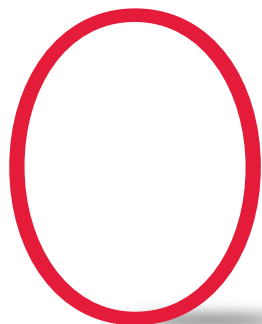




BIKTARVY[®]▼
bictegravir 50mg/emtricitabina 200mg/
tenofovir alafenamida 25mg comprimidos



CASOS

DE EMERGÊNCIA DE RESISTÊNCIA COM BIKTARVY[®]▼

INCLUINDO RESISTÊNCIAS AOS INSTI E INTR

em ensaios clínicos em doentes com VIH-1 *naïve* e com supressão virológica^{1,4}



Fala por si.

CONFIANÇA na EFICÁCIA de BIKTARVY[®]▼^{1,2}

BIKTARVY[®]▼ é indicado para o tratamento de adultos infetados com o vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1) sem evidência atual ou passada de resistência viral à classe dos inibidores da integrase, à emtricitabina ou ao tenofovir.

A eficácia e a segurança de BIKTARVY[®]▼ foi avaliada em 4 estudos de Fase 3, aleatorizados: 2 em dupla ocultação, em doentes adultos *naïve*, dados às 144 semanas (Estudo 1489 [BIKTARVY[®]▼ vs ABC/3TC/DTG, n=629] e o estudo 1490 [BIKTARVY[®]▼ vs DTG + FTC/TAF, n=645]) e 2 estudos em doentes adultos virologicamente suprimidos, dados às 48 semanas (Estudo 1844 [em dupla ocultação, doentes em tratamento prévio com DTG + ABC/3TC ou ABC/3TC/DTG que mudaram para BIKTARVY[®]▼, n=563] e o estudo 1878 [aberto, doentes em tratamento prévio com ABC/3TC ou FTC/TDF mais atazanavir ou darunavir (potencio com cobicistate ou ritonavir) que mudaram para BIKTARVY[®]▼, n=577]). O *endpoint* primário dos estudos 1489 e 1490 foi ARN VIH-1 < 50 cópias/ml às 48 semanas e o *endpoint* primário dos estudos 1844 e 1878 foi ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml às 48 semanas.^{3,4} Eficácia definida como carga vírica <50 cópias/ml.

INSTI - Inibidores da Integrase; **INTR** - Inibidores nucleos(t)ídeos da transcriptase reversa.

Referências: 1. Workowski et al. Four-Year Outcomes of B/F/TAF in Treatment-Naïve Adults, Presented at Virtual CROI 2021, March 6–10, 2021; 2. RCM BIKTARVY[®]▼ (BIC/FTC/TAF) maio 2021. Disponível em www.ema.europa.eu; 3. Daar ES, et al. Lancet HIV 2018, 5 : e347-e356; 4. Molina JM, et al. Lancet HIV. 2018 ; 5 : e357-e365.

