RPDI
Revista Portuguesa Doenças Infecciosas

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

Volume 20 | Número 2 | Setembro 2026

Hantavírus

Zoonose emergente numa perspetiva de saúde planetária

Hepatite B e VIH

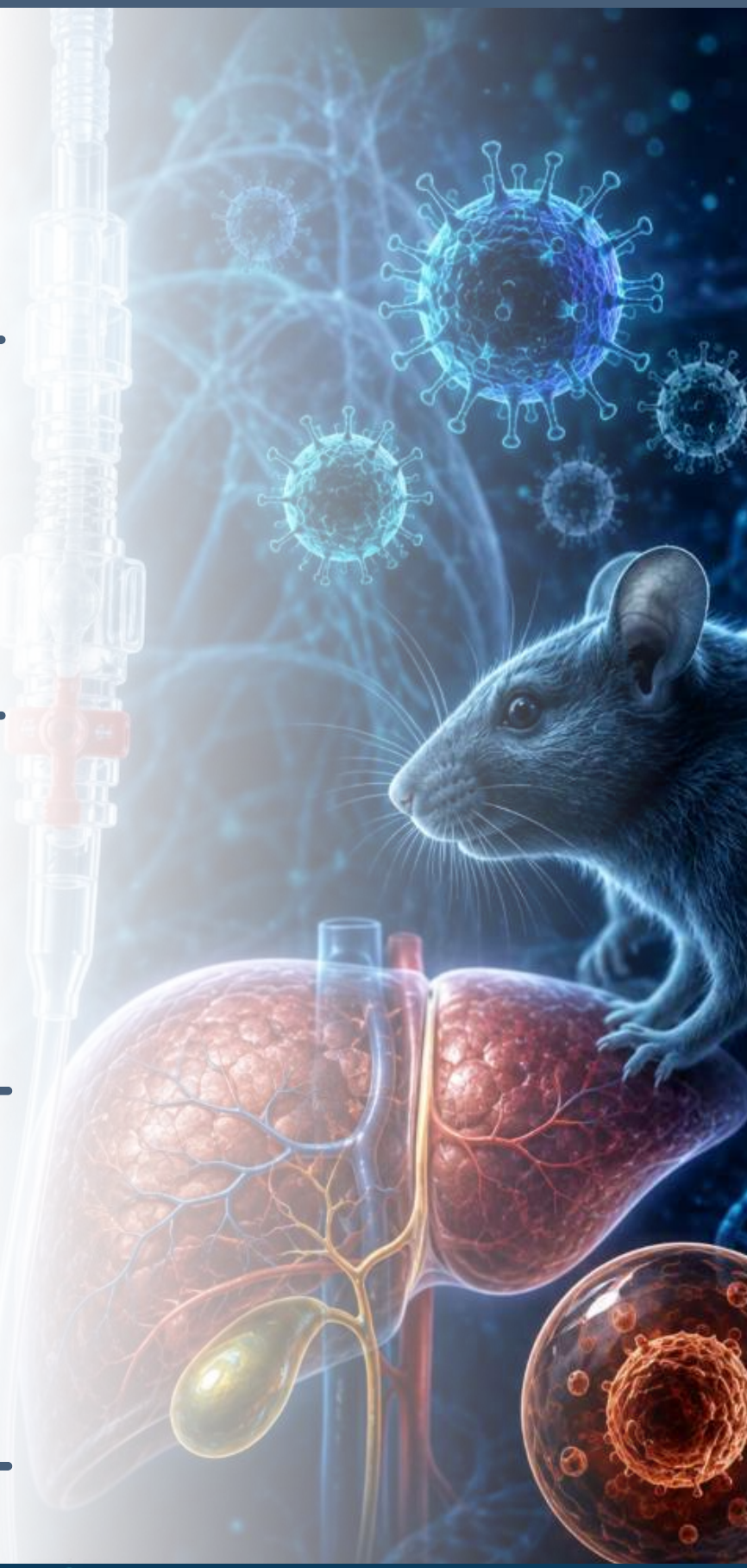
Risco de reativação sob terapêutica antirretrovírica dupla

Resistência antimicrobiana

Falência com ertapenem em infeção por ESBL

Bloqueio com antibiótico

Protocolo de utilização em cateter venoso central



© 2026 The Author(s). CC BY 4.0.

RPDI

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

Órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica (SPDIMC)

Volume 20, N.º 2 — Setembro 2026 — Publicação semestral

Corpos Sociais da SPDIMC

Direção

Presidente
Prof.ª Dra. Lurdes Santos

Vice-Presidente
Dra. Cátia Caldas

Secretária
Dra. Ana Cláudia Carvalho

Tesoureira
Dra. Rita Ferraz

Vogal
Dra. Diana Seixas

Assembleia-Geral

Presidente
Dra. Cristina Valente

Vice-Presidente
Dra. Anália Carmo

Secretário
Dr. André Silva

Conselho Fiscal

Presidente
Dr. Tiago Teixeira

Vice-Presidente
Dra. Sandra Rebelo

Vogal
Dr. Fábio Medeiros

Direção da RPDI

Diretor

Dr. Joaquim Oliveira
Unidade Local de Saúde de Coimbra

Diretor Honorário

Prof. Dr. Carvalho Araújo

Editor-Chefe

Dr. António Guerra Maio
Unidade Local de Saúde da Região de Aveiro
Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior
Universidade de Aveiro

Editores Associados

Dr. Fábio Videira Santos
Instituto Português de Oncologia do Porto

Prof.ª Dr.ª Mafalda Felgueiras
Unidade Local de Saúde de Matosinhos
Universidade de Aveiro

Dra. Sofia Jordão
Unidade Local de Saúde de Matosinhos

Conselho Científico Editorial

Dr. Álvaro Ayres Pereira
Unidade Local de Saúde Santa Maria

Prof.ª Dr.ª Ana Horta
Unidade Local de Saúde de Santo António
Faculdade de Medicina da Universidade do Minho

Dra. Ana Lebre
Instituto Português de Oncologia do Porto

Prof.ª Dr.ª Cândida Abreu
Unidade Local de Saúde de São João
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Dra. Cristina Valente
Unidade Local de Saúde de Coimbra

Prof. Dr. Fernando Maltez
Unidade Local de Saúde de São José

Prof. Dr. Francisco Antunes
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Professor Catedrático jubilado

Prof.ª Dr.ª Helena Ramos
Unidade Local de Saúde de Santo António
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Dr. Hugo Cruz
Unidade Local de Saúde de Santo António

Dr. Jorge Velez
Unidade Local de Saúde da Região de Aveiro

Dr. Nuno Marques
Unidade Local de Saúde da Arrábida

Dr. Nuno Pereira
Unidade Local de Saúde de São João

Prof.ª Dr.ª Lurdes Santos
Unidade Local de Saúde de São João
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Dra. Raquel Tavares
Unidade Local de Saúde de Loures–Odivelas
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Presidente do Colégio de Doenças Infeciosas da Ordem dos Médicos

Revisores

Dra. Ana Rita Patrocínio Jesus
Unidade Local de Saúde Amadora/Sintra
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Dra. Cátia Caldas
Unidade Local de Saúde de São João

Dra. Cristina Soeiro
Unidade Local de Saúde de Matosinhos

Dr. Daniel Coutinho
Unidade Local de Saúde de Gaia–Espinho

Dra. Diana Seixas
Unidade Local de Saúde de São José

Dra. Diva Trigo Domingos
Unidade Local de Saúde Amadora–Sintra
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Dr. Gonçalo Cruz
Unidade Local de Saúde de Coimbra
Unidade Local de Saúde de Leiria

Dra. Leonor Pássaro
Unidade Local de Saúde Estuário do Tejo

Dr. Luís Malheiro
Unidade Local de Saúde de Gaia–Espinho
Faculdade de Medicina da Universidade do

Porto
Universidade de Aveiro
Dra. Maria Eduarda Pena
Unidade Local de Saúde de Matosinhos
Dra. Margarida Santos Pereira
Hospital Central do Funchal
Dr. Marvin Oliveira
Unidade Local de Saúde do Tâmega e Sousa
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
Dr. Pedro Palma Martins
Unidade Local de Saúde Tâmega e Sousa
Dra. Rita Faísca
Unidade Local de Saúde Cova da Beira
Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior
Dra. Rita Ferraz
Unidade Local de Saúde do Tâmega e Sousa
Dra. Sara Lino
Unidade Local de Saúde de São José

Comissão de Honra Nacional

Dr. Abílio Morgado
Lisboa
Prof. Dr. A. Rocha Marques
Porto
Dr. Alves Pereira
Porto
Dr. António Malhado
Lisboa
Prof. Dr. António Meliço-Silvestre
Coimbra
Dr. António Vieira
Coimbra
Dr. Armando Porto
Coimbra
Dr. Carlos Araújo
Lisboa
Prof. Dr. David Morais
Évora
Dr. Germano do Carmo
Lisboa
Dra. Graça Ribeiro
Coimbra
Dr. Jorge Nóbrega Araújo
Funchal
Dr. José Neves
Lisboa
Dr. José Poças
Setúbal
Prof. Dr. Melo Cristino
Lisboa
Prof. Dr. Mota Miranda
Porto
Dr. Nogueira de Lemos
Coimbra
Dr. Rui Proença
Lisboa
Prof. Dr. Rui Sarmento e Castro
Porto
Prof.ª Dr.ª Teresa Marques
Lisboa

