de esfregaço nasofaríngeo. A gravidade da doença foi classificada de acordo com o anexo 2 da norma número 04/2020 da Direção-Geral da Saúde. O diagnóstico da hemorragia retroperitoneal foi realizado por tomografia computadorizada com contraste endovenoso em fase arterial (angio-TC), relatada por radiologista.

## / Descrição dos casos

### Caso clínico 1

Homem de 45 anos, com antecedentes pessoais de obesidade (IMC 33 kg/m<sup>2</sup>), asma grave e síndrome de apneia obstrutiva do sono. Foi infetado com o vírus SARS-CoV-2 no início da pandemia, em março de 2020, apresentando COVID-19 grave à admissão. A doença evoluiu para falência respiratória e necessidade de ventilação mecânica. A sua clínica foi complicada por um tromboembolismo pulmonar extenso, motivo pelo qual foi hipocoagulado com enoxaparina 1 mg/kg q12h. Após período de melhoria clínica, ao 29.º dia após infeção, foi detetada uma descida dos níveis de hemoglobina em seis gramas, associada a taquicardia ligeira, mantendo estabilidade hemodinâmica. O doente referia dor lombar direita desde há dois dias, em moínha, de intensidade de 10/10, com alívio parcial com a terapêutica analgésica e com irradiação para a região inguinal ipsilateral. Pela suspeita de hematoma retroperitoneal, foi realizada tomografia computadorizada abdomino-pélvica (TC AP) que mostrou "volumoso hematoma no psoas direito, com 83 x 104 x 164 mm (T x AP x CC), visualizando-se dois focos de hemorragia ativa (...) estende-se para a cavidade pélvica em topografia adjacente ao tendão do psoas-íliaco". A hipocoagulação foi suspensa, o doente foi submetido a embolização arterial dos vasos sangrantes, com sucesso, não tendo apresentado necessidade de transfusão sanguínea ou de plasma fresco. De notar a referência a um hematoma deltoide espontâneo com cerca de dois centímetros de diâmetro, cerca de cinco dias antes. Este doente evoluiu favoravelmente com melhoria da clínica respiratória, redução do tamanho do hematoma em exames subsequentes e resolução das queixas algicas, tendo tido alta referenciado a consulta de pneumologia, após 42 dias de internamento.

### Caso clínico 2

Homem de 83 anos, com história pessoal de tabagismo (55 UMA) e de doença arterial periférica. Estava internado por isquemia aguda do membro inferior direito, com necessidade de terapêutica de revascularização e amputação do *halux* ipsilateral, tendo sido hipocoagulado com enoxaparina 1 mg/kg q12h e duplamente antiagregado. O doente foi infetado com vírus SARS-CoV-2 em contexto de surto intra-hospitalar em janeiro de 2021 e transferido para enfermaria própria, apresentando doença ligeira ao diagnóstico. Ao quarto dia de doença, de forma súbita, sem história de trauma associado, desenvolveu choque com acidose láctica com acidemia e sinais francos de má perfusão periférica. O doente apresentava dor ligeira à palpação abdominal na fossa ilíaca

esquerda, e polipneia marcada, como resposta compensatória presumida ao quadro sistémico, sem outros sintomas focalizadores. Após ressuscitação volémica e terapêutica sintomática com bicarbonato endovenoso, dada a suspeita de etiologia abdominal, foi realizada TC AP que mostrou volumoso hematoma retroperitoneal à esquerda, com extensão de 230 x 110 x 100 mm, a envolver o compartimento do músculo psoas-íliaco, com sinais sugestivos de hemorragia ativa. A hipocoagulação e a antiagregação foram suspensas, e iniciou transfusão de concentrado eritrocitário por hemoglobina de 5,3 g/dL na gasimetria arterial. Foi realizada tentativa de embolização arterial por via endovascular, no entanto, sem sucesso por não ter sido encontrado o local de hemorragia ativa. O doente manteve-se sob monitorização e com controlo analítico regular, tendo sido realizado um total de sete unidades de concentrado eritrocitário ao longo de três dias, e sem indicação para transfusão de concentrados de complexo protrombínico ou plasma fresco congelado, após discussão multidisciplinar. Apesar das medidas instituídas, evoluiu com disfunção respiratória e progressiva falência multiorgânica, tendo vindo a falecer ao sexto dia de internamento no nosso serviço.

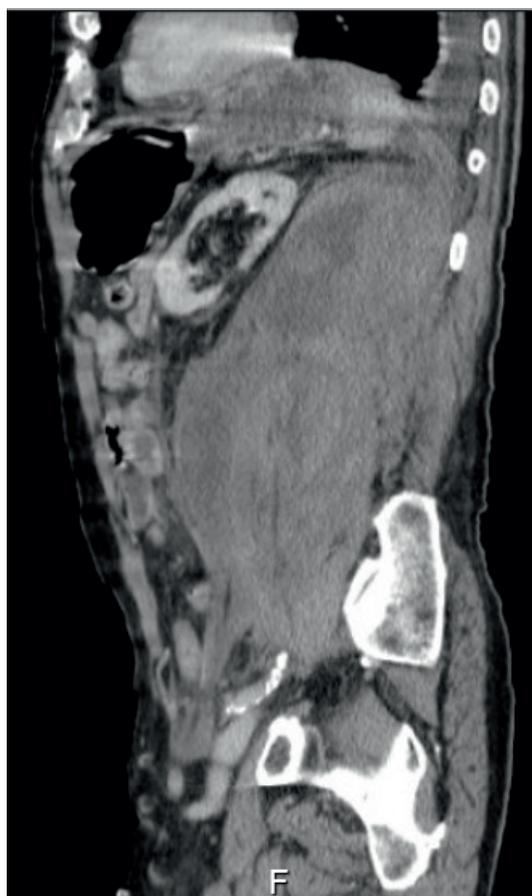


Figura 1 – TC AP referente ao doente 2 em corte parassagital com volumoso hematoma retroperitoneal