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Peça-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver RCM completo. **NOME DO MEDICAMENTO E FORMA FARMACÉUTICA:** Biktary 50 mg/200 mg/25 mg comprimidos revestidos por película. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Cada comprimido revestido por película contém bictegravir sódico equivalente a 50 mg de bictegravir, 200 mg de emtricitabina (FTC) e tenofovir alafenamida fumurato (TAF) equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida. Para informação sobre excipientes, consultar o RCM completo. **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS:** tratamento de adultos infetados com o VIH-1 sem evidência atual ou passada de resistência viral à classe dos inibidores da integrase, à emtricitabina ou ao tenofovir. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** Um comprimido tomado uma vez por dia, por via oral, com ou sem alimentos. Os comprimidos não devem ser mastigados, esmagados ou divididos. Não é necessário um ajuste posológico de Biktary em doentes idosos, em doentes com uma depuração da creatinina (ClCr) estimada ≥ 30 ml/min ou em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Não é necessário um ajuste posológico em doentes adultos com doença renal terminal (ClCr estimada < 15 ml/minuto) sujeitos a hemodiálise crónica. No entanto, de uma forma geral Biktary deve ser evitado e apenas utilizado nestes doentes, caso se considere que os potenciais benefícios superam os potenciais riscos. Deve-se evitar iniciar-se Biktary em doentes com uma ClCr estimada ≥ 15 ml/min e < 30 ml/min, ou < 15 ml/min que não estejam sujeitos a hemodiálise crónica. A utilização de Biktary não é recomendada em doentes com compromisso hepático grave. A segurança e eficácia de Biktary em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes. Coadministração com rifampicina e hiperico. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO:** O risco de transmissão sexual não pode ser excluído. Existem dados limitados sobre a segurança e eficácia de Biktary em doentes coinfectados pelo VIH-1 e vírus da hepatite C. O TAF é ativo contra o vírus da hepatite B (VHB). A descontinuação do tratamento com Biktary em doentes coinfectados pelo VIH e VHB pode estar associada a exacerbações agudas graves de hepatite. A segurança e a eficácia de Biktary em doentes com doenças hepáticas significativas subjacentes não foram estabelecidas. Durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lipídios e glucose no sangue. Os análogos dos nucleosídeos e nucleótidos podem, num grau variável, ter um impacto na função mitocondrial. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos in utero e/ou após o nascimento a análogos dos nucleosídeos. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento. Foi notificada a ocorrência de doenças autoimunes (como a doença de Graves e a hepatite autoimune). Os doentes em tratamento com Biktary podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção pelo VIH. Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a TA combinada. Não se pode excluir um risco potencial de nefrotoxicidade com Biktary. Recomenda-se avaliação da função renal em todos os doentes antes ou aquando do início do tratamento, bem como a sua monitorização durante o tratamento, conforme clinicamente adequado. Doentes que desenvolvam uma diminuição clinicamente significativa da função renal ou evidências de tubulopatia renal proximal, deve considerar-se a descontinuação de Biktary. As implicações do aumento da exposição à emtricitabina em doentes adultos com doença renal terminal (ClCr estimada < 15 ml/minuto) sujeitos a hemodiálise crónica tratados com Biktary permanecem desconhecidas. Biktary não deve ser coadministrado simultaneamente com antiácidos contendo magnésio/alumínio ou suplementos de ferro em jejum. Biktary deve ser administrado, pelo menos, 2 horas antes ou com alimentos 2 horas depois de antiácidos contendo magnésio e/ou alumínio. Biktary deve ser administrado, pelo menos, 2 horas antes de suplementos de ferro ou tomado juntamente com alimentos. Biktary contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio". **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO:** O bictegravir é um substrato do CYP3A, da UGT1A1 e da gp-P e da BCRP. Biktary não é inibidor ou indutor do CYP *in vivo*. Biktary pode ser coadministrado com substratos do OCT2 e do MATE1. A coadministração de FTC com medicamentos que são eliminados por secreção tubular ativa pode aumentar as concentrações da FTC e/ou do medicamento coadministrado. Os medicamentos que diminuem a função renal podem aumentar as concentrações da FTC. O tenofovir alafenamida é transportado pela gp-P e pela BCRP. O tenofovir alafenamida não é um inibidor ou indutor do CYP3A *in vivo*. Biktary não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos contendo tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, lamivudina ou adefovir dipivoxil utilizados para o tratamento da infeção pelo VHB. Não se recomenda a coadministração de alguns medicamentos com Biktary: atazanavir, carbamazepina, cidofovir (via IV ou oral), oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifapentina ou sucralfato. Biktary não deve ser coadministrado com outros medicamentos antirretrovíricos. Recomenda-se precaução quando bictegravir é associado com medicamentos conhecidos por inibirem a gp-P e/ou a BCRP (p. ex., macrólidos, cidofovir, verapamil, dronedrona, glecaprevir/pibrentasvir). **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** BA frequentes: depressão, sonhos anormais, cefaleias, tonturas, diarreia, náuseas e fadiga; BA pouco frequentes: anemia, ideação suicida, tentativa de suicídio (particularmente em doentes com história preexistente de depressão ou doença psiquiátrica), ansiedade, perturbações do sono, vômitos, dor abdominal, dispepsia, flatulência, hiperbilirrubinemia, angioedema, erupção cutânea, prurido, urticária e artralgia; BA raros: síndrome de Stevens-Johnson. Foi demonstrado que o bictegravir aumenta a creatinina sérica devido à inibição da secreção tubular da creatinina, no entanto, estas alterações não são consideradas como sendo clinicamente relevantes, uma vez que não refletem uma alteração da taxa de filtração glomerular. O perfil de segurança de Biktary em doentes adultos coinfectados pelo VIH/VHB foi semelhante ao de doentes com monoinfeção pelo VIH-1. Para mais informação, consultar o RCM completo disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/biktary>. Data de aprovação do RCM: maio 2021

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

PARA MAIS INFORMAÇÕES DEVERÁ CONTACTAR O TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO. MEDICAMENTO DE RECEITA MÉDICA RESTRITA. DE UTILIZAÇÃO RESERVADA A CERTOS MEIOS ESPECIALIZADOS. MEDICAMENTO COM AVALIAÇÃO PRÉVIA CONCLUÍDA AO ABRIGO DO ART.º 25º DO DECRETO-LEI Nº 97/2015 DE 1 DE JUNHO PARA A APRESENTAÇÃO DE 30 COMPRIMIDOS EM FRASCO.



Gilead Sciences, Lda, Atrium Saldanha, Praça Duque de Saldanha nº 1 – 8º A e B, 1050-094 Lisboa - Portugal. Tel.: 21 792 87 90 | Fax: 21 792 87 99 – N.º de contribuinte: 503 604 704. Informação Médica através do nº verde 800 207 489 ou departamento.medico@gilead.com. Poderá comunicar informação de segurança, incluindo acontecimentos adversos a medicamentos ou situações especiais (ex. gravidez, má utilização, erros de medicação, utilização fora das indicações aprovadas, falta de efeito/eficácia) à Gilead Sciences por telefone, fax ou correio eletrónico para portugal.safety@gilead.com e/ou ao INFARMED através de <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoarm>. Data de preparação: julho 2021 | FT-BVY-0104

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

Infeção por Bactérias Produtoras de β -Lactamases de Espectro Estendido em Pacientes com Colecistite Aguda Submetidos a Cirurgia

Infection by Extended-Spectrum Beta-lactamase producing Bacteria in Patients with Acute Cholecystitis Treated with Surgery

/ João Carvas¹ / Ana Rodrigues¹
/ Júlia Granda¹ / Diego Perez¹
/ Madalena Alves² / Cristina Nunes³
/ Pelicano Borges¹

¹ Serviço de Cirurgia Geral, Unidade Local de Saúde do Nordeste, Bragança, Portugal

² Serviço de Patologia Clínica, Unidade Local de Saúde do Nordeste, Bragança, Portugal

³ GCL-PPCIRA, Unidade Local de Saúde do Nordeste, Bragança, Portugal

Correspondência:

João Miguel Carvas, MD, PhD
Hospital de Bragança, Unidade Local de Saúde do Nordeste.
Serviço de Cirurgia Geral
5300 Bragança, Portugal
Email: joao.carvas@ulnse.min-saude.pt

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em
20/09/2020

Artigo aceite para publicação em
23/03/2021

/ Resumo

Introdução: A colecistite aguda (CA) pode levar a infeções retrógradas da via biliar. O seu tratamento é primariamente cirúrgico, mas o uso inicial de antibióticos é recomendado para todos os graus de gravidade. O crescente isolamento de estirpes bacterianas resistentes aos antibióticos mais utilizados torna essencial a compreensão do perfil microbiológico nesta patologia.