Comissão de Honra Internacional

Prof. Dr. Evelio Perea
Espanha
Prof. Dr. Gestal Otero
Espanha
Prof. Dr. J. Pedreira Andrade
Espanha
Prof. Dr. José Ángel García-Rodríguez
Espanha
Prof. Dr. José Prieto
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

Outras informações

ISSN online
2183-671X
Website
https://revista.spdimc.org/rpdi
Email editorial
rpdoencasinfeciosas@gmail.com
Morada
Rua Padre Américo, nº 2 A, Escritório 6, 1600 – 548 Lisboa
Telemóvel
+351 91 248 69 93

ÍNDICE / INDEX

Editorial

Editorial iv

Revisões Clínicas/ Clinical Review

Infeção Humana por Hantavírus: Zoonose Emergente numa Perspetiva da Saúde Planetária 1

Risco de reativação do vírus da hepatite B em adultos que vivem com o VIH-1 sob terapêutica antirretrovírica dupla 17

Protocolos de prática clínica / Clinical Practice Protocols

Protocolo de utilização de soluções de bloqueio com antibiótico em cateter venoso central 25

Relato de Casos Clínicos / Case Reports

HBsAg loss after asymptomatic reactivation of hepatitis B in a DAA-treated patient 38

Cerebral malaria with extremely low parasitaemia: rare but real 44

Suspeita de falência terapêutica com ertapenem em pielonefrite por ESBL: dois casos clínicos com resposta ao meropenem 50

Ascaridíase numa grávida com bacteriémia por Listeria 57

HCV-Related Cryoglobulinemic Glomerulonephritis with Sustained Improvement in Renal Function after Combined Therapy 66

Imagens em Doenças Infeciosas / Images in Infectious Diseases

Plasmodium falciparum in a Gram-stained blood culture smear 77

Amoebic Liver Abscess: simultaneous intestinal and hepatic infection 80

Exuberant oral plaques as a manifestation of secondary syphilis 82

Cartas ao editor / Letters to the Editor

O Estado Atual das Doenças Infeciosas no Mundo e o seu Impacto Global 84

In memoriam

In Memoriam: Professor Doutor António Meliço-Silvestre 88

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

EDITORIAL 2026 – Volume 20 – Número 1

Resistência aos antibióticos: a urgência do diagnóstico atempado

Prof.ª Dr.ª Cidália Pina-Vaz
Faculdade Medicina da Universidade do Porto

A resistência aos antibióticos constitui, hoje, uma das maiores ameaças à saúde pública global. O cenário que durante décadas pareceu distante — um futuro sem antibióticos eficazes — aproxima-se perigosamente da realidade. Infeções até há pouco consideradas banais voltam a representar um risco significativo, enquanto o arsenal terapêutico se reduz a cada novo isolado multirresistente.

Perante este desafio, o diagnóstico laboratorial assume um papel absolutamente central. Contudo, a realidade permanece clara: em muitos contextos, o diagnóstico microbiológico continua a ser tardio. O tempo necessário para a identificação do agente infecioso e para a determinação do seu perfil de sensibilidade conduz, de forma compreensível e muitas vezes inevitável, à instituição de terapêuticas empíricas de largo espetro. Embora frequentemente eficaz no imediato, esta abordagem aumenta a pressão seletiva e acelera o ciclo vicioso da emergência de resistências.

Impõe-se, por isso, uma reflexão profunda sobre o papel dos meios auxiliares de diagnóstico neste contexto. A resposta não reside apenas na introdução de novas tecnologias ou de métodos mais rápidos, mas também numa transformação estrutural dos fluxos e das rotinas laboratoriais, bem como na otimização dos processos pré e pós-analíticos. A rapidez do resultado depende de múltiplos fatores: da qualidade da colheita e do transporte das amostras, da comunicação eficaz com as equipas clínicas, da eficiência interna do laboratório e, naturalmente, da escolha de métodos adequados à situação clínica concreta. Testes rápidos de biologia molecular, a espectrometria de massa e abordagens emergentes, como a citometria de fluxo aplicada à determinação acelerada da sensibilidade aos antimicrobianos, já demonstraram o seu valor. No entanto, o seu verdadeiro potencial só se concretiza quando integrados em circuitos ágeis de decisão clínica. O diagnóstico deve assumir-se como uma componente ativa e indispensável das estratégias de *antimicrobial stewardship*, fornecendo informação relevante em tempo útil, capaz de orientar a terapêutica e de reduzir o uso desnecessário de antibióticos.

Importa ainda reconhecer que nem todas as amostras clínicas têm o mesmo grau de urgência. Algumas correspondem a doentes críticos, mas as amostras não *"têm rosto"* e são frequentemente analisadas por profissionais que não conhecem o contexto clínico do doente. Hospitais que integram microbiologistas clínicos nas equipas assistenciais, com participação ativa na visita aos doentes, beneficiam de um acesso mais rápido e completo à informação clínica. Torna-se, assim, fundamental criar "vias verdes" para determinadas amostras, à semelhança dos circuitos já existentes para patologias como sépsis ou para os acidentes vasculares cerebrais, sendo a colaboração estreita entre clínicos e microbiologistas absolutamente essencial.

O futuro da medicina depende da nossa capacidade de agir no presente. Um mundo sem antibióticos eficazes não é uma inevitabilidade biológica, mas sim uma consequência da inação coletiva. A comunidade dos meios auxiliares de diagnóstico tem, neste combate, não apenas um papel técnico, mas uma verdadeira missão de saúde pública: reduzir o tempo até ao diagnóstico para aumentar a eficácia terapêutica e travar o avanço das resistências.

Uma vertente que tem sido negligenciada é a integração do valor clínico-económico na gestão orçamental dos laboratórios. A avaliação de um novo teste não pode limitar-se ao seu custo direto, devendo incluir uma análise custo-benefício que considere o impacto clínico e económico global na equação. A demora no diagnóstico pode traduzir-se em internamentos prolongados, maior consumo de recursos e piores resultados clínicos — custos que raramente são imputados ao orçamento laboratorial, mas que pesam significativamente no sistema de saúde.

É igualmente necessário criar condições reais para a inovação. O domínio do mercado por grandes empresas, aliado à burocracia excessiva nos processos de aquisição e à hesitação de alguns decisores, acaba por bloquear soluções verdadeiramente disruptivas, muitas vezes desenvolvidas por pequenas empresas de base tecnológica, frequentemente com origem no meio académico. Estas iniciativas necessitam de apoio institucional, mas também do reconhecimento e da adesão por parte da comunidade científica e profissional.

A inovação não pode ser refém da inércia. Neste momento crítico para a microbiologia clínica, é essencial que a comunidade científica, os decisores e os profissionais de saúde assumam uma posição ativa e responsável. Só assim será possível inverter a tendência atual e garantir que os antibióticos continuem a ser uma ferramenta eficaz para as gerações futuras.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

Revisão Clínica

Revisão Clínica / Clinical Review 2026 – Volume 20 – Número 2

Infeção Humana por Hantavírus: Zoonose Emergente numa Perspetiva da Saúde Planetária

Human Hantavirus Infection: An Emerging Zoonosis from a Planetary Health Perspective

Margarida Tavares[1,2].

[1] EPIUnit - Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto, Portugal
[2] Unidade Autónoma de Gestão da Urgência e Medicina Intensiva e Serviço de Doenças Infeciosas, Unidade Local de Saúde São João, Porto, Portugal

Autor correspondente: Margarida Tavares **Email: mftavares@ispup.up.pt**

DOI: 10.65332/rpdi.v20.151 **Recebido: 11 mai 2026** **Aceite: 09 ago 2026** **Publicado: 15 set 2026**

RESUMO

Contexto: As infeções por hantavírus constituem zoonoses emergentes com distribuição global, causando febre hemorrágica com síndrome renal (FHSR) na Eurásia e síndrome cardiopulmonar por hantavírus (SCPH) nas Américas, com letalidade de até 50,0%. O surto recente a bordo do navio MV Hondius trouxe renovada atenção para um grupo de agentes patogénicos frequentemente negligenciados fora de contextos endémicos, sublinhando o seu potencial de gravidade e complexidade epidemiológica.

Objetivos: Rever o conhecimento atual sobre infeções por hantavírus, integrando epidemiologia, fisiopatologia, apresentação clínica, diagnóstico, tratamento, prevenção e prioridades em investigação numa perspetiva de saúde planetária.