### Caso clínico 3

Mulher de 74 anos, com história pessoal de hipotireoidismo e múltiplos fatores de risco cardiovasculares incluindo hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade (IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>) e diabetes *mellitus* tipo 2 não insulinotratada. Foi internada no fim de janeiro de 2021 por infeção grave por vírus SARS-CoV-2, com uma semana de evolução de sintomas. À admissão, a doente apresentava disfunção respiratória grave com rápida progressão para dependência total de ventilação não invasiva (VNI), não tendo sido submetida a ventilação mecânica pelos critérios de admissão em unidade de cuidados intensivos, à data. A doença evoluiu com fibrose pulmonar extensa e estagnação clínica, dependente de oxigénio e VNI, mesmo após cura virológica. Embora não confirmada pela incapacidade de transporte à TC, a doente foi hipocoagulada com enoxaparina 1 mg/kg q12h pela suspeita de tromboembolismo pulmonar, tendo sido mais tarde transferida para o serviço de Pneumologia por pneumonia organizativa fibrosante pós-pneumonia por SARS-CoV-2. No decorrer desse internamento, após tratamento dirigido à pneumonia com alguma melhoria respiratória, ao 43.º dia de infeção, iniciou quadro clínico de vômitos e dor abdominal, de predomínio direito, estando em choque com disfunção neurológica à observação médica. A TC AP revelou "volumosos hematomas do músculo ilíaco direito e do espaço para-renal posterior direito" com 120 x 80 x 40 mm e 130 x 130 x 80 mm, respetivamente, e sinais de hemorragia ativa. Analiticamente apresentava 6,3 g/dL de hemoglobina. A hipocoagulação foi suspensa e iniciada fluidoterapia, transfusão de concentrado eritrocitário e de plasma fresco. O caso clínico foi discutido com a equipa de Cirurgia Vascular e a de Medicina Intensiva, tendo-se procedido à transferência para este último serviço. Após falência de medidas conservadoras, foi realizada tentativa de embolização arterial, com recidiva da hemorragia *a posteriori*, levando a novo procedimento de embolização. Durante o internamento em unidade de cuidados intensivos, sob suporte aminérgico e suporte ventilatório com ventilação mecânica, evoluiu desfavoravelmente com necessidade de transfusão de múltiplas unidades de derivados do sangue (concentrado eritrocitário, plasma fresco congelado, *pool* de plaquetas, fibrinogénio), sem o controlo hemorrágico esperado, com necessidade de aumento da dose de aminas e com evolução para falência renal. A doente veio a falecer em disfunção multiorgânica ao 42.º dia de internamento hospitalar.

### Caso clínico 4

Mulher de 76 anos, com antecedentes pessoais de hipertensão arterial, diabetes *mellitus* tipo 2, fibrilhação auricular, cardiopatia isquémica, doença pulmonar obstrutiva crónica, gastrite crónica, e status pós-hemiartróplastia da anca por fratura cerca de nove meses antes, sendo uma doente com história de má adesão terapêutica e subtratada para as suas múltiplas patologias por esse motivo. Esta doente foi internada em agosto de 2021 por



Figura 2 – TC AP referente à doente 3, em corte transversal, com volumoso hematoma do espaço para-renal posterior direito

tromboembolismo pulmonar agudo, multissegmentar, de baixo risco, tendo sido detetada infeção por SARS-CoV-2 15 dias antes da admissão em doente não vacinada, apresentando apenas sintomatologia ligeira ao diagnóstico. No entanto, para além do tromboembolismo pulmonar, a TC mostrava pneumonia vírica grave, apresentando uma hipoxemia importante já à admissão. A doente foi hipocoagulada com enoxaparina 1 mg/kg q12h, com aumento ligeiro da dose posteriormente, de acordo com doseamento do fator anti-Xa. Evoluiu com agravamento da disfunção respiratória, tendo recusado ventilação mecânica invasiva. Em período já de melhoria ventilatória, em redução progressiva do aporte de oxigénio, ao 28.º dia de infeção por SARS-CoV-2, referiu queixas álgicas à mobilização ativa e passiva do membro inferior esquerdo que persistiu no tempo e em agravamento progressivo apesar da terapêutica analgésica. Ao 32.º dia de infeção, por extensão da dor à parede abdominal, com hematoma visível, foi pedida angio-TC AP que mostrou extenso hematoma (200 x 12 x 100 mm) desde o bordo inferior do baço até à fossa ilíaca esquerda, externamente ao músculo psoas, com sinais de hemorragia ativa. Mostrava ainda hematoma intra-parenquimatoso no baço correspondente à área de laceração. A doente apresentou-se clinicamente com taquicardia ligeira e hipotensão ortostática, com hemoglobina de 7,9 mg/dL. A hipocoagulação foi suspensa, e foi submetida a transfusão com duas unidades de concentrado eritrocitário e a embolização arterial seletiva das artérias sangrantes com sucesso. Repetiu a TC dois dias depois com estabilidade do hematoma retroperitoneal mas com múltiplos focos de enfartes, localizados no fígado, rim, intestino delgado, para além de revelar aumento das dimensões da lesão esplénica. A hipocoagulação foi reintroduzida, com vigilância do valor de hemoglobina, sem necessidade de nova transfusão. Ao longo do internamento sofreu múltiplas intercorrências infecciosas, com múltiplos ciclos de antibioterapia, incluindo sobreinfeção do hematoma retroperitoneal. A doente teve alta ao 99.º dia de internamento, com estabilidade clínica e redução do volume do hematoma.

**QUADRO 1 – CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS DOS DOENTES APRESENTADOS**

| N. | Sexo | Idade | Antecedentes pessoais relevantes  | Gravidade de COVID-19 | Fatores de risco para HRE                            | Dia de infecção à data de hemorragia | Clínica à apresentação de hemorragia  | Motivo de hipocoagulação   | Desfecho   |
|----|------|-------|---|-----------------------|--|--------------------------------------|---|--|--|
| 1  | M    | 45    | Excesso de peso<br>Asma grave<br>SAOS ligeiro   | Grave – VMI           | Hipocoagulação                                       | 29                                   | Descida progressiva de ~6 g de hemoglobina<br>Manutenção de estabilidade hemodinâmica | TEP panlobar extenso com hipertensão pulmonar  | Melhoria clínica com resolução do TEP e redução do hematoma<br>Alta                          |
| 2  | M    | 83    | Tabagismo<br>Doença arterial periférica   | Ligeiro               | Hipocoagulação<br>Idade avançada<br>Doença vascular* | 4                                    | Choque hemorrágico com acidose láctica  | Isquemia aguda crítica do membro inferior submetida a intervenção endovascular recente | Óbito  |
| 3  | F    | 74    | Hipertensão arterial<br>Diabetes Mellitus tipo 2<br>Obesidade   | Grave                 | Hipocoagulação<br>Idade avançada<br>Doença vascular* | 43                                   | Choque hemorrágico  | TEP provável (não confirmado por angio-TC)   | Óbito  |
| 4  | F    | 76    | Hipertensão arterial<br>Diabetes Mellitus tipo 2<br>Cardiopatía isquémica<br>Doença pulmonar obstrutiva crónica | Grave                 | Hipocoagulação<br>Idade avançada<br>Doença vascular* | 28                                   | Hipotensão ortostática<br>Descida progressiva da hemoglobina                          | TEP multissegmentar confirmado   | Múltiplas intercorrências infecciosas mas com melhoria das dimensões do hematoma<br><br>Alta |