Métodos: Foram analisados retrospectivamente os processos dos pacientes submetidos a colecistectomia urgente por colecistite aguda no Serviço de Cirurgia Geral do Hospital de Bragança, no período de 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2017.

Resultados: Neste período foram realizadas 259 colecistectomias por colecistite aguda. A maioria dos doentes era do sexo masculino (60%) com uma mediana de idade de 73 anos (variação: 19-98 anos). Quanto a comorbilidades, 21,4% dos pacientes apresentavam *diabetes mellitus* e mais de metade hipertensão arterial. Os valores de Índice de Comorbilidade de *Charlson* mostraram que 45% apresentavam valores iguais ou superiores a quatro. Foram colhidas amostras de líquido biliar em 45,4% dos doentes operados, com isolamentos de microrganismos em 51,7% destes. Foram isoladas vinte estirpes diferentes de bactérias, na sua maioria Gram-negativo (80,3%), nomeadamente *Escherichia coli* (45,5%), *Enterobacter cloacae* (10,6%) e *Klebsiella pneumoniae* (10,6%). Verificou-se o isolamento de bactérias produtoras de ESBL (ESBL+) em quatro doentes (6,6%), apenas um com infeção claramente associada aos cuidados de saúde. Para além destas, isolaram-se seis estirpes com resistências a fluoroquinolonas e a cefalosporinas de 3.ª geração não-ESBL+. A presença de uma estirpe com resistência antibiótica alargada (ESBL+ ou não ESBL) associou-se a um tempo de internamento mais prolongado e a mais complicações no internamento.

Conclusão: Existe uma elevada prevalência de CA na nossa instituição, com uma baixa incidência de isolamentos microbiológicos biliares de bactérias ESBL+. A sua

baixa incidência não suporta a ideia de recomendar a sua cobertura de maneira empírica. Apesar disso, a presença de bactérias resistentes associou-se a tempos de internamento mais longos e mais complicações.

Palavras-chave: ESBL; Colectistectomia; Microbiologia; Colectistite aguda

/ Abstract

Introduction: *Acute cholecystitis can lead to a retrograde infection of the biliary tree. Its treatment is primarily surgical, but early antibiotic therapy is recommended for every degree of severity. Increasingly, bacteria that are resistant to the most common antibiotics, are isolated from these patients making microbiological information in this pathology essential.*

Methods: *The clinical files of patients submitted to urgent cholecystectomy for acute cholecystitis in the General Surgery Department of Bragança Hospital, from 01 January of 2015 to 31 Decembr of 2017, where retrospectively analyzed.*

Results: *In the study period 259 cholecystectomies were performed in patients with acute cholecystitis. The majority of patients were male (ff60%) with a median age of 73 years old (variation: 19-98 years old). As for comorbidities, 21,4% presented diabetes mellitus and more than half high blood pressure. The Charlson Comorbidities Index was high, with more than 45% of patients presenting values greater than 4. Biliary samples were collected in 45,4% of operated patients. Of these 51,7% presented positive microbial isolation. Twenty-four different strains of bacteria were isolated, the majority of which Gram-negative (80,3%), namely *Escherichia coli* (45,5%) and *Enterobacter cloacae* (10,6%) and *Klebsiella pneumoniae* (10,6%). In four patients (6,6%), there was a positive isolation of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL+) producing bacteria, and in only one of these a healthcare associated infection was clearly present. Additionally, six strains of resistant bacteria were isolated, namely to fluoroquinolones and 3rd generation cephalosporins (non-ESBL+). The presence of a strain with increased antibiotic resistance (ESBL+ or non-ESBL+) was associated to a prolonged in-hospital time or to complication in the postoperative period.*

Conclusion: *The is a high prevalence of acute cholecystitis in our institution, with a low incidence of microbiological isolates of ESBL+ bacterial strains. This low incidence does not allow for the recommendation of empiric coverage of these bacteria for all patients. Nonetheless, the presence of resistant bacteria strains was associated with increased in-hospital time and postoperative complications.*

Keywords: ESBL; Cholecistectomy; Microbiology; Acute cholecystitis

/ Introdução

A colecistite aguda (CA) afeta 2-4% da população ao longo da sua vida. A vesícula inflamada é mais suscetível à infecção bacteriana e representa uma das causas mais frequentes de infecção intra-abdominal. O tratamento eficaz de uma CA complicada implica o controlo do foco infeccioso e terapêutica antimicrobiana. O tratamento insuficiente ou inadequado *ab initio* representa um dos principais fatores de mau prognóstico dos doentes com infeções graves^[1].