Conceitos-chave: Descrevem-se a distribuição geográfica e carga de doença global e regional, concentradas em populações rurais empobrecidas. Analisa-se a evidência de transmissão inter-humana do vírus Andes em contextos específicos. Comparam-se as características epidemiológicas, manifestações clínicas e evolução da SCPH e da FHSR. Apresentam-se critérios diagnósticos serológicos e moleculares, estratégias de tratamento de suporte intensivo e estratificação de prognóstico. Discutem-se os determinantes ambientais e sociais do risco zoonótico, incluindo uso do solo, alterações climáticas e perda de biodiversidade.

Conclusão: As infeções por hantavírus representam ameaça negligenciada à saúde global, exigindo vigilância integrada, capacitação diagnóstica e reconhecimento da interdependência entre saúde humana, integridade ecológica e justiça global.

Palavras-Chave: Doenças Infeciosas Emergentes; Febre Hemorrágica com Síndrome Renal; Hantavírus; Saúde Planetária; Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus; Zoonoses.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

ABSTRACT

Background: Hantavirus infections constitute emerging zoonoses with global distribution, causing haemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in Eurasia and hantavirus cardiopulmonary syndrome (HCPS) in the Americas, with case-fatality rates up to 50.0%. The recent outbreak aboard the MV Hondius cruise ship brought renewed attention to a group of pathogens frequently neglected outside endemic contexts, highlighting their potential for severity and epidemiological complexity.

Objectives: To review current knowledge on hantavirus infections, integrating epidemiology, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis, treatment, prevention and research priorities within a planetary health perspective.

Key concepts: Global and regional geographic distribution and disease burden are described, concentrated in impoverished rural populations. Evidence for human-to-human transmission of Andes virus in specific contexts is analysed. Epidemiological characteristics, clinical manifestations and evolution of HCPS and HFRS are compared. Serological and molecular diagnostic criteria, intensive supportive treatment strategies and prognostic stratification are presented. Environmental and social determinants of zoonotic risk are discussed, including land use, climate change and biodiversity loss.

Conclusion: Hantavirus infections represent a neglected threat to global health, requiring integrated surveillance, diagnostic capacity building and recognition of the interdependence between human health, ecological integrity and global justice.

Keywords: Emerging Infectious Diseases; Hantavirus; Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome; Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome; Planetary Health; Zoonosis.

Introdução

Em maio de 2026, foi identificado um agregado de casos de infeção por hantavírus a bordo de um navio de cruzeiro em viagem intercontinental, envolvendo múltiplos casos e vários óbitos. A confirmação do vírus Andes (ANDV)[1] como agente etiológico, associada à concentração temporal e espacial de casos num ambiente confinado, colocou de forma particularmente evidente a questão da distinção entre exposição comum e transmissão inter-humana.

Este episódio, independentemente da evolução do número de casos, ilustra características estruturais das infeções por hantavírus: potencial de gravidade elevado, dificuldade de reconhecimento precoce em contextos não endémicos e, no caso do ANDV, plausibilidade de transmissão inter-humana em circunstâncias específicas[2,3].

Esta revisão aborda as infeções por hantavírus, desde a biologia viral e epidemiologia global até à apresentação clínica, diagnóstico e tratamento, numa perspetiva de saúde planetária (*Planetary Health*) que reconhece a interdependência entre saúde humana, integridade ecológica e justiça global.

1. Características Virológicas e Classificação dos Hantavírus

Os hantavírus (género *Orthohantavirus*, família *Hantaviridae*) são vírus de ácido ribonucleico (ARN) de cadeia simples, sentido negativo e genoma trissegmentado, mantidos primariamente por roedores, que constituem os principais reservatórios conhecidos de vírus patogénicos para hu-

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

manos [4,5]. Embora hantavírus tenham sido identificados noutros mamíferos (morcegos, insetívoros), a transmissão zoonótica foi documentada apenas por contacto com roedores infetados. Cada espécie viral apresenta elevada especificidade filogenética para o seu hospedeiro reservatório, resultado de milhões de anos de coevolução[6]. Esta especificidade implica que a distribuição geográfica dos hantavírus patogénicos reflete diretamente a distribuição das espécies de roedores que os mantêm.

Identificaram-se 38 espécies de *Orthohantavirus*, correspondentes a 60 vírus distintos, número que tem vindo a aumentar ao longo dos anos com a descoberta de novas espécies[7,8], das quais cerca de três dezenas são reconhecidamente patogénicas para humanos[4]. A transmissão ao ser humano ocorre primariamente por inalação de aerossóis e/ou partículas de pó contaminados com excreções (urina, fezes, saliva) de roedores infetados, embora contacto direto com animais ou mordeduras possam também desempenhar papel em contextos específicos. A transmissão inter-humana não constitui uma característica geral dos hantavírus, com a possível exceção do vírus Andes em contextos específicos[2,3].

1.1. Classificação geográfica e síndromes clínicas

Os hantavírus patogénicos distribuem-se em dois grandes grupos, determinados tanto pela filogenia viral como pela geografia[4,9]:

- Hantavírus do Velho Mundo, associados a roedores murídeos e cricetídeos, causam sobretudo febre hemorrágica com síndrome renal (FHSR), cujo espetro clínico varia de formas ligeiras, como a nefropatia epidémica causada pelo vírus Puumala na Europa, a formas graves associadas a vírus Hantaan na Ásia e vírus Dobrava no sudeste europeu. O vírus Seoul, de distribuição mundial, tende geralmente a causar doença ligeira a moderada. A FHSR caracteriza-se por disfunção renal aguda predominante, fenómenos hemorrágicos e, em casos graves, choque e falência multiorgânica.
- Hantavírus do Novo Mundo, mantidos por roedores da subfamília *Sigmodontinae* (cricetídeos), causam a síndrome cardiopulmonar por hantavírus (SCPH), caracterizada por predomínio de manifestações cardiopulmonares, com edema pulmonar não-cardiogénico de progressão rápida, choque cardiogénico e letalidade elevada (20,0–50,0% conforme o vírus)[9]. Os principais agentes incluem o vírus Sin Nombre (América do Norte) e o vírus Andes (América do Sul).

FHSR e SCPH não constituem entidades totalmente distintas, mas variantes do mesmo espetro fisiopatológico — disfunção endotelial e aumento da permeabilidade capilar — com órgãos predominantemente afetados diferentes[9]. Ambas são síndromes sistémicas que podem cursar com disfunção renal, manifestações respiratórias e alterações hematológicas. A distinção reside na velocidade de evolução e no sistema orgânico mais afetado: renal na FHSR, cardiopulmonar na SCPH[9].

Por outro lado, esta divisão geográfica e clínica reflete não apenas diferenças virais, mas também variações nos reservatórios, padrões de exposição humana e capacidades dos sistemas de saúde em diferentes regiões[9].

1.2. Emergência e reconhecimento dos hantavírus

Surtos de doença compatível com infeção por hantavírus ocorrem provavelmente há séculos: descrições clínicas em escritos chineses sugerem quadros semelhantes já por volta de 960 d.C.[4].

A FHSR ganhou reconhecimento pela medicina ocidental durante a Guerra da Coreia (1950–1953), quando mais de 3.000 soldados das Nações Unidas desenvolveram uma doença aguda caracterizada por febre, choque, insuficiência renal e manifestações hemorrágicas, com uma letalidade estimada de 5,0–10,0%[4,10]. Inicialmente designada como "febre coreana", esta entidade permaneceu de etiologia desconhecida durante várias décadas. Em 1976, Ho Wang Lee e a sua equipa detetaram

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

um antigénio nos tecidos pulmonares e renais de *Apodemus agrarius*, com reatividade específica a soros de doentes convalescentes de febre hemorrágica coreana. O agente foi isolado a partir de amostras sanguíneas de doentes e cultivado com sucesso em 1978, sendo formalmente denominado vírus Hantaan, em referência ao rio Hantaan, em 1980[11].

Quatro décadas mais tarde, em 1993, foi descrita uma nova síndrome durante um surto na região de Four Corners, no sudoeste dos Estados Unidos, que afetou de forma desproporcionada populações Navajo. Esta entidade, posteriormente designada SCPH, caracteriza-se por um pródromo inespecífico seguido de insuficiência respiratória rapidamente progressiva, frequentemente associada a choque cardiogénico e elevada letalidade inicial[12].

O agente etiológico, vírus Sin Nombre, foi identificado no mesmo ano, demonstrando que os hantavírus do Novo Mundo causam uma síndrome clinicamente distinta da FHSR e são mantidos por roedores da subfamília *Sigmodontinae*, em contraste com a subfamília *Murinae* associada às formas do Velho Mundo[7].

2. Frequência e distribuição da infeção

A incidência e distribuição mundial da doença por hantavírus são marcadas por pronunciada heterogeneidade geográfica e subnotificação. As estimativas variam amplamente entre fontes, refletindo diferenças nos sistemas de vigilância, acesso ao diagnóstico e proporção de infeções subclínicas. De forma consistente, a esmagadora maioria dos casos corresponde a FHSR, particularmente na Ásia e na Europa, com uma ordem de grandeza de dezenas de milhares de casos anuais. Em contraste, a SCPH, restrita às Américas, é muito menos frequente — tipicamente limitada a algumas centenas de casos por ano — mas apresenta letalidade substancialmente mais elevada. Esta assimetria entre frequência e gravidade constitui uma característica definidora das hantaviroses a nível global[13,14].