Siglas e acrónimos – COVID-19 : Coronavirus disease 2019; HRE: hemorragia retroperitoneal espontânea; SAOS: síndrome de apneia obstrutiva do sono; VMI: ventilação mecânica invasiva; TEP: tromboembolismo pulmonar; M: masculino; F: feminino

\* Alguns autores assumem a doença vascular como fator de risco para hemorragia retroperitoneal espontânea, mesmo que subclínica como a hipertensão arterial, dislipidemia ou diabetes mellitus.<sup>(12)</sup>

## / Discussão

Analisando os casos clínicos apresentados, podemos verificar que os doentes diferem bastante entre si, nomeadamente na idade, nas comorbilidades, na fase da doença por SARS-CoV-2 em que se encontravam e na sua gravidade.

O primeiro doente é um doente jovem, com doença crítica por SARS-CoV-2, encontrando-se mais próximo do descrito como causado pela infeção, embora o risco hemorrágico seja habitualmente mais precoce na evolução da doença.<sup>(2,7)</sup> O diagnóstico precoce da hemorragia retroperitoneal, o sucesso na terapêutica embólica e a reserva fisiológica do doente terão contribuído certamente para o desfecho favorável.

Os três doentes seguintes têm mais fatores confundidores, não sendo a ligação de COVID-19 à hemorragia retroperitoneal espontânea tão direta. São idosos, hipocoagulados e com patologia vascular, embora com gravidade diferente.

Os dois primeiros têm ainda outras características em comum que muito provavelmente terão contribuído para o seu falecimento. Ambos se apresentaram clinicamente com choque hemorrágico causado pela hemorragia retroperitoneal, com tentativas de embolização sem sucesso e com infeção em janeiro de 2021, data de maior pressão assistencial e menor capacidade para cuidados em unidade de cuidados intensivos. No entanto, a fase da doença em que ocorreu a hemorragia retroperitoneal é bastante diferente, sendo no segundo doente ao quarto dia, em fase de replicação vírica, embora com doença

ligeira, e na terceira doente ao 43.º, já em fase de convalescença.

A terceira doente apresentou um quadro clínico mais atípico, com fenómenos tromboembólicos intercalados com o fenómeno hemorrágico. O primeiro fenómeno trombótico detetado, o de tromboembolismo pulmonar, ocorreu já na fase hiperinflamatória, ao 15.º dia de infeção. Apesar disso, perante o agravamento respiratório e com pneumonia por SARS-CoV-2 documentada radiologicamente, foi sujeita a corticoterapia com melhoria. Ao diagnóstico de hemorragia retroperitoneal, ao 32.º dia, era já visível o enfarte esplênico, sendo os restantes só visíveis posteriormente. Pelos registos, não foi realizado nenhum estudo da coagulação dinâmico, como a tromboelastografia, o que poderia ser interessante nesta doente.(16) Tal como o primeiro doente, foi submetida a embolização arterial com sucesso e com regressão do hematoma, mantendo a estabilidade hemodinâmica desde o início do quadro clínico, apesar de ser sintomática (hipotensão ortostática). Neste caso, não nos parece que o atraso no diagnóstico tenha contribuído de forma significativa para o resultado, tendo sido causado por uma hemorragia de baixo débito, uma vez que continuava ativa após quatro dias desde o início dos sintomas. Todavia, o volume do hematoma e possivelmente as complicações subsequentes poderiam ter sido minorados com o diagnóstico precoce. Esta doente teve alta após um internamento bastante prolongado, orientada para consulta, tendo iniciado hipocoagulação em internamento. Mesmo após mudança para hipocoagulação oral com apixabano 5 mg duas vezes por dia, a doente manteve o hematoma em regressão, sem evidência de hemorragia e com níveis de hemoglobina estáveis. No entanto, sofreu reinternamento por intercorrência infecciosa,

tendo-se observado um aumento de novo do tamanho do hematoma retroperitoneal.

### / Conclusão

A hemorragia retroperitoneal espontânea é uma entidade rara, não sendo do nosso conhecimento qualquer estudo para avaliação da sua prevalência associada à COVID-19. Apesar disso, existe um crescente número de casos relatados, incluindo várias séries (4–10,12), algo que não se verificou com outras patologias em que é frequente a hipocoagulação e que têm fatores de risco semelhantes. Num estudo de junho de 2020, e, portanto, ainda numa fase precoce na pandemia, considera-se que o risco hemorrágico na COVID-19 será provavelmente influenciado em grande parte por fatores concomitantes mais do que apenas pela doença em si.(3) No entanto, a descrição de fenómenos hemorrágicos em doentes apenas com hipocoagulação profilática vem reforçar o possível papel da infeção por SARS-CoV-2. (8–10,12) Assim, sendo verdade que todos os doentes apresentados possuem um ou mais fatores de risco já descritos para hemorragia retroperitoneal espontânea, atualmente não é possível excluir a contribuição da infeção para o quadro clínico, para o surgimento da hemorragia e para a sua gravidade.