Nas últimas décadas assistimos à emergência de estirpes bacterianas resistentes aos antibióticos mais utilizados, nomeadamente bactérias da família das *Enterobacteriaceae*, uma família heterogênea de bacilos Gram-negativo muito prevalentes nas infeções intra-abdominais adquiridas na comunidade. Em especial, a resistência relacionada com a produção de β -lactamases de espectro alargado (ESBL) e carbapenemases (KPC) têm-se mostrado as mais preocupantes^[2]. A escolha de um antibiótico deve basear-se no conhecimento dos perfis de sensibilidade locais, nomeadamente na prevalência de isolados ESBL+ e KPC+ em amostras intra-abdominais. É assim importante conhecer esta informação ao nível local, para uma escolha racional dos antibióticos^[3]. Em doentes com CA a literatura mostra taxas de isolamentos bacterianos em amostras de líquido biliar em 41-63% dos doentes^[4]. Apesar disso, os estudos que caracterizam a flora microbiológica da bile destes pacientes são escassos, muitos deles remontando ao século passado^[5, 6, 7].

O objetivo deste estudo é o de caracterizar os isolados microbiológicos em doentes submetidos a colecistectomia urgente/emergente e com o diagnóstico de colecistite aguda, num serviço de Cirurgia Geral de um hospital periférico.

/ Métodos

Trata-se de um estudo observacional, unicêntrico, retrospectivo. Os dados foram recolhidos através da análise dos processos informáticos dos doentes. Foram analisados os processos clínicos de todos os pacientes submetidos a uma colecistectomia urgente por colecistite aguda, num Serviço de Cirurgia Geral de um hospital terciário, desde 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2017.

Os dados recolhidos incluíram: dados demográficos e clínicos, como sexo e idade, comorbilidades, tipo de infeção (adquirida na comunidade ou associada a cuidados de saúde); e dados microbiológicos, como a identificação de agentes na bile recolhida intraoperatoriamente e suscetibilidades antibióticas (testes de sensibilidade antibiótica). A análise de comorbilidades envolveu a determinação de um índice de mortalidade, o Índice de Comorbilidade de *Charlson* (CCI), que se relaciona com a mortalidade aos 10 anos de um determinado paciente à admissão^[8]. Na nossa instituição a colheita de líquido biliar é feita de maneira asséptica na altura da cirurgia. A sua recolha ficou dependente da decisão de cada cirurgião.

Os dados foram introduzidos numa base de dados, e a análise estatística foi feita usando o Statistical Package for the Social Sciences® (versão 25.0, SPSS®50). A comparação entre grupos foi realizada através do teste t Student e Mann-Whitney para variáveis contínuas e o Chi-quadrado ou Teste exato de Fisher para variáveis categóricas. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Devido à natureza observacional do estudo, foi considerada desnecessária a obtenção de consentimento informado aos doentes.

/ Resultados

Durante o período considerado (janeiro de 2015 a dezembro de 2017), 259 pacientes com o diagnóstico de colecistite aguda foram submetidos a colecistectomia (86 por ano), 155 homens (59,8%) e 104 mulheres (40,2%). A mediana de idades foi de 73 anos (variação 19-98 anos). Houve um aumento do número de casos com o aumento da faixa etária considerada, atingindo-se um pico na oitava década de vida. Mais de 150 doentes apresentavam uma idade igual ou superior a 70 anos (57,9%) (Tabela 1). A quase totalidade dos doentes era proveniente do serviço de urgência (96%) e os restantes (4%) do internamento de Cirurgia Geral e de outras especialidades. Na apresentação 99% dos doentes apresentavam dor localizada ao hipocôndrio direito, 61,2% náuseas e/ou vômitos e 35% febre. Dos doentes operados, em nove foi iniciado tratamento conservador com antibioterapia. A razão apresentada para a colecistectomia posterior foi o agravamento clínico/analítico ($n=7$), realização de CPRE ($n=1$) e escolha do doente ($n=1$).

As comorbilidades dos pacientes, juntamente com o cálculo do Índice de Comorbilidades de *Charlson* (ICC), encontram-se na Tabela 1. Na altura do diagnóstico 21,4% dos doentes apresentavam *diabetes mellitus*, 51,5% hipertensão arterial e 32,1% dislipidemia (Tabela 1). Relativamente ao ICC, 30% dos doentes apresentavam um ICC de 0-1, 26,2% um ICC de 2-3. Mais de 44% dos doentes apresentavam ICC iguais ou superiores a 4, indicando múltiplos fatores de mau prognóstico.

Foram colhidas amostras de líquido biliar intraoperatoriamente, por punção asséptica da vesícula biliar, em 118 pacientes (45,6%). Destas colheitas obtiveram-se isolamentos positivos em 61 amostras, o que representa um rendimento de 51,7% (Tabela 2). Foram isoladas no total 20 estirpes bacterianas. A grande maioria dos isolamentos correspondeu a bactérias *Gram-negativo* da família das *Enterobacteriaceae* (82,8%), nomeadamente *Escherichia coli*, que foi a mais representada com 30 amostras positivas (Tabela 2). Em seguida as estirpes mais isoladas foram *Klebsiella spp.* e *Enterobacter cloacae*. Não foram isoladas estirpes anaeróbias, nem fungos.