2.1. Distribuição regional

Ásia: Concentra a grande maioria dos casos mundiais de FHSR. A China representa 70,0–90,0% do total global, com uma mediana anual de aproximadamente 11.000 casos notificados entre 2004 e 2016. A taxa de letalidade nacional ronda 1,0%, mas pode exceder 5,0–10,0% em áreas rurais remotas com acesso limitado a cuidados intensivos. Os principais agentes são o vírus Hantaan (províncias agrícolas do Nordeste) e o vírus Seoul (contextos urbanos e periurbanos). A Coreia do Sul reporta 300–500 casos anuais, com letalidade de 1,0–3,0%[6].

Europa: Na União Europeia e no Espaço Económico Europeu (UE/EEA), foi notificada uma média de aproximadamente 3.000 casos anuais entre 2014 e 2023, com variação interanual marcada e taxas entre 0,4 e 1,1 casos por 100.000 habitantes, refletindo dinâmicas cíclicas das populações de roedores reservatórios. A Finlândia domina a carga de doença, representando 54,0–60,0% dos casos anuais, com taxas que variaram entre 14,5 (2023) e 38,3 por 100.000 habitantes (2014). Alemanha e Suécia contribuem significativamente: em 2017, um surto na Europa ocidental e central resultou em 4.249 casos totais na UE/EEA, dos quais 1.731 na Alemanha. A maioria dos casos europeus corresponde à nefropatia epidémica causada pelo vírus Puumala, com letalidade baixa ($< 0{,}5\%$), mas morbilidade renal potencialmente significativa[15].

Américas: A SCPH apresenta letalidade muito superior à FHSR. Nos Estados Unidos, foram reportados 890 casos de infeção por hantavírus entre 1993 e 2023, com letalidade global de 35,0%, concentrados a oeste do rio Mississippi (94,0% dos casos), refletindo a distribuição do reservatório *Peromyscus maniculatus* e do vírus Sin Nombre[16]. Na América do Sul, a PAHO reportou em 2025 (até à semana epidemiológica 47) um total de 229 casos em oito países do Cone Sul, com 59 óbitos e letalidade regional de 25,7%[17]. Argentina continua a reportar o maior número de casos (66 casos, letalidade 32,0%), seguida da Bolívia (48 casos, 22,9%), Chile (35 casos, 20,0%), Paraguai (27 casos, 22,2%), Brasil (20 casos, 55,0%) e Uruguai

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

(8 casos, 12,5%). Bolívia e Paraguai registaram aumentos significativos na incidência em 2025, em comparação com as médias históricas, sendo este último associado a um surto ocupacional em atividades rodoviárias. A subnotificação permanece presumivelmente elevada em regiões amazónicas e andinas com sistemas de vigilância limitados[18].

A atividade de hantavírus apresenta padrões sazonais e cíclicos distintos[6]. Na China, a incidência de FHSR apresenta marcada sazonalidade, com picos na primavera e no outono, associados a atividades agrícolas que aumentam a exposição a roedores infetados. Na Escandinávia, surtos cíclicos estão relacionados com flutuações populacionais de roedores, nomeadamente *Myodes glareolus*. No Chile, o surto de 2001 foi associado a um aumento da abundância de *Oligoryzomys longicaudatus*, reservatório do vírus Andes[6].

2.2. Seroprevalência e infeções assintomáticas

Estudos de seroprevalência revelam exposição humana muito superior à incidência clínica registada. A prevalência global de anticorpos anti-hantavírus em amostras populacionais varia entre $< 1{,}0\%$ e $> 40{,}0\%$, dependendo da região, ocupação e proximidade a habitats de roedores. Um estudo populacional sobre vírus Hantaan documentou um rácio sintomático:assintomático de aproximadamente 1:5. No Gran Chaco (Argentina/Paraguai/-Bolívia), seroprevalências de 20,0–40,0% foram documentadas, sugerindo que a maioria das infeções permanece assintomática ou minimamente sintomática[19].

Tabela I. Características epidemiológicas das hantaviroses por região

Região	Síndrome principal	Vírus predominante	Incidência anual estimada	Letalidade	Seroprevalência populacional
China	FHSR	Hantaan Seoul	10.000–12.000	1,0–5,0%	2,0–8,0%[a]
Coreia do Sul	FHSR	Hantaan Seoul	300–500	1,0–3,0%	1,0–5,0%
Europa do Norte	Nefropatia epidémica[b]	Puumala	1.000–3.000	$< 0{,}5\%$	5,0–15,0%[c]
Europa Central / Sudeste	FHSR	Dobrava Puumala	500–1.500	1,0–12,0%	1,0–10,0%
América do Norte	SCPH	Sin Nombre	20–40	30,0–40,0%	$< 1{,}0\%$[d]
América do Sul	SCPH	Andes Laguna Negra	50–150	30,0–50,0%	5,0–40,0%[e]

[a] Áreas endémicas
[b] Nefropatia epidémica: forma leve de FHSR causada pelo vírus Puumala, com evolução clínica geralmente mais ligeira do que outras formas de FHSR, especialmente em crianças.
[c] Áreas florestais
[d] População geral
[e] Áreas rurais endémicas
Abreviaturas: FHSR, febre hemorrágica com síndrome renal; SCPH, síndrome cardiopulmonar por hantavírus.

Não está claro se as diferenças entre hospedeiros humanos ou variações na virulência entre hantavírus específicos explicam a variação na incidência de infeção e apresentação de doença observada globalmente. A tabela I apresenta a distribuição

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

epidemiológica regional e as diferenças de letalidade entre os principais hantavírus patogénicos.

3. Transmissão

3.1. Transmissão zoonótica

A transmissão primária de hantavírus ao ser humano resulta de exposição a excreções de roedores infetados, predominantemente por inalação de aerossóis e/ou partículas de pó contendo vírus viável presente na urina, fezes e saliva de reservatórios naturais[4,9]. Cada espécie de hantavírus patogénico apresenta especificidade filogenética para uma única espécie de roedor, fruto de milhões de anos de coevolução. Esta associação íntima entre vírus e hospedeiro natural determina que a distribuição geográfica dos hantavírus reflete diretamente a distribuição e dinâmica populacional dos seus reservatórios. A tabela II identifica os principais reservatórios naturais, os seus habitats preferenciais e a respetiva distribuição geográfica, bem como os principais contextos de exposição humana.

Tabela II. Principais hantavírus e seus reservatórios naturais

Vírus	Reservatório	Habitat preferencial	Distribuição geográfica	Síndrome	Letalidade (%)
Hantaan	*Apodemus agrarius* (rato-do-campo asiático)	Campos agrícolas, áreas rurais	China, Coreia, Rússia oriental	FHSR	5,0–15,0%
Seoul	*Rattus norvegicus* (ratazana-castanha)	Áreas urbanas, comensais	Mundial (cosmopolita)	FHSR	< 1,0%
Puumala	*Myodes glareolus* (rato-do-campo europeu)	Florestas deciduais e mistas	França–Sibéria; Escandinávia – Balcãs	Nefropatia epidémica	< 0,5%
Sin Nombre	*Peromyscus maniculatus* (rato-veado)	Pradarias, bosques secos	Canadá, EUA (exceto sudeste)	SCPH	30,0–40,0%
Andes	*Oligoryzomys longicaudatus* (ratinho-de-cauda-longa)	Florestas temperadas andinas	Chile, Argentina (Andes)	SCPH	30,0–50,0%

Abreviaturas: FHSR, febre hemorrágica com síndrome renal; SCPH, síndrome cardiopulmonar por hantavírus.

Aproximadamente 1,0–20,0% dos roedores da espécie reservatório predominante demonstram anticorpos anti-hantavírus, variando conforme a espécie e região. Animais seropositivos mantêm frequentemente infeção ativa e persistente, constituindo fontes contínuas de exposição humana[9]. A variabilidade depende do inóculo viral, da via de exposição e de fatores do hospedeiro. A infeção em roedores reservatórios é tipicamente persistente e assintomática, com excreção viral prolongada.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Picos sazonais de infeção humana frequentemente coincidem com explosões populacionais de roedores desencadeadas por disponibilidade alimentar aumentada (por exemplo, safras abundantes, fenómenos El Niño)[6].

3.2. Transmissão inter-humana

A transmissão pessoa-a-pessoa constitui uma das questões mais relevantes na epidemiologia dos hantavírus[2]. A evidência disponível suporta a sua ocorrência para o vírus Andes, em surtos no Chile e na Argentina, não existindo evidência convincente para outros hantavírus patogénicos. Quando ocorre, está associada a contacto próximo e prolongado, tipicamente em contexto doméstico, e permanece limitada a circunstâncias epidemiológicas específicas[3,20].