Trabalho realizado no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Curry Cabral do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

### / Bibliografia

1. Gómez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Martin AJM. Thrombosis and coagulopathy in COVID-19. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(100742).
2. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: Bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020;136(4):489–500.
3. Dorgalaleh A. Bleeding and bleeding risk in COVID-19. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(7):815–8.
4. Oh TH, Jung H, Lee Y. Enoxaparin related spontaneous fatal retroperitoneal hemorrhage in a patient with atrial fibrillation. *Rev Cardiovasc Med.* 2020;21(3):469–71.
5. Erdinc B, Raina JS. Spontaneous retroperitoneal bleed coincided with massive acute deep vein thrombosis as initial presentation of COVID-19. *Cureus.* 2020;12(8).
6. Rogani S, Calsolaro V, Franchi R, Calabrese AM, Okoye C, Monzani F. Spontaneous muscle

- hematoma in older patients with COVID-19: two case reports and literature review. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):1–6.
7. Vergori A, Pianura E, Lorenzini P, D'Abramo A, Di Stefano F, Grisetti S, et al. Spontaneous ilio-psoas haematomas (IPHs): a warning for COVID-19 inpatients. *Ann Med.* 2021;53(1):295–301.
8. Mahboubi-fooladi Z, Arabi KP, Khazaei M. Parenteral anticoagulation and retroperitoneal hemorrhage in COVID-19: Case report of five patients. *SN Compr Clin Med.* 2021;1–6.
9. Yeoh WC, Lee KT, Zainul NH, Baizura S, Alwi S, Low LL. Spontaneous retroperitoneal hematoma: a rare bleeding occurrence in COVID-19. *Oxford Med Case Reports.* 2021;9:345–8.
10. Sposato B, Croci L, Tomassi M Di, Puttini C, Alessandri M, Ronchi MC, et al. Spontaneous abdominal bleeding associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Acta Biomed.* 2021;92(2):1–6.
11. Sunga KL, Bellolio MF, Gilmore RM, Cabrera D. Spontaneous retroperitoneal hematoma: Etiology,

- characteristics, management, and outcome. *J Emerg Med.* 2012;43(2):e157–61.
12. Han R-D, Yan X-X. A case report on spontaneous retroperitoneal hemorrhage. *Chin Med J (Engl).* 2021;134(14):1750–2.
13. Yek C, Warner S, Wiltz JL, Sun J, Adjei S, Mancera A. Risk Factors for Severe COVID-19 Outcomes among persons aged  $\geq 18$  years who completed a primary COVID-19 vaccination series – 465 health care facilities, United States, December 2020–October 2021. *US Dep Heal Hum Serv Dis Control Prev.* 2022;71(1):19–25.
14. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: Risk factors for severe disease and death. *BMJ.* 2020;368(March):1–2.
15. Kreidieh F, Temraz S. Anticoagulation for COVID-19 patients: A bird's-eye view. *Clin Appl Thromb.* 2021;27:1–9.
16. Wang J, Hajizadeh N, Shore-Lesserson L. The value of thromboelastography (TEG) in COVID-19 critical illness as illustrated by a case series. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;000:1–8.

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

# Paniculite por *Streptococcus pyogenes*

# Infectious Panniculitis caused by *Streptococcus pyogenes*

/ Inês Fidalgo Martins<sup>1</sup>

/ Tiago Milheiro Silva<sup>1</sup> / Maria João Brito<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidade de Infeciologia Pediátrica.

Hospital de Dona Estefânia. CHULC. Rua Jacinta  
Marto, 1169-045 Lisboa, Portugal

Correspondência:

Inês Fidalgo Martins

Hospital de Dona Estefânia. CHULC.EPE,  
Rua Jacinta Marto, 1169-045 Lisboa, Portugal  
Tel.: 964793641

Email: inesfidalgomartins@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por  
qualquer entidade.

Artigo recebido em

21/04/2022

Artigo aceite para publicação em

14/06/2022

## / Resumo

**Introdução:** A paniculite é um processo inflamatório do tecido celular subcutâneo. A paniculite infecciosa é rara na criança imunocompetente e uma forma pouco habitual de infecção por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A (GABHS).

**Descrição do Caso:** Criança de 13 meses, do sexo feminino, previamente saudável, com febre (> 39º) com três dias de evolução e exantema eritematoso, não pruriginoso no tórax, abdómen, dorso e região axilar esquerda, com progressão para lesões nodulares, palpáveis com 5 a 10 mm de diâmetro, eritematopurpúricas, não dolorosas. À observação apresentava-se irritável e taquicárdica. Analiticamente registava-se anemia, leucocitose com neutrofilia e PCR 171 mg/L. A ecografia dos tecidos moles era compatível com paniculite, sem áreas abcedadas. Na hemocultura isolou-se *Streptococcus pyogenes* e foi medicada com penicilina e clindamicina ficando apirética após 4 dias com regressão das lesões nodulares. Posteriormente por recusa no apoio plantar realizou ressonância magnética, que revelou osteomielite do astrágalo direito, pelo que após a alta manteve amoxicilina durante 4 semanas, com resolução completa das queixas,

**Conclusões:** A paniculite infecciosa é uma condição rara na infância, particularmente na criança imunocompetente. A infecção por GABHS pode cursar com paniculite, mas não é frequente, o que torna este caso particularmente interessante.

**Palavras-chave:** *Streptococcus pyogenes*, paniculite, infância

## / Abstract

*Panniculitis refers to disorders with the inflammation of the subcutaneous tissue. Infectious panniculitis is rare in childhood and an unusual presentation of Group A b-haemolytic streptococcus (GABHS) infection.*

*A 13-month-old, previously healthy girl, presented with a three-day fever (> 39°C) and erythematous, non pruriginous rash on her thorax, abdomen, back, and left armpit, which progressed to palpable, non-painful, subcutaneous, nodules with an erythematopurpuric halo. Physical examination revealed an irritable infant, with tachycardia. Laboratory testing showed anaemia, leukocytosis with neutrophilia, and CRP 171 mg/L. Soft tissue ultrasound was compatible with panniculitis with no abscessed areas. Streptococcus pyogenes was isolated from a blood culture. Penicillin and clindamycin were started, with sustained afebrile starting from the fourth day of treatment. The lesions progressively regressed. Due to the refusal of right plantar support, an MRI was performed revealing the osteomyelitis of the right astragalus. She maintained antibiotic treatment with amoxicillin after discharge for 4 weeks, with the complete resolution of the complaints.*

**Conclusion:** *Infectious panniculitis is a rare condition in childhood especially without immunodeficiency. GABHS may be the cause of infectious panniculitis, but is not a frequent agent, making this specific case particularly interesting.*