Em cinco pacientes isolaram-se duas estirpes na mesma amostra: um doente com *Citrobacter brakkii* e *Enterobacter aerogenes*; um

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS DOENTES NA ALTURA DA ADMISSÃO. DP – DESVIO PADRÃO, ICC – ÍNDICE DE COMORBILIDADES DE CHARLSON. CA – COLECISTITE AGUDA. * DE ACORDO COM^[9]

Característica	n	(%)
Total	259	100
Sexo		
Masculino	155	59,8
Feminino	104	40,2
Idade (anos) – mediana ± var	73,0	19-98
10-19 anos	2	0,8%
20-29 anos	4	1,5%
30-39 anos	15	5,8%
40-49 anos	21	8,1%
50-59 anos	35	13,5%
60-69 anos	32	12,4%
70-79 anos	71	27,4%
80-89 anos	66	25,5%
90-99 anos	13	5,0%
Comorbilidades		
<i>Diabetes mellitus</i>	134	51,5
Hipertensão arterial	54	20,9
Dislipidemia	83	32,1
ICC		
0 – 1	77	29,8
2 – 3	67	25,9
4	68	26,4
5 – 7	43	16,5
≥8	4	1,5
Ano	Colecistectomias N=269	Colheitas N=118, n (%)
2015	94	47 (50,0%)
2016	104	41 (39,4%)
2017	61	30 (49,2%)

TABELA 2 – ESTIRPES BACTERIANAS ISOLADAS DAS AMOSTRAS DE LÍQUIDO BILIAR DE PACIENTES SUBMETIDOS A COLECISTECTOMIA POR COLECISTITE AGUDA.

Bactérias isoladas (n=66)		n	%
Bactérias Gram-negativo (n=53; 80,3%)	<i>Escherichia coli</i>	30	45,5
	<i>Enterobacter cloacae</i>	7	10,6
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	6,1
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	4,6
	<i>Raoutella ornithinolytica</i>	3	4,6
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	3,0
	<i>Hafnia alvei</i>	1	1,5
	<i>Proteus mirabilis</i>	1	1,5
	<i>Citrobacter freundii</i>	1	1,5
	<i>Citrobacter braakii</i>	1	1,5
Total		53	
Bactérias Gram-positivo (n=13; 19,7%)	<i>Enterococcus faecalis</i>	2	3,0
	<i>Enterococcus hirae (grupo D)</i>	2	3,0
	<i>Enterococcus casseliflavus</i>	1	1,5
	<i>Enterococcus faecium</i>	1	1,5
	<i>Streptococcus sp.</i>	2	3,0
	<i>Streptococcus pluranimalium</i>	1	1,5
	<i>Streptococcus gordonii</i>	1	1,5
	<i>Streptococcus salivarius</i>	1	1,5
	<i>Streptococcus sanguis</i>	1	1,5
	<i>Rhizobium radiobacter</i>	1	1,5
Total		13	

doente com *Escherichia coli* e *Klebsiella oxytoca*; um doente com *Enterococcus hirae* e *Streptococcus gordonii*; um doente com *Escherichia coli* e *Enterobacter cloacae* e outro com *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis*.

Das bactérias isoladas verificaram-se ser produtoras de β -lactamases de espectro estendido (ESBL+) quatro amostras (6,6% dos isolamentos), duas *Escherichia coli* e duas *Klebsiella pneumoniae*.

Em seguida caracterizamos os quatro doentes com isolamentos de ESBL+:

Doente 1 – Mulher com 87 anos, com ICC avaliado em 7 (idade, HTA, dislipidemia, DM2, ICC, DPOC). Apresentava clínica de dor, febre, náuseas e vômitos com cinco dias de evolução. Apresentava critérios clínicos, analíticos e imagiológicos de CA litiásica, grau 3 de gravidade segundo os critérios Tokyo 2013 (Tabela sup1). Foi submetida a colecistectomia laparoscópica convertida a cirurgia aberta por dificuldades na identificação das estruturas anatômicas. Intraoperatoriamente apresentava empiema vesicular. Foi isolada uma *E. coli* ESBL+ no líquido biliar, resistente a ampicilina, amoxicilina/clavulanato, cefuroxima, ceftriaxone, gentamicina, tobramicina,

levofloxacina. Foi admitida em UCI no pós-operatório imediato com recuperação paulatina. O tempo de internamento foi de 20 dias.

Doente 2 – Homem com 80 anos, com ICC avaliado em 7 (idade, HTA, dislipidemia, DM2, ICC, demência). Na entrada apresentava clínica de dor, náuseas e vômitos com 12 horas de evolução. Foi diagnosticada CA, grau 2 de gravidade. Foi submetido a colecistectomia laparoscópica. Intraoperatoriamente, apresentava áreas de necrose da parede vesicular. No estudo microbiológico do líquido biliar foi isolada *Klebsiella pneumoniae* ESBL+ apenas sensível a meropenem. O pós-operatório foi complicado de coleção da loca de colecistectomia local, resolvida com drenagem percutânea. O tempo de internamento foi de 64 dias.

Doente 3 – Homem com 89 anos, com ICC avaliado em 4 (idade, HTA, dislipidemia, histórias de EAM), deu entrada com clínica de dor no hipocôndrio direito com 24 horas de evolução. Foi internado inicialmente por alterações imagiológicas e analíticas compatíveis com pancreatite e colecistite agudas litiásicas. Realizou CPRE antes da cirurgia com limpeza da via biliar principal, que foi complicada de pancreatite pós-CPRE. Foi depois submetido a colecistectomia

TABELA SUP1 – GRAVIDADE DA COLECISTITE AGUDA. * BASEADO NAS NORMAS CLÍNICAS TOKIO 2013^[9]

Grau da Colecistite	Critérios
Colecistite aguda Grau I (ligeira)	Sem critérios de grau II ou grau III
Colecistite aguda Grau II (moderada)	Colecistite aguda associada a um dos seguintes critérios: – Leucocitose (>18'000/mm³); – Massa dolorosa palpável no hipocôndrio direito; – Queixas com mais de 72 horas de evolução; – Inflamação local marcada (colecistite gangrenosa, abscesso pericolecístico, abscesso hepático, peritonite biliar, colecistite enfisematosa).
Colecistite aguda Grau III (severa)	Colecistite aguda associada a disfunção de um dos seguintes órgãos/sistemas: – Disfunção cardiovascular: hipotensão a necessitar de dopamina ou noradrenalina; – Disfunção neurológica: diminuição do nível de consciência; – Disfunção respiratória: PaO₂/FiO₂<300; – Disfunção renal: oligúria, creatinina sérica >2mg/dL; – Disfunção hepática: INR>1,5; – Disfunção hematológica: trombocitopenia (< 100'000/mm³).