Um surto emblemático em Epuyén (Argentina, 2018–19) forneceu a evidência mais robusta através de análises de sequenciação genómica completa que documentaram eventos de superdisseminação, nos quais indivíduos específicos transmitiram o vírus a um número desproporcionalmente elevado de contactos durante eventos sociais com elevada concentração de pessoas. O rastreio molecular identificou cadeias de transmissão compatíveis com contacto próximo e prolongado, incluindo partilha de espaços domésticos e prestação de cuidados a doentes[3].

No Chile, um estudo prospetivo acompanhou 476 contactos domésticos de 76 casos-índice de SCPH por vírus Andes durante cinco semanas. Entre os contactos domésticos, 16 (3,4%) desenvolveram SCPH subsequentemente. O risco variou conforme o tipo de contacto, sendo de 17,6% entre parceiros sexuais versus 1,2% entre outros contactos domésticos ($p < 0,001$). Na análise multivariada, ser parceiro sexual emergiu como o principal fator de risco, enquanto outros fatores associados incluíram exposição à saliva (beijos íntimos), partilha do mesmo quarto ou cama e participação em demolição de estruturas. ARN viral foi detetado por transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) em células sanguíneas periféricas 5 a 15 dias antes do início de sintomas ou do aparecimento de anticorpos específicos, demonstrando viremia pré-sintomática e sugerindo uma janela temporal potencial para transmissão[20].

Em infeções por vírus Andes, casos secundários que ocorrem num intervalo inferior a cerca de sete dias após um caso primário são geralmente interpretados como resultando de exposição comum a uma fonte ambiental, em vez de transmissão interpessoal[20].

Contudo, uma revisão sistemática de 2022 contesta que a evidência disponível seja suficiente para estabelecer esta transmissão inter-humana de forma robusta e generalizável, enfatizando limitações metodológicas dos estudos não-comparativos e a possibilidade de coexposição ambiental não controlada em áreas endémicas[2]. A discordância reflete diferentes hierarquias de evidência: investigação prospetiva de surtos *versus* estudos comparativos com controlos formais.

Assumindo que a transmissão inter-humana pode ocorrer em circunstâncias específicas, a sua eficiência permanece limitada. Durante o surto de Epuyén, o número básico de reprodução (R_0) foi estimado em 2,12 antes das medidas de controlo, reduzindo para 0,96 após a implementação de medidas de isolamento[3]. Contudo, outros surtos de vírus Andes registaram $R_0 < 1$ (ex.: Epilink/96 com $R_0 = 0,7$), demonstrando variabilidade dependente de fatores sociais e ambientais específicos. Eventos de superdisseminação podem elevar temporariamente o R_0 acima de 1, mas, na ausência de condições específicas facilitadoras, cadeias de transmissão tendem a extinguir-se espontaneamente. Não existe evidência de transmissão comunitária sustentada fora de contextos de surto. Para a transmissão roedor-humano, o conceito de R_0 não se aplica diretamente, tratando-se de spillover zoonótico sem potencial de transmissão sustentada[1,4].

Durante a infeção aguda, ARN de ANDV foi detetado em sangue, fluido do sulco gengival, saliva, secreções nasofaríngeas e urina, com demonstração de partículas virais infeciosas nestas amostras

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

clínicas. ARN viral pode ser detetado até cerca de duas semanas antes do início dos sintomas, evidenciando viremia pré-sintomática. Esta distribuição sistémica do vírus fornece uma base biológica plausível para transmissão inter-humana em contexto de contacto íntimo, particularmente envolvendo exposição a fluidos orais e respiratórios[21].

A transmissão inter-humana foi documentada sobretudo no Chile e na Argentina e encontra-se tipicamente associada a surtos específicos, sugerindo que requer uma confluência de fatores virológicos, ambientais e sociais ainda incompletamente caracterizados. Não existe evidência de transmissão aérea eficiente ou sustentada; os dados favorecem transmissão por contacto direto íntimo ou exposição a fluidos corporais infetados em contextos de proximidade doméstica prolongada[2,3,20,21].

Outras vias de transmissão descritas incluem a transmissão vertical (com relatos raros envolvendo ANDV e aleitamento materno)[22] e a transmissão laboratorial de hantavírus do Velho Mundo, historicamente documentada em instalações mal ventiladas, suportando a via aérea roedor-humano como mecanismo primário[7].

4. Apresentação clínica

4.1. Fisiopatologia

As células endoteliais de capilares e pequenos vasos constituem os principais alvos dos hantavírus. O fenómeno central da patogénese é o aumento da permeabilidade vascular, que não parece resultar de efeito citolítico direto do vírus, mas de alterações funcionais da barreira endotelial, mediadas por mecanismos imunológicos e inflamatórios ainda incompletamente caracterizados[9].

4.2. Síndrome cardiopulmonar por hantavírus

A SCPH caracteriza-se por um curso clínico bifásico que pode deteriorar-se rapidamente em horas ou poucos dias[9,23]:

Fase prodrómica (2–7 dias): apresentação inespecífica com febre elevada (>38,5°C), mialgias intensas (especialmente dorso-lombar e coxas), cefaleias, mal-estar e sintomas gastrointestinais frequentes (náuseas, vómitos, dor abdominal, diarreia). Esta fase é clinicamente indistinguível de múltiplas infeções virais comuns, dificultando o diagnóstico precoce. A radiografia torácica pode permanecer normal durante o pródromo.

Fase cardiopulmonar: deterioração abrupta com dispneia, taquipneia, hipoxemia e edema pulmonar por extravasamento capilar. A radiografia torácica pode evoluir rapidamente para infiltrados bilaterais difusos, frequentemente acompanhados de derrames pleurais. Nos casos graves, associam-se depressão miocárdica, baixo débito cardíaco, hipotensão e choque, explicando a elevada mortalidade precoce.

O diagnóstico presuntivo de SCPH na fase cardiopulmonar pode ser estabelecido através de critérios hematológicos, sendo que a presença de pelo menos quatro de cinco critérios (trombocitopenia, desvio à esquerda da série granulocítica, ausência de granulação tóxica na série mieloide, hemoconcentração e uma população de imunoblastos superior a 10,0% da população total de leucócitos) apresenta uma sensibilidade de 96,0% e uma especificidade de 99,0%[23].

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Caixa 1 – Marcadores laboratoriais precoces críticos

Trombocitopenia ($< 100.000/\mu$L) — frequentemente o primeiro sinal objetivo

Hemoconcentração — resultante da perda de volume plasmático

Leucocitose com desvio à esquerda e imunoblastos > 10%, mas sem granulação tóxica

Elevação de lactato desidrogenase (LDH) — indicador de lesão tecidular

Proteinúria e creatinina discretamente elevada

Hiponatremia

4.3. Febre hemorrágica com síndrome renal

A FHSR clássica evolui através de cinco fases distintas[9]:

Fase febril (3–7 dias): Febre, cefaleias intensas, mialgias, perturbações visuais (visão turva), dor abdominal. Exame físico revela rubor facial característico, petéquias e hemorragias conjuntivais.

Fase hipotensiva (horas a 2 dias): Choque com hipotensão, taquicardia, oligúria. Trombocitopenia acentuada e fenómenos hemorrágicos (epistaxe, hematúria, melenas).

Fase oligúrica (3–7 dias): Insuficiência renal aguda com oligúria/anúria, elevação marcada de ureia e creatinina, hipercaliémia, acidose metabólica. Complicações incluem sobrecarga hídrica, edema pulmonar, hemorragias graves.

Fase diurética (dias a semanas): Recuperação gradual da função renal com poliúria acentuada (até vários litros por dia), risco de desidratação e desequilíbrios eletrolíticos.

Fase de convalescença (semanas a meses): Normalização progressiva da função renal, embora sequelas (proteinúria residual, hipertensão) possam persistir.

A nefropatia epidémica (vírus Puumala) representa uma forma mais benigna de FHSR, sobretudo em crianças, raramente fatal, mas com morbilidade renal significativa.

4.4. Distinção clínica, prognóstico e gestão

Embora FHSR e SCPH representem extremos de um espetro fisiopatológico comum — disfunção endotelial e aumento da permeabilidade capilar — a distinção prática reside na velocidade de evolução e no sistema orgânico crítico: renal na FHSR, cardiopulmonar na SCPH[9].

Uma análise de 25 estudos incluindo 7.284 participantes com hantavírus do Novo Mundo identificou os fatores prognósticos independentes mais relevantes para mortalidade hospitalar: infiltrados pulmonares na radiografia (*odds ratio* (OR) 5,18; diferença absoluta de risco +25,5%), hematócrito elevado (OR 1,92; diferença absoluta +13,4%), sinais hemorrágicos (OR 2,06; diferença absoluta +16,3%), creatinina elevada, sexo feminino e residência rural (provavelmente reflexo de atraso no acesso a cuidados intensivos)[24]. Idade, sintomas constitucionais e lactato desidrogenase (LDH) elevada demonstraram fraca associação prognóstica.