**Keywords:** *Streptococcus pyogenes, panniculitis, childhood tuberculosis; Risk factors; Immunosuppression*

## / Introduction

Panniculitis refers to disorders with inflammation of the subcutaneous fat. It can be a primary process, part of a systemic disorder, or occur as a result of trauma, infection, or medications. The common clinical features of panniculitis are erythematous subcutaneous nodules.<sup>[1]</sup> Certain types of panniculitides such as erythema nodosum, the most common panniculitis in children, subcutaneous fat necrosis of the newborn, scleroderma neonatorum, post-steroid panniculitis and cold panniculitis are seen more commonly or exclusively in children, whereas others are rare in childhood, such as infectious panniculitis.<sup>[1,2]</sup> Patients who are immunosuppressed are at highest risk for this type of panniculitis, but childhood occurrence is rare even in this subgroup.<sup>[1]</sup>

Infectious panniculitis may occur as a primary infection or secondarily, via hematogenous dissemination with subsequent infection of the subcutaneous tissue.

Extension to the subcutaneous tissue from an underlying source of infection is also possible. Hematogenous dissemination resulting in infective panniculitis is typically seen in the setting of sepsis. This commonly manifests as multiple or sometimes single nodules, most predominantly found on the peripheral extremities.<sup>[3]</sup>

Group A b-haemolytic streptococcus (GABHS) is a major human-specific bacterial pathogen that causes a wide array of manifestations ranging from mild localized infections to life-threatening invasive infections.<sup>[4]</sup>

We describe a clinical case of an immunocompetent 13-month-old infant with GABHS bacteraemia who developed an associated widespread panniculitis.

## / Case Report

A 13-month-old, previously healthy girl, presented with a three-day history of fever (> 39°C), every 4 hours and erythematous, non pruriginous rash on her thorax, abdomen, back, and left armpit, which had progressed to palpable, non-painful, subcutaneous, nodules with an erythematopurpuric halo that was 10 mm to 15 mm in diameter (Figure 1a and 1b). She had no known drug allergies. The child's immunizations were up to date. The mother denied any family history of immunodeficiency. No close contacts were noted to have similar symptoms. Physical examination revealed an irritable infant, with sustained tachycardia, capillary refill time of 2 seconds, with a normal neurological exam and no organomegalies. The remainder of her observation was normal. Laboratory testing was remarkable for



Figure 1a and 1b – Nodular erythematopurpuric lesions on the thorax, abdomen, and left armpit on the fifth day of disease



Figure 2 – Regression of the cutaneous lesions after antibiotic therapy

anaemia (hemoglobin 10.2 g/d), leukocytosis (leukocyte  $15.1 \times 10^9/\mu\text{L}$ ) with neutrophilia (neutrophils  $9.1 \times 10^9/\mu\text{L}$ ) and elevated C-reactive protein (CRP) with a maximum value of 171 mg/L. Soft tissue ultrasound was performed and the images were compatible with panniculitis with no abscessed areas.

The patient was admitted, and penicillin and clindamycin were started. *Streptococcus pyogenes* was isolated from a blood culture on the second day after admission. She gradually improved, with a normal heart rate for her age after 48 hours of treatment, becoming more active and less irritable, with sustained apyrexia starting from the fourth day of treatment. The lesions progressively regressed, acquiring a brownish (Fig. 2). Given the evidence of bacteraemia associated with panniculitis documented

int the ultrasound and positive evolution under directed antibiotic treatment, a skin biopsy was thought to be dispensable in this specific case. Laboratory evaluation also showed improvement, and on the fifth day of antibiotic therapy the inflammatory parameters had significantly lowered with Leukocytes  $11.32 \times 10^9/\mu\text{L}$  (with  $4.075 \times 10^9/\mu\text{L}$  neutrophils) and CRP 40.9 mg/L.

Despite the overall positive evolution, on the sixth day after admission the patient showed refusal of right plantar support. She had no fever, or inflammatory signs of the tibiotarsic joint or foot. An ultrasound of the right tibiotarsic joint was performed, showing synovial thickening on the internal articular recess. Magnetic resonance imaging (MRI) of the right lower limb revealed an osteomyelitis focus of the right astragalus. The patient

was discharged after completing 11 days of intravenous therapy with penicillin and clindamycin, with clinical and laboratorial improvement, and had no need for surgical intervention. She maintained amoxicillin orally for a period of 4 weeks, with complete resolution of the complaints.

## / Discussion

Group A  $\beta$ -haemolytic streptococcus (GABHS) can cause a wide variety of cutaneous and soft-tissue infections. The clinical spectrum of lesions ranges from impetigo, which affects superficial layers of the skin to erysipelas and cellulitis, affecting intermediate layers; to necrotizing fasciitis, which involves deeper tissue (fascia).<sup>[2]</sup> Infectious panniculitis is rarely observed during childhood. Typically, this clinical entity occurs in adults, particularly in the setting of underlying immunodeficiency.<sup>[5]</sup>

Panniculitis can be associated with GABHS upper respiratory infection, as observed with erythema nodosum (EN). However, GABHS associated widespread eruptive panniculitis in an immunocompetent infant is an extremely rare presentation.<sup>[2,6]</sup>

Erythema nodosum is the most common type of panniculitis in all ages, but it is rare below 2 years old. It is a hypersensitivity response, with streptococcal infections accounting for most cases in children. EN has a predictable evolution in colour over time, from red to purple to yellow green, resulting in bruise-like changes, resolving over the course of 2 to 6 weeks.<sup>[1]</sup> The quick resolution of the lesions with treatment and absence of these typical colour changes, argue against this diagnosis in this specific case. Although skin biopsy was not performed, the suggestive visual aspect of the lesions, accompanied by clinical signs of sepsis, GABHS-positive blood culture, and the fast regression of the lesions after directed antibiotic therapy, all support the idea that multiple lesions of panniculitis were infected with GABHS.

The case described in this article, becomes particularly interesting, since in the reports found in the literature, streptococcal

panniculitis is usually confined to one area of the extremities.<sup>[10]</sup> In this patient multiple nodules were observed on the thorax, abdomen, and left armpit, which is an unusual aspect.