TABELA 3 – CARACTERÍSTICAS DOS ISOLADOS MICROBIOLÓGICOS RESISTENTES. ESBL – B-LACTAMASE DE ESPECTRO ESTENDIDO

	Estirpe resistente	n
Infecção associada a cuidados de Saúde	<i>Escherichia coli</i> <u>ESBL+</u> ¹ resistente a cefalosporinas de 3.ª geração	1
	<i>Escherichia coli</i> <u>ESBL+</u> resistente a cefalosporinas de 3.ª geração	1
Infecção da comunidade	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <u>ESBL+</u>	2
	<i>Enterobacter cloacae</i> resistente a cefalosporinas de 3.ª geração	2
	<i>Enterobacter aerogenes</i> resistente a cefalosporinas de 3.ª geração	1
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a fluoroquinolonas	1
	<i>Escherichia coli</i> resistente a fluoroquinolonas	1
	<i>Hafnia alvei</i> resistente a cefalosporinas de 3.ª geração	1

laparoscópica, e do estudo microbiológico do líquido biliar foi isolada uma *Klebsiella pneumoniae* ESBL+ apenas sensível a meropenem e ertapenem. O tempo total de internamento foi de 19 dias.

Doente 4 – Homem com 75 anos, ICC avaliado em 3 (idade, HTA e dislipidemia) com clínica de dor, febre e náuseas e vômitos com 24 horas de evolução. Foi diagnosticado com colecistite aguda grau 2 de gravidade. No estudo microbiológico do líquido biliar foi isolada *E. coli* apenas sensível a gentamicina e com sensibilidade intermédia a ceftazidima. No pós-operatório imediato houve a necessidade de internamento em UCI, com recuperação favorável. O tempo total de internamento foi de 12 dias.

Apenas um destes doentes teve uma infecção claramente associada aos cuidados de saúde (IACS), tendo os outros infecção da comunidade. Tratou-se de uma doente submetida previamente a uma instrumentação das vias biliares por CPRE. Não se verificou o isolamento de bactérias produtoras de carbapenemases ou de estirpes Gram-positivo resistentes.

Para além das ESBL+, houve também em seis doentes o isolamento de estirpes com perfil de resistências mais alargado, por exemplo a cefalosporinas de 3.ª geração, ou a quinolonas, mas sem a expressão de genes ESBL ou KPC (Tabela 3).

Analisando os doentes com isolamentos, não se verificaram diferenças demográficas entre o grupo com bactérias multissensíveis *versus* o grupo com isolados resistentes (ESBL+ ou não ESBL+). Verificou-se, no entanto, uma diferença estatisticamente significativa entre os tempos de internamento destes dois grupos. O tempo de internamento foi mais curto nos pacientes com isolados multissensíveis (mediana: 5,5 dias) do que no grupo dos isolamentos com germes resistentes (mediana: 19,0 dias) ($p=0,001$). Também a incidência de complicações no pós-operatório foi superior nestes doentes.

/ Discussão

A colecistite aguda cursa frequentemente com uma infeção bacteriana retrógrada. Na escolha de um agente antimicrobiano é crucial haver informação institucional atualizada sobre a flora microbiológica local. As normas clínicas para a abordagem da colecistite aguda, *Tokyo* 2013, atualizadas em 2018, recomendam o uso de antibioterapia de maneira empírica nas primeiras seis horas após o diagnóstico, independentemente do grau de gravidade da colecistite aguda^[9]. O tratamento com antibiótico leva à recidiva das CA em 2,5–22% dos doentes, e por isso o tratamento deve ser sempre complementado com cirurgia^[4]. Apesar de não ter sido possível quantificar a gravidade da CA de todos os doentes, a população apresenta elevada carga de comorbilidades, com mais de 44% a apresentarem um ICC igual ou superior a 4, o que representa uma sobrevida aos 10 anos inferior a 50%. Trata-se também de uma população idosa com quase 60% com mais de 70 anos. Estes fatores são conhecidos como fatores de risco para infeção bacteriana e justificam o uso de antibioterapia precocemente^[10]. De facto, no nosso estudo apenas um quarto dos doentes iniciou antibioterapia nas primeiras seis horas após o diagnóstico (dados não apresentados).

As infeções associadas aos cuidados de saúde (IACS) por agentes multirresistentes têm vindo a aumentar. Neste estudo consideramos IACS em doentes com antecedentes de internamento ou antibioterapia recente. Em apenas oito doentes se verificou um internamento prévio ou antibioterapia nos três meses anteriores ao evento índice. Destes houve colheita de bile em quatro doentes e o isolamento em três: *E. coli* e *E. faecalis* multissensíveis e *Escherichia coli* ESBL+. Os restantes três casos de isolamentos ESBL+ não apresentaram critérios para serem classificadas como IACS, admitindo-se por isso serem de facto infeções adquiridas na comunidade (IAC).