O desafio diagnóstico resulta da ausência de sinais patognomónicos na fase inicial e sobreposição sintomática com infeções virais comuns. O prognóstico na SCPH não depende apenas da gravidade "no momento"; depende da capacidade de reconhecer uma síndrome de extravasamento capilar antes da falência cardiopulmonar irreversível. Trombocitopenia, hemoconcentração, proteinúria e infiltrados pulmonares são mais úteis em termos de prognóstico do que sintomas constitucionais[23].

O reconhecimento precoce e a referenciação urgente para um centro com medicina intensiva são determinantes para o prognóstico[23].

5. Diagnóstico

O diagnóstico de infeção por hantavírus exige confirmação laboratorial, dado que a apresentação clínica inicial é indistinguível de múltiplas infe-

ções virais comuns[5]. Em áreas remotas ou contextos de recursos limitados, o acesso a métodos diagnósticos pode ser diferido, dificultando o reconhecimento precoce. O acesso a testes rápidos validados, fiáveis e amplamente disponíveis continua limitado, pelo que a confirmação laboratorial depende sobretudo de serologia e/ou métodos moleculares em laboratórios de referência[5].

5.1. Suspeita clínica

A suspeita deve ser considerada em doentes com exposição recente (1–8 semanas) a ambientes rurais, florestais ou agrícolas e síndrome febril aguda seguida de deterioração respiratória rápida (SCPH) ou disfunção renal com fenómenos hemorrágicos (FHSR)[23]. O diagnóstico diferencial inclui leptospirose, dengue, malária grave, sépsis bacteriana e pneumonia atípica. Algoritmos clínicos para distinção com leptospirose existem, mas não dispensam confirmação laboratorial[9].

5.2. Serologia

A serologia constitui o método diagnóstico de referência (*gold-standard*)[5]. Quando os sintomas surgem, os doentes apresentam uniformemente anticorpos da imunoglobulina (Ig) da classe M (IgM) e maioritariamente da classe G (IgG) detetáveis. A infeção aguda é confirmada pela presença de IgM específica ou por elevação de quatro vezes nos títulos de IgG entre amostras seriadas (fase aguda e convalescença). As técnicas incluem ensaio imunoenzimático (ELISA), *immunoblot* (IBA), *Western blot*, imunofluorescência indireta (IFA) e testes de neutralização, usando antigénio nucleocapsídeo (proteína N). A variação geográfica é significativa: o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) nos EUA distribui ELISA para IgG e *mu-capture* IgM; laboratórios asiáticos utilizam aglutinação em microesferas (HantaDia), ELISA e IFA; laboratórios europeus favorecem ELISA com antigénios recombinantes; América do Sul emprega predominantemente ELISA[5]. Apesar de a maioria dos países utilizar predominantemente ELISA ou IFA, avaliações externas de qualidade demonstraram que o IBA apresenta melhor desempenho global do que estas duas técnicas, podendo ser utilizado como teste rápido ou como teste confirmatório[5].

5.3. Biologia molecular (RT-PCR)

Para hantavírus com elevada letalidade (Andes, Sin Nombre, Dobrava), ARN viral é detetável por *nested* RT-PCR em células mononucleares ou soro durante a fase inicial da doença[5,21]. Para ANDV, ARN foi detetado até duas semanas antes do início dos sintomas e pode permanecer detetável durante períodos prolongados em alguns casos[21]. RT-PCR quantitativo para vírus Puumala demonstrou sensibilidade de 98,7% e especificidade de 100% nos primeiros oito dias, estabelecendo diagnóstico em 9,6% dos casos com serologia inicial negativa. RT-PCR é particularmente útil na janela serológica precoce, como teste confirmatório e para epidemiologia molecular em *clusters* de casos suspeitos de transmissão inter-humana[24].

Avanços na tecnologia de sequenciação de nova geração (NGS) têm permitido a sequenciação completa do genoma viral em contexto de surto, superando as limitações da sequenciação parcial tradicionalmente utilizada. A análise de sequências parciais não permite uma avaliação completa da variabilidade genómica do vírus, introduzindo enviesamento na determinação da posição filogenética; a sequenciação completa por NGS possibilita, em contraste, uma avaliação filogenética mais precoce e uma melhor compreensão das dinâmicas de transmissão durante surtos[5].

5.4. Diagnóstico *post-mortem*

Em autópsia, antigénio viral é detetado por imunohistoquímica (padrão citoplasmático pontuado no endotélio vascular pulmonar e glomerular). Nested RT-PCR deteta ARN viral em tecidos congelados ou fixados em formalina. O diagnóstico *post-mortem* é frequentemente a primeira confirmação em casos fulminantes[23].

5.5. Biossegurança laboratorial

Culturas virais ou procedimentos geradores de aerossóis requerem nível de biossegurança 3 (BSL-3). Diagnóstico serológico e molecular de rotina

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

pode ser realizado em BSL-2 com precauções adicionais[23].

6. Tratamento e prognóstico

6.1. Ausência de terapêutica antiviral específica

Não existem antivirais aprovados com eficácia demonstrada contra hantavírus em ensaios clínicos controlados[13,23]. A ribavirina intravenosa, um análogo de nucleosídeo com atividade antiviral de largo espetro, demonstrou benefício em estudos não controlados na China para FHSR quando administrada precocemente (< 5 dias de sintomas), mas ensaios randomizados subsequentes falharam em replicar este efeito[26]. Para SCPH, a ribavirina não demonstrou benefício e não é recomendada. Investigação de novos antivirais (incluindo anticorpos monoclonais) permanece em fase pré-clínica ou inicial[13].

6.2. Tratamento de suporte

O tratamento é exclusivamente sintomático e de suporte (caixa 2), visando manter função cardiorrespiratória e renal até à recuperação[9,23].

Caixa 2 – Suporte intensivo por síndrome clínica

SCPH (síndrome cardiopulmonar por hantavírus)	FHSR (febre hemorrágica com síndrome renal)
Ventilação mecânica precoce	Monitorização rigorosa de balanço hídrico e eletrolítico
Suporte vasopressor e inotrópico	Hemodiálise ou hemofiltração em insuficiência renal grave
Monitorização hemodinâmica invasiva	Correção de coagulopatia
Oxigenação por membrana extracorporal (ECMO) em casos refratários	Suporte transfusional
Reposição volémica cautelosa (risco de agravamento de edema pulmonar)	

6.3. Prognóstico

A letalidade varia drasticamente entre síndromes e vírus[9,19]. SCPH por vírus Sin Nombre e vírus Andes apresenta letalidade de 30,0–50,0% mesmo com cuidados ótimos. FHSR por vírus Hantaan ou Dobrava tem letalidade de 5,0–15,0%, enquanto a nefropatia epidémica raramente é fatal (< 0,5%). Sequelas a longo prazo incluem disfunção renal crónica, hipertensão e fadiga prolongada[9].

7. Prevenção e controlo

7.1. Controlo de roedores e redução de exposição

Não existem vacinas licenciadas contra hantavírus fora da China e Coreia (onde vacinas inativadas contra vírus Hantaan e Seoul são utilizadas com eficácia limitada)[4,27]. Embora não existam vacinas licenciadas na Europa, mantêm-se em desenvolvimento candidatos vacinais, incluindo vacinas de ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante dirigidas ao segmento M do vírus Hantaan, já testadas em ensaio clínico de fase 1 em humanos, com resultados de segurança e imunogenicidade encorajadores[28]. Um candidato vacinal de ADN análogo para o vírus Andes, administrado por injeção sem agulha, demonstrou também segurança e resposta imunitária robusta e duradoura num ensaio de fase 1, constituindo a primeira vacina candidata contra hantavírus causadores de SCPH a avançar para investigação clínica em humanos[29]. A prevenção baseia-se na redução da exposição a roedores.

Caixa 3 – Medidas de prevenção e controlo de exposição a hantavírus

Medidas individuais

– Evitar contacto com roedores, ninhos e excreções de roedores;

– Ventilar espaços fechados antes de limpeza;

– Humedecer superfícies contaminadas antes de varrer (reduz aerossolização);

– Limpar e desinfetar superfícies contaminadas com desinfetantes adequados (ex.: solução de hipoclorito de sódio a 0,5%);

– Usar equipamento de proteção individual (máscaras FFP2/N95, luvas) em atividades de risco;

– Armazenar alimentos em contentores selados;

– Eliminar abrigos potenciais para roedores em ambientes peridomésticos.

Medidas comunitárias e estruturais

– Melhoria de habitação (vedação de entradas, eliminação de lixo);

– Controlo de roedores em áreas agrícolas e periurbanas;

– Educação comunitária sobre comportamentos de risco;

– Vigilância ecológica de populações de roedores e prevalência viral.

7.2. Vigilância e deteção precoce

Sistemas de vigilância integrados (humana, animal, ambiental) permitem deteção precoce de surtos e identificação de áreas de risco emergente, orientando intervenções preventivas[5,30]. A investigação de casos suspeitos integra cinco etapas: diagnóstico laboratorial adequado; questionário epidemiológico atempado, para identificação do local provável de exposição; captura dos reservatórios nesse local; sequenciação genómica do vírus em roedores e humanos, estabelecendo o elo filogeográfico; e medidas de *follow-up* na área identificada. A vigilância ambiental deve ainda incorporar dados de alterações climáticas na avaliação e antecipação de surtos, dado o seu impacto reconhecido na dinâmica dos reservatórios e na transmissão viral[5].