The exact mechanism by which GABHS infection originate multiple lesions in widely distributed foci remains unclear. Several genome-encoded virulence factors such as pili, M proteins, leukocidins, streptolysins, complement inhibiting proteins, immunoglobulin-degrading enzymes, and superantigens have been detected in *S. pyogenes*.<sup>[4]</sup> The emm gene, encoding the M protein, a structure that protects the bacteria against phagocytosis is an epidemiological marker for GAS.<sup>[7]</sup> Emm types seem to be correlated to some specific disease manifestations and age of the patients. In the STREP-Euro study emm1, emm3, emm28, emm12, and emm 89 accounted for 55% of invasive isolates. The most frequent emm types in children, were, in descending order, emm1, emm12, emm4 and emm3, and emm28.<sup>[8]</sup> GABHS organisms have a predilection for establishing primary infection in certain tissues and is commonly associated with skin or throat infections.<sup>[4,8,9]</sup> Possibly, the organism that caused the bacteraemia of this child may have a genetic predisposition for invading fat tissue, causing the panniculitis foci described.

It is known that patients with GABHS bacteraemia can develop secondary infections, with musculoskeletal infections being most common focal infections resulting from the bacteraemia. Indeed, GABHS infection accounts for up to 10% of cases of acute hematogenous osteomyelitis (AHO) and is particularly prevalent in preschool- and early school-aged children.<sup>[9]</sup>

Although very rare in the immunocompetent child, GABHS panniculitis should be considered in the differential diagnosis when there are suggestive skin lesions such as the erythematous subcutaneous nodules seen on our patient, especially in the presence of systemic involvement with haemodynamic changes.

## / References

1. Polcari IC, Stein SL. Panniculitis in childhood. *Dermatol Ther* 2010; 23: 356-67.
2. Pao W, Duncan KO, Bologna JL, et al. Numerous Eruptive Lesions of Panniculitis Associated with Group A Streptococcus Bacteremia in an Immunocompetent Child. *Clin Infect Dis* 1998; 27:430-3.
3. Morrison LK., Rapini R, Willison CB, et al. Infection and panniculitis. *Dermatol Ther* 2010; 23: 328-340
4. Ibrahim J, Eisen JA, Jospin G, Coil DA, Khazen G, Tokajian S. Genome Analysis of Streptococcus pyogenes Associated with Pharyngitis and Skin Infections. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168177.
5. Kakourou T, Theodoridou M, Stefanaki. Two cases of panniculitis complicating Neisseria Meningitidis serogroup A and Streptococcus pyogenes bacteremia, respectively. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1133-67.
6. Moulouguet I, Fraïtag S. Panniculitis in Children. *Dermatopathology* 2021; 8: 315-336
7. Fischetti, VA., Jones KF, Hollingshead SK, and Scott JR. Structure, function, and genetics of streptococcal M protein. *Rev Infect Dis* 1988; 10(Suppl. 2):S356-S359.
8. Luca-Harari B, Darenberg J, Neal S, et al. Clinical and microbiological characteristics of severe Streptococcus pyogenes disease in Europe. *J Clin Microbiol*. 2009;47: 1155-1165. PMID:19158266
9. Ibia EO, Imoisili M, Pikis A. Group A beta-hemolytic streptococcal osteomyelitis in children. *Pediatrics*. 2003;112(1 Pt 1):e22.
10. Patterson J, Brown PO, Broecker AH. Infection-induced panniculitis. *J Cutan Pathol* 1989;161:183-93.

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

# Osteomielite por *Clostridium perfringens* num doente com Artrite Reumatóide

# *Osteomyelitis caused by Clostridium perfringens in a patient with Rheumatoid Arthritis*

/ Rita N. Cunha<sup>1</sup> / Catarina Ambrósio<sup>1</sup>  
/ Nuno Neves<sup>2</sup> / Renata Aguiar<sup>1</sup>  
/ Anabela Barcelos<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup> Rheumatology Department, Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Aveiro, Portugal

<sup>2</sup> Radiology Department, Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Aveiro, Portugal

<sup>3</sup> NOVA National School of Public Health, Public Health Research Centre, Universidade NOVA de Lisboa, Portugal

<sup>4</sup> Comprehensive Health Research Center (CHRC), Universidade NOVA de Lisboa, Portugal

Correspondência:

Rita N. Cunha, MD

ORCID: 0000-0002-3855-1129

Centro Hospitalar do Baixo Vouga

Av. Artur Ravara, 3810-164 Aveiro

Email: rita\_novais91@hotmail.com

## / Resumo

A osteomielite causada por bactérias anaeróbias é muito rara e, na revisão efetuada, não encontramos relatos anteriores de osteomielite causada por *Clostridium perfringens* afetando fémur e acetábulo.

Descrevemos o caso de um homem de 48 anos com artrite reumatóide sob tocilizumab intravenoso e artrite bilateral das coxofemorais, que se apresentou com dor intensa na articulação coxofemoral esquerda e fadiga. A investigação efetuada, que incluiu cultura óssea, permitiu o diagnóstico de osteomielite, causada por *Clostridium perfringens*, afetando o fémur e o acetábulo. O paciente iniciou tratamento com penicilina G endovenosa e cotrimoxazol, que foi depois substituído por amoxicilina/ácido clavulânico por via oral. O controlo imagiológico por ressonância magnética nuclear demonstrou redução do edema da medula óssea e do derrame articular e, apesar da limitação funcional, o doente apresenta controle da dor e recusa a cirurgia.

**Palavras-chave:** *Clostridium perfringens*; osteomielite; imunossupressão

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

20/10/2021

Artigo aceite para publicação em

21/12/2021

## / Abstract

*Osteomyelitis caused by anaerobic bacteria is very rare and the authors are not aware of any previous reports of osteomyelitis caused by this bacterium affecting femur and acetabulum. The authors describe the case of a 48-year-old male with rheumatoid arthritis under intravenous tocilizumab and bilateral hip osteoarthritis, presenting with new onset severe left hip pain and fatigue. After the diagnostic workup, including bone culture, he was diagnosed with osteomyelitis, caused by Clostridium perfringens, affecting femur and acetabulum. The patient initiated treatment with intravenous G penicillin and cotrimoxazole, which were then shifted to oral amoxicillin and clavulanic acid that was maintained continuously. The follow-up magnetic resonance imaging demonstrated reduction of bone marrow oedema and joint effusion and, despite the functional limitation, the patient has controlled pain and refuses surgery.*

**Keywords:** Clostridium perfringens; osteomyelitis; immunosuppression

## / Introduction

The age of biological therapies revolutionized the treatment of patients with inflammatory rheumatic diseases, particularly rheumatoid arthritis.