A taxa de isolamento microbiológico neste estudo foi de 51,7% das amostras enviadas para o laboratório. Este valor vai ao encontro do que está publicado na literatura, onde são reportadas taxas isolamento em 41–63% dos doentes^[4]. Foram isoladas maioritariamente bactérias Gram-negativo, da família das *Enterobacteriaceae*, nomeadamente *E. coli*, *Klebsiella spp.* e *Enterobacter cloacae*. Estes são também os agentes mais frequentemente isolados noutros trabalhos, independentemente

da duração da CA^[4]. A emergência na comunidade de estirpes de *E. coli* e *Klebsiella* (ESBL+) tem vindo a complicar o tratamento dos doentes, nomeadamente na seleção empírica do antibiótico. Estas estirpes são resistentes a todas as cefalosporinas, derivados da penicilina ou fluoroquinolonas. Tem sido sugerido que em centros com mais de 10–20% de isolamentos destas bactérias, a cobertura antibiótica empírica os deverá ter em conta até os dados mostrarem uma TSA que permita escalar do antibiótico para um agente com menor espectro^[9]. Neste estudo foram isoladas estirpes (ESBL+) em quatro pacientes (dois com *E. coli* e dois com *Klebsiella pneumoniae*), o que representa 6,6% dos isolamentos. Para além das ESBL+, outros perfis de resistência foram observados noutras estirpes (Tabela 3). Nenhum dos nossos doentes apresentou bactérias Gram-positivo com um perfil de resistência antibiótica. A baixa incidência de ESBL+ não permite neste momento recomendar a cobertura antibiótica destas estirpes (ESBL+) em todos os doentes. Ainda assim, não podemos excluir que a nossa estimativa seja conservadora: a colheita dependeu da decisão do cirurgião e não seguiu qualquer protocolo local de atuação ou índice de gravidade da doença. Para além disso, outros grupos, utilizando métodos mais sensíveis, mostraram valores muito superiores de isolamentos de estirpes ESBL+^[11]. Em Portugal, em 2013 a taxa nacional de resistência de *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina foi de 20,2% colocando Portugal nos cinco países europeus com valores mais altos^[12]. Na nossa série, houve o isolamento de *Enterococcus faecium* em apenas um paciente, sendo este sensível à vancomicina. A prevalência de *Enterobacteriaceae* ESBL+ tem aumentado também na comunidade. A maioria destas bactérias foi inicialmente encontrada em infeções do trato urinário, sendo no entanto crescente o seu isolamento em infeções gastrointestinais da comunidade^[2]. Para além da resistência a quase todos os antibióticos b-lactâmicos, as *Enterobacteriaceae* têm vindo a desenvolver também resistência a carbapenemos, que, a nível nacional, se cifra em 3,4% para *Klebsiella spp.*^[12]. Não foi isolada qualquer estirpe resistente aos carbapenemos na nossa série. Estes dados reforçam a necessidade de continuar a recolher líquido biliar nas colecistectomias urgentes (ou na drenagem percutânea), mantendo assim uma vigilância epidemiológica ativa e permitindo uma intervenção antibiótica dirigida em complicações futuras.

Outra observação interessante neste estudo é a elevada incidência desta patologia biliar no Nordeste transmontano. Observou-se um número importante de colecistites agudas operadas ($n=260$), a uma média de 87 por ano, num hospital que abrange uma população de 130 000 pessoas. Estes números contrastam, por exemplo, com os apresentados por Teixeira *et al.* numa análise aos números de colecistectomias no Centro Hospitalar de São João e que contabilizam como 520 colecistectomias (abertas e laparoscópicas) em sete anos, perfazendo 74 por ano, para uma população abrangida incomparavelmente superior à do Nordeste transmontano^[13]. A análise das razões para esta disparidade sai fora do âmbito deste trabalho.

Este trabalho apresenta algumas limitações, desde logo por ser retrospectivo na sua natureza. A seleção dos doentes baseou-se na existência de uma cirurgia, e, assim, os doentes cujo controlo de foco foi feito unicamente por tratamento antibiótico ou por drenagem percutânea não foram analisados. Estes seriam teoricamente os doentes mais graves, ou com mais comorbilidades, e que por isso não foram candidatos a cirurgia. Outra limitação do estudo é a falta de informação sobre a gravidade da colecistite aguda para todos os doentes – critérios definidos pelas normas clínicas Tokyo 2013^[3]. A terapêutica antimicrobiana recomendada nas normas Tokyo 2013 segue o enquadramento da gravidade da CA de grau I-III^[3]. Mais estudos sobre este tema são ainda necessários, para continuar a caracterizar estes doentes e o perfil microbiológico local.

/ Conclusão

A prevalência de estirpes bacterianas multirresistentes nas colecistites agudas na nossa instituição foi baixa, excluindo a necessidade de as incluir na abordagem antimicrobiana empírica inicial. Ainda assim, em doentes com apresentações agressivas da doença (grau de gravidade 2/3), ou em doentes com múltiplas comorbilidades (por ex., ICC $\geq$ 4 e/ou ASA $\geq$ 3), o tratamento antibiótico inicial deve ser agressivo de largo espectro e deve cobrir estirpes ESBL+ e KPC+.