8. Portugal: Vigilância em contexto não-endémico

Portugal não regista casos autóctones de infeção por hantavírus nas séries recentes de vigilância europeia. Historicamente, foi descrito em Portugal um caso clínico de FHSR, o primeiro diagnosticado no país, em 1993[31], não se tendo documentado casos adicionais desde então. De acordo com dados do *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), não foram notificadas infeções em Portugal no período mais recente com informação consolidada[15]. Esta ausência contrasta com outros países europeus: Espanha tem igualmente reportado ausência de casos, enquanto França notifica regularmente dezenas a centenas de casos anuais, refletindo a presença endémica de vírus Puumala em regiões florestais[15].

A principal relevância para Portugal reside na preparação para casos importados, nomeadamente em viajantes ou tripulações provenientes de áreas endémicas, e na integração em sistemas de vigilância de saúde pública europeus e globais. A manutenção da capacidade diagnóstica laboratorial, a sensibilização clínica para infeções emergentes e a articulação com redes de vigilância constituem componentes essenciais de uma resposta a cenários de baixa probabilidade, mas potencialmente elevado impacto.

9. Hantavírus numa perspetiva de saúde planetária

O conceito de *Planetary Health* parte da ideia de que a saúde humana não pode ser dissociada da integridade dos sistemas naturais da Terra, sendo

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

o bem-estar e a equidade global condicionados pelas escolhas sociais, económicas e políticas que organizam essa relação[32]. Esta perspetiva oferece uma lente particularmente adequada para compreender a dinâmica das infeções por hantavírus. Ao contrário da abordagem *One Health*, centrada na interface entre saúde humana, animal e ambiental, *Planetary Health* incorpora explicitamente os limites planetários, as desigualdades sociais e os sistemas político-económicos que moldam a exposição ao risco e a distribuição desigual da doença. Os hantavírus exemplificam esta interconexão: são zoonoses mediadas por roedores cuja incidência é modulada por alterações ambientais antropogénicas, desigualdades estruturais e perturbações dos ecossistemas[32,33].

9.1. Alterações no uso do solo e risco de infeção

Uma revisão sistemática recente identificou associações consistentes entre padrões de uso do solo e risco de infeção humana por hantavírus, embora estas variem geograficamente[33]. A conversão de habitats naturais em terra agrícola mostrou-se positivamente associada ao aumento do risco na China e no Brasil, regiões onde a FHSR e a SCPH predominam. Este efeito é atribuível ao favorecimento de espécies de roedores generalistas (como *Apodemus agrarius* e *Oligoryzomys longicaudatus*), que prosperam em ambientes modificados pelo ser humano e mantêm elevadas prevalências virais. Em contraste, estudos europeus reportaram associação positiva entre cobertura florestal e incidência de infeção por vírus Puumala, refletindo a ecologia do rato-do-campo (*Myodes glareolus*), espécie florestal especialista. A relação com áreas urbanizadas revelou-se mais variável, com estudos reportando associações positivas, negativas ou nulas, dependendo do contexto geográfico e da densidade populacional de roedores sinantrópicos[33].

A fragmentação florestal intensifica estes efeitos. Na Amazónia, a desflorestação associada à expansão agrícola e pecuária tem aumentado as interfaces entre populações humanas e reservatórios silvestres de hantavírus, elevando o risco de *spillover*[18]. Dados compilados para a Pan-Amazónia entre 2000 e 2019 documentam este padrão, mostrando que a perda de cobertura florestal coincide temporalmente com picos de incidência de hantavirose em municípios de fronteira agrícola[18].

9.2. Alterações climáticas e expansão de reservatórios

As alterações climáticas estão a modificar a distribuição geográfica e a dinâmica populacional de reservatórios de hantavírus[6]. O aquecimento global favorece a expansão de áreas climaticamente adequadas para roedores em latitudes mais elevadas e altitudes superiores, anteriormente limitadas por temperaturas mais baixas. Eventos climáticos extremos, como o *El Niño*, demonstraram desencadear explosões demográficas de roedores através do aumento da disponibilidade de sementes e recursos alimentares, precedendo surtos humanos documentados nas Américas. Modelos preditivos sugerem que cenários de aquecimento global continuado ampliarão significativamente o nicho ecológico de espécies competentes, aumentando o risco para populações humanas[6].

9.3. Perda de biodiversidade e efeito de diluição

A biodiversidade pode, em determinados contextos ecológicos, reduzir o risco de transmissão zoonótica, fenómeno frequentemente descrito como "efeito de diluição"[23]. Em ecossistemas intactos, a presença de múltiplas espécies de roedores, muitas das quais não são hospedeiros competentes de hantavírus, tende a reduzir a prevalência viral ao diluir encontros entre reservatórios e hospedeiros suscetíveis. A degradação de habitats favorece espécies generalistas tolerantes à perturbação, frequentemente reservatórios eficazes, em detrimento de espécies especialistas. Este processo tem sido descrito em diferentes contextos endémicos e constitui um dos mecanismos propostos através dos quais a perda de biodiversidade pode amplificar o risco infecioso[34].

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

9.4. Desigualdades globais e vulnerabilidades estruturais

A carga global de infeção por hantavírus é profundamente desigual[31]. A China regista 70,0–90,0% dos casos mundiais de FHSR, concentrados em populações rurais empobrecidas com acesso limitado a cuidados de saúde. Na América do Sul, a SCPH afeta desproporcionalmente comunidades rurais, trabalhadores agrícolas e populações indígenas, grupos com elevada exposição ocupacional a roedores e habitats peridomésticos inadequados. A letalidade da SCPH (20,0–50,0%) reflete não apenas a virulência viral, mas também barreiras estruturais ao diagnóstico precoce e aos cuidados intensivos em áreas remotas.

Estas desigualdades são amplificadas por determinantes políticos e económicos. Modelos de desenvolvimento baseados em agricultura intensiva e desflorestação maximizam a interface humano-roedor, enquanto sistemas de saúde subfinanciados limitam capacidades de vigilância e resposta. A ausência de vacinas e antivirais específicos — refletindo a negligência histórica de doenças predominantes em populações de baixo rendimento — perpetua vulnerabilidades evitáveis.

9.5. Lacunas de conhecimento e caminhos futuros

Persistem lacunas críticas na compreensão da ecologia de hantavírus sob alterações globais (caixa 4).

Caixa 4 – Prioridades de investigação

Vigilância e sistemas integrados

– Sistemas de vigilância integrados (humana, animal e ambiental) que incorporem dados climáticos para deteção precoce de surtos;

– Desenvolvimento de testes serológicos pan-hantavírus e transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) de acesso rápido para diagnóstico em áreas endémicas;

– Capacitação laboratorial e acesso equitativo a diagnóstico em regiões negligenciadas;

Ecologia e alterações ambientais

– Modelos preditivos integrando variáveis climáticas, uso do solo e dinâmicas de reservatórios para antecipar risco de *spillover*;

– Identificação de limiares críticos de desflorestação e fragmentação associados a aumento não-linear de risco;

– Avaliação de intervenções baseadas em restauro ecológico e gestão de paisagens para minimizar contacto humano-reservatório;

Terapêutica e prevenção

– Ensaios clínicos randomizados para avaliação de antivirais candidatos (favipiravir, ribavirina, anticorpos neutralizantes);

– Desenvolvimento de vacinas seguras e eficazes, particularmente para SCPH;

– Estratégias de tratamento precoce para contactos de alto risco em surtos de vírus Andes.

A abordagem Planetary Health às infeções por hantavírus reconhece que a saúde humana não pode ser protegida de forma sustentável sem salvaguardar a integridade dos sistemas naturais que a sustentam[32]. Inverter trajetórias de risco requer transformação de modelos de desenvolvimento que priorizam crescimento económico de curto prazo em detrimento da estabilidade ecológica e equidade social. Tal transformação exige vontade política, colaboração intersetorial e reconhecimento de que a prevenção de futuras pandemias zoonó-

ticas depende fundamentalmente da preservação da biodiversidade e da justiça global.

Contributo dos autores

Margarida Tavares: Conceção do estudo; Obtenção de dados; Análise dos dados; Redação do artigo; Revisão.

Financiamento / Patrocínios

Sem patrocínios ou financiamentos declarados.

Declaração de ética

Por se tratar de um artigo de revisão clínica, sem inclusão de participantes nem utilização de dados individuais, não foi necessária aprovação por comissão de ética.

Conflito de interesses

A autora não declara conflito de interesses.