Historically, treatment paradigms in such disease have advocated starting with non-biologic disease-modifying agents with or without short-term low-dose prednisone. In patients who do not achieve disease control with DMARDs, an anti-anti-TNF-agent or other biologic agent such as anti-IL6-agents should be started.<sup>(1)</sup>

Due to their marked efficacy on host immunological pathways, their use may be associated with the occurrence of infections, whose diversity and severity depends on the particular immune target.<sup>(1)</sup>

Most infections occur within the first year of biological therapy use, and major concerns are severe bacterial infections, mycobacterial and fungal diseases, herpes zoster and hepatitis B virus (HBV) reactivation and finally travel-associated infections.<sup>(1)</sup>

However, osteomyelitis caused by anaerobic bacteria is very rare in immunocompetent and immunocompromised individuals.<sup>(2)</sup> There are some reports of spondylodiscitis caused by *Clostridium perfringens*, but the authors are not aware of any previous reports of osteomyelitis caused by this bacterium affecting femur and acetabulum.<sup>(3-5)</sup>

## / Case Description

The authors describe the case of a 48-year-old male with rheumatoid arthritis under intravenous (iv) monthly tocilizumab and bilateral hip osteoarthritis presenting at the outpatient

Rheumatology clinic with new onset severe left hip pain and fatigue.

He had been examined in the emergency department 2 weeks earlier and was discharged with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). There were no gastrointestinal, genitourinary or respiratory symptoms or history of trauma.

Physical examination revealed body temperature of 38°C, intense left hip pain with minimal mobilization, very painful decreased range of movement and polyarthritism.

Laboratory tests presented white blood cell count of  $11.6 \times 10^9/L$  (normal range:  $4.0 - 11.0 \times 10^9/L$ ) with neutrophilia of  $8.4 \times 10^9/L$  (normal range:  $2.00 - 7.50 \times 10^9/L$ ), C-reactive protein (CRP) of 12.35 mg/dl (normal range < 0.5mg/dL) and erythrocyte sedimentation rate of 71 mm/h (normal range < 20 mm/h). Procalcitonin was normal. Blood and urine cultures were negative.

A magnetic resonance imaging (MRI) revealed increased acetabulum and femoral head bone marrow intensity that reflects bone oedema and effusion (figure 1a).

Hip synovial fluid collection and osseous biopsies were performed. Direct examination and culture of synovial fluid was negative. Bone culture was positive for *Clostridium perfringens*. A diagnosis of septic arthritis and osteomyelitis, caused by *Clostridium perfringens*, affecting femur and acetabulum was established.

The treatment approach included a multidisciplinary team (Rheumatology, Orthopaedics and Infectious Diseases Department). Considering the pros and cons of surgery, in an immunocompromised patient with an infection and the patient's refusal to undergo orthopedic procedures, a conservative treatment was adopted.

The patient initiated treatment with iv G penicillin (4 million units six times a day) and iv clindamycin (600 mg four times a day). Clindamycin was switched for cotrimoxazole due to a cutaneous reaction. The treatment was maintained 6 weeks, intravenously, and then shifted to oral amoxicillin and clavulanic acid, continuously.

Concurrently, polyarthritis was treated with sulphasalazine, hydroxychloroquine, low dose steroids and NSAIDs.

A follow-up MRI, 2 months after iv antibiotic therapy, demonstrated reduction of bone marrow oedema and effusion (figure 1b) and, despite the functional limitation, the patient has controlled pain. After 2 years since clinical presentation, there was no worsening of hip pain intensity or symptoms suggesting infection recurrence; rheumatoid arthritis remains in low disease activity.

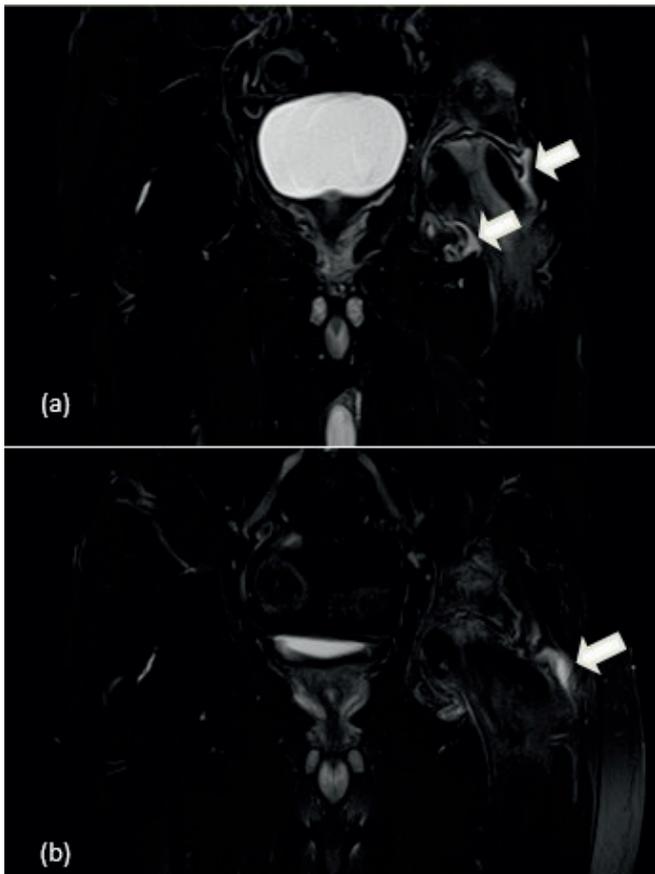


Figure 1 – Coronal T2 -weighted image with fat suppression at baseline (a) revealing increased femoral head bone marrow intensity that reflects bone oedema and effusion (white arrows). Follow-up MRI (b) demonstrate reduction of signal intensity on bone marrow and reduction of effusion (white arrow)

## / Discussion

Tocilizumab is a humanized IgG1 monoclonal antibody that selectively neutralizes both the soluble and membrane-bound forms of IL-6R. In rheumatic diseases, it is approved to treat rheumatoid arthritis, systemic juvenile idiopathic arthritis and giant cell arteritis.<sup>(6,7)</sup>

Tocilizumab shows a rapid onset of action leading to reductions of inflammatory markers, particularly CRP levels. This prompt suppression of inflammation can increase threatening infections with minimal clinical (fever) or laboratory markers signs.<sup>(8)</sup> However, the increased risk of opportunistic and serious bacterial infection is similar to other biological therapies, such as anti-TNF- $\alpha$  agents.<sup>(8)</sup>

The most common infections associated with tocilizumab are pneumonia, urinary tract infections and cellulitis.<sup>(9)</sup>

In our case, the immunosuppression with tocilizumab was associated with osteomyelitis by an uncommon agent, in the absence of other host risk factors.