TABELA 4 – CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS ENTRE DOENTES COM ISOLAMENTOS MICROBIOLÓGICOS DE ESTIPES MULTISSENSÍVEIS (GRUPO 1) E RESISTENTES ESBL+/OUTRAS (GRUPO 2). ESBL – B-LACTAMASE DE ESPECTRO ESTENDIDO; AIQ – AMPLITUDE INTERQUARTIL

Característica	Grupo 1 (n=52)		Grupo 2 (n=10)		p
Sexo, n(%)					
Masculino	34	(65,4)	7	(70)	n.s.
Feminino	18	(34,6)	3	(30)	n.s.
Idade (anos) (mediana (AIQ))	76,5	(20)	77,5	(6)	n.s.
Tempo de internamento (dias) (mediana (AIQ))	5,5	(4)	19	(12)	p=0.007
Complicações (n) (mediana (AIQ))	8	(15,4)	7	(70)	p=0,001

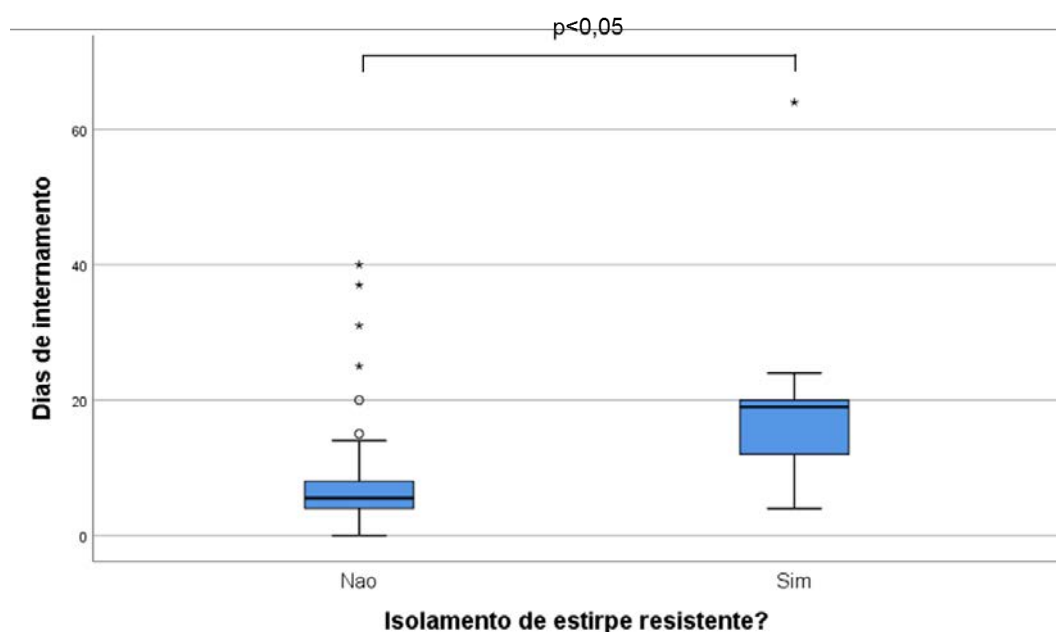


Gráfico 1 – Gráfico de caixas representando os dias de internamento nos casos com isolamentos positivos de estirpe não resistente, ESBL+ ou resistente não ESBL.

/ Referencias

- [1] Alemi F, Seiser N, Ayloo S. Gallstone Disease: Cholecystitis, Mirizzi Syndrome, Bouveret Syndrome, Gallstone Ileus. *Surg Clin North Am*. 2019;99(2):231-244. doi:10.1016/j.suc.2018.12.006.
- [2] Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control*. 2006;34(5 Suppl 1):S20-S73.
- [3] Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25(1):3-16.
- [4] Fuks D, Cossé C, Régimbeau JM. Antibiotic therapy in acute calculous cholecystitis. *J Visc Surg*. 2013 Feb;150(1):3-8.
- [5] Claesson B, Holmlund D, Matzsch T. Biliary microflora in acute cholecystitis and the clinical implications. *Acta Chir Scand*. 1984;150:229-237.
- [6] Thompson JE Jr, Bennion RS, Doty JE, Muller EL, Pitt HA. Predictive factors for bactibilia in acute cholecystitis. *Arch Surg*. 1990;125:261-264.
- [7] Asai K, Watanabe M, Kusachi S, et al. Bacteriological analysis of bile in acute cholecystitis according to the Tokyo guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012;19(4):476-486.
- [8] Quan H, Li B, Couris CM, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol*. 2011;173(6):676-682.
- [9] Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, et al. TG13: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013;20(1):1-7.
- [10] Kanafani ZA, Khalifé N, Kanj SS, Araj GF, Khalifeh M, Sharara AI. Antibiotic use in acute cholecystitis: practice patterns in the absence of evidence-based guidelines. *J Infect*. 2005;51(2):128-134.
- [11] Kujiraoka M, Kuroda M, Asai K, et al. Comprehensive Diagnosis of Bacterial Infection Associated with Acute Cholecystitis Using Metagenomic Approach. *Front Microbiol*. 2017;8:685. Published 2017 Apr 20.
- [12] A saúde dos portugueses, Portugal, Direção-Geral da Saúde, Lisboa, 2016, ISSN: 2183-5888.
- [13] Teixeira J, Ribeiro C, Moreira LM, et al. Colectistomia por laparoscopia e por laparotomia na colecistite aguda: Análise crítica de 520 casos [Laparoscopic cholecystectomy and open cholecystectomy in acute cholecystitis: critical analysis of 520 cases]. *Acta Med Port*. 2014;27(6):685-691.