*Clostridium perfringens* is a Gram-positive, anaerobic, spore-forming bacillus, ubiquitous in the soil and water and it is also considered a commensal of the gastrointestinal tract.<sup>(3)</sup> The virulence of *Clostridium perfringens* is due mainly to toxin production.<sup>(3)</sup> Septic arthritis and osteomyelitis due to *Clostridium perfringens* are an unusual clinical occurrence that is rarely documented, and most cases were associated with traumatic penetrating injury, which wasn't present.<sup>(10)</sup> Haematogenous route has been reported; however, in some cases, the aetiology is unknown, as in this patient.<sup>(10)</sup>

The treatment of chronic osteomyelitis requires a combined surgical and medical approach, involving an aggressive surgical debridement followed by a long course of antibiotic therapy (intravenously at least for 4–6 weeks after surgical debridement, followed by an oral agent for 3 to 6 months). As previously mentioned, in this case, a conservative treatment, without surgery, was assumed.<sup>(11,12)</sup>

Concerning management of infections in rheumatic patients receiving biological therapies, the Portuguese Society of Rheumatology recommendations<sup>(13)</sup> state that biological therapy should be discontinued at least during antimicrobial therapy and the reintroduction of the treatment should be decided on a case by case basis, taking into account the activity of the rheumatic disease and the risk of reinfection. The permanent discontinuation of biological therapy should be considered in severe or recurrent infection. In our case, the patient maintained signs of infection, therefore he proceeded without biological therapy.

## / Conclusion

Physicians should be aware of these rare pathogenic agents causing bone infections. This case emphasizes the importance of considering alternative explanations for new onset of hip pain, even in patients with osteoarthritis or inflammatory arthropathies, especially if immunocompromised. A high level of clinical

suspicion and a multidisciplinary approach are required to reach a correct diagnosis, to guide early and correct treatment and to achieve a better outcome.

In our clinical practice, the infectious diseases outpatient clinic, dedicated to preventing the risk of immunosuppression, has contributed to providing better care to rheumatologic patients.

## / References

1. Lortholary O, Fernandez-Ruiz M, Baddley JW, Manuel O, Mariette X, Winthrop KL. Infectious complications of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis during targeted and biological therapies: a viewpoint in 2020. *Ann Rheum Dis*. 2020 Dec;79(12):1532–43.
2. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Nov;65 Suppl 3:iii11–24.
3. Yong CH, Lam M. Discitis and *Clostridium perfringens* bacteraemia. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:10–2.
4. Akagawa M, Kobayashi T, Miyakoshi N, Abe E, Abe T, Kikuchi K, et al. Vertebral osteomyelitis and epidural abscess caused by gas gangrene presenting with complete paraplegia: a case report. *J Med Case Rep*. 2015 Apr;9:81.
5. Caudron A, Grados F, Boubrat Y, Couillet JM, Merrien D, Domart Y. Discitis due to *Clostridium perfringens*. *Jt bone spine*. 2008 Mar;75(2):232–4.
6. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Jul 26;377(4):317–28. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613849>
7. Calabrese LH, Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Dec;10(12):720–7.
8. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, Benamu E, Calabrese LH, Dumusc A, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2018 Jun;24 Suppl 2:S21–40.
9. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R141.
10. Fauser DJ, Zuckerman JD. Clostridial septic arthritis: case report and review of the literature. *Arthritis Rheum*. 1988 Feb;31(2):295–8.
11. Senneville E, Nguyen S. Current pharmacotherapy options for osteomyelitis: convergences, divergences and lessons to be drawn. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Apr;14(6):723–34.
12. Lazzarini L, Lipsky BA, Mader JT. Antibiotic treatment of osteomyelitis: what have we learned from 30 years of clinical trials? *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2005 May;9(3):127–38.
13. Teixeira L, Fonseca AR, Eugénio G, Rodrigues M, Khmelinskii N, Fernandes S, et al. Management of infections in rheumatic patients receiving biological therapies. The Portuguese Society of Rheumatology recommendations. *Acta Reumatol Port*. 2016;41(4):287–304.

**EVENTOS INTERNACIONAIS DA  
ESPECIALIDADE >>**

**/ International workshop on HIV & Women**

17-18 fevereiro 2023  
Seattle, WA, EUA

**/ CROI 2023**

19-22 fevereiro 2023  
Seattle, WA, EUA

**/ 33<sup>th</sup> European Congress of Clinical  
Microbiology & Infectious Diseases -  
ECCMID**

Copenhaga, Dinamarca  
15-18 abril 2023

**/ BHIVA Spring Conference 2023**

Gateshead, Reino Unido  
24-26 abril 2023

**/ ASM Microbe 2023**

Houston, Texas, EUA  
15-19 Junho

**/ 13<sup>th</sup> IAS Conference on HIV  
Science (IAS 2023)**

Brisbane, Austrália  
23-26 July 2023

**/ EASL International Liver Congress**

ExCel Londres, Reino Unido  
25-28 August 2020

**/ IDWeek 2023**

Boston, MA, EUA  
11-15 outubro 2023

**/ 19<sup>th</sup> European AIDS Conference  
Varsóvia, Polónia**

Varsóvia, Polónia  
18-21 outubro 2023

**/ AASLD, The Liver Meeting**

Boston, MA, EUA  
November, 13-17

**RPDI Revista Portuguesa  
de Doenças Infecciosas**

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa  
de Doenças Infecciosas  
e Microbiologia Clínica

## Checklist destinada aos Autores

**Título do manuscrito:**

**Nome do primeiro Autor:**

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

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

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

(Assinatura do Primeiro Autor)

Data:    /   /