Referências bibliográficas

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Threat assessment brief: Hantavirus-associated cluster of illness on a cruise ship. May 2026. Stockholm: ECDC; 2026. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-hantavirus-associated-cluster-illness-cruise-ship-ecdc
2. Toledo J, Haby MM, Reveiz L, Sosa Leon L, Angerami R, Aldighieri S. Evidence for human-to-human transmission of hantavirus: a systematic review. *J Infect Dis.* 2022;226(8):1362–1371. https://doi.org/10.1093/infdis/jiab461
3. Martínez VP, Di Paola N, Alonso DO, Pérez-Sautu U, Bellomo CM, Iglesias AA, et al. "Super-spreaders" and person-to-person transmission of Andes virus in Argentina. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2230–2241. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2009040
4. Avšič-Županc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(Suppl):e6–e16. https://doi.org/10.1111/1469-0691.12291
5. Romeo MA, Tofani S, Lapa D, Mija C, Maggi F, Scicluna MT, et al. *Orthohantaviruses:* an overview of the current status of diagnostics and surveillance. *Viruses.* 2025;17(5):622. https://doi.org/10.3390/v17050622
6. Tian H, Stenseth NC. The ecological dynamics of hantavirus diseases: from environmental variability to disease prevention largely based on data from China. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(2):e0006901. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006901
7. Jonsson CB, Figueiredo LT, Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(2):412–441. https://doi.org/10.1128/CMR.00062-09
8. International Committee on Taxonomy of Viruses. Genus: *Orthohantavirus. ICTV Report on Hantaviridae.* [consultado em 03/07/2026]. Disponível em: https://ictv.global/report/chapter/hantaviridae/hantaviridae/mammantavirinae/orthohantavirus
9. Vial PA, Ferrés M, Vial C, Klingström J, Ahlm C, López R, et al. Hantavirus in humans: a review of clinical aspects and management. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(9):e371–e382. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00128-7
10. Sheedy JA, Froeb HF, Batson HA, Conley CC, Murphy JP, Hunter RB, et al. The clinical course of epidemic hemorrhagic fever. *Am J Med.* 1954;16(5):619–628. https://doi.org/10.1016/0002-9343(54)90268-5
11. Noh JY, Jung J, Song JW. Hemorrhagic fever with renal syndrome. *Infect Chemother.* 2019;51(4):405–413. https://doi.org/10.3947/ic.2019.51.4.405
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of acute illness–southwestern United States, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1993;42(22):421–424. https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00020769.htm
13. Afzal S, Ali L, Batool A, Afzal M, Kanwal N, Hassan M, et al. Hantavirus: an overview and advancements in therapeutic approaches for infection. *Front Microbiol.* 2023;14:1233433. https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1233433
14. World Health Organization. Hantavirus. Fact sheet. 6 May 2026. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hantavirus
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Hantavirus infection. In: ECDC. *Annual Epidemiological Report for 2023.* Stockholm: ECDC; 2025. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hantavirus-infection-annual-epidemiological-report-2023
16. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Reported cases of hantavirus disease. 23 April 2026. https://www.cdc.gov/hantavirus/data-research/cases/index.html#print
17. Pan American Health Organization/World Health Organization. Epidemiological alert: Hantavirus in the Americas Region. 19 December 2025. Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2025. https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-alert-hantavirus-pulmonary-syndrome-americas-region-19-december-2025

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

18. Barreto JR, Sangermano F, Palmeirim AF, Carrasco-Rueda F, de Thoisy B, González-Chaves A, et al. A Pan-Amazonian dataset integrating 20 years of respiratory, cardiovascular, zoonotic and vector-borne disease cases and landscape changes. *Sci Data*. 2025;12(1):1409. https://doi.org/10.1038/s41597-025-05656-8

19. Tortosa F, Perre F, Tognetti C, Lossetti L, Carrasco G, Guaresti G, et al. Seroprevalence of hantavirus infection in non-epidemic settings over four decades: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2024;24(1):2553. https://doi.org/10.1186/s12889-024-20014-w

20. Ferrés M, Vial P, Marco C, Yanez L, Godoy P, Castillo C, et al. Prospective evaluation of household contacts of persons with hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile. *J Infect Dis*. 2007;195(11):1563–1571. https://doi.org/10.1086/516786

21. Ferrés M, Martínez-Valdebenito C, Henriquez C, Marco C, Angulo J, Barrera A, et al. Viral shedding and viraemia of Andes virus during acute hantavirus infection: a prospective study. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(7):775–782. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00142-7

22. Ferrés M, Martínez-Valdebenito C, Angulo J, Henríquez C, Vera-Otaróla J, Vergara MJ, et al. Mother-to-child transmission of Andes virus through Breast Milk, Chile. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(8):1885–1888. https://doi.org/10.3201/eid2608.200204

23. Mertz GJ, Hjelle B, Crowley M, Iwamoto G, Tomicic V, Vial PA. Diagnosis and treatment of new world hantavirus infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19(5):437–442. https://doi.org/10.1097/01.qco.0000244048.38758.1f

24. Tortosa F, Ragusa MA, Neumann I, Perre F, Guaresti G, Donato M, et al. Prognostic factors for mortality in patients infected with New World hantaviruses: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2026;16(1):e096313. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-096313

25. Kramski M, Meisel H, Klempa B, Krüger DH, Pauli G, Nitsche A. Detection and typing of human pathogenic hantaviruses by real-time reverse transcription-PCR and pyrosequencing. *Clin Chem*. 2007;53(11):1899–1905. https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.093245

26. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, Guang MY, Smith JI, Wu ZO, et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis*. 1991;164(6):1119–1127. https://doi.org/10.1093/infdis/164.6.1119

27. Schmaljohn CS. Vaccines for hantaviruses: progress and issues. *Expert Rev Vaccines*. 2012;11(5):511–513. https://doi.org/10.1586/erv.12.15

28. Boudreau EF, Josleyn M, Ullman D, Fisher D, Dalrymple L, Sellers-Myers K, et al. A Phase 1 clinical trial of Hantaan virus and Puumala virus M-segment DNA vaccines for hemorrhagic fever with renal syndrome. *Vaccine*. 2012;30(11):1951–1958. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.01.024

29. Paulsen GC, Frenck R Jr, Tomashek KM, Alarcon RM, Hensel E, Lowe A, et al. Safety and immunogenicity of an Andes virus DNA vaccine by needle-free injection: a randomized, controlled Phase 1 study. *J Infect Dis*. 2024;229(1):30–38. https://doi.org/10.1093/infdis/jiad235

30. Vaheri A, Henttonen H, Voutilainen L, Mustonen J, Sironen T, Vapalahti O. Hantavirus infections in Europe and their impact on public health. *Rev Med Virol*. 2013;23(1):35–49. https://doi.org/10.1002/rmv.1722

31. Monteiro J, Mesquita M, Alves MJ, Filipe AR. Febre hemorrágica com síndroma renal – primeiro caso clínico diagnosticado em Portugal. *Rev Port Doenças Infecciosas*. 1993;16(3):209–214.

32. Moysés SJ, Soares RC. Planetary health in the Anthropocene. *Health Promot Int*. 2019;34(Suppl 1):i28–i36. https://doi.org/10.1093/heapro/daz012

33. Moirano G, Botta A, Yang M, Mangeruga M, Murray K, Vineis P. Land-cover, land-use and human hantavirus infection risk: a systematic review. *Pathog Glob Health*. 2024;118(5):361–375. https://doi.org/10.1080/20477724.2023.2272097

34. Khalil H, Ecke F, Evander M, Magnusson M, Hörnfeldt B. Declining ecosystem health and the dilution effect. *Sci Rep*. 2016;6:31314. https://doi.org/10.1038/srep31314

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Revisão Clínica
Revisão Clínica / Clinical Review 2026 – Volume 20 – Número 2

Risco de reativação do vírus da hepatite B em adultos que vivem com o VIH-1 sob terapêutica antirretrovírica dupla

Risk of hepatitis B virus reactivation in adults living with HIV-1 on dual antiretroviral therapy

Cristina Valente[1].

[1] Unidade de Doenças Infeciosas, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal

Autor correspondente: Cristina Valente **Email: cristinaasvalente@gmail.com**

DOI: 10.65332/rpdi.v20.154 **Recebido: 26 jun 2026** **Aceite: 09 set 2026** **Publicado: 25 set 2026**

RESUMO

Contexto:
Os regimes duplos de terapêutica antirretrovírica são cada vez mais utilizados em indivíduos que vivem com o vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1), virologicamente suprimidos, com o objetivo de reduzir a carga terapêutica, as interações medicamentosas e as toxicidades.

Em estratégias de mudança terapêutica, deve ser sempre considerado o risco de aquisição do vírus da hepatite B, bem como o risco de reativação naqueles com infeção passada, quando tenofovir, lamivudina ou emtricitabina são excluídos do regime terapêutico.

Esta revisão baseou-se numa pesquisa bibliográfica recente, incluindo recomendações internacionais, ensaios clínicos, estudos observacionais e estudos de vida real que abordassem este tema, enfatizando a gestão destes quadros clínicos e permitindo evidenciar que o risco de reativação da hepatite B é baixo, devendo a abordagem basear-se no juízo clínico e no perfil serológico de cada doente.

Palavras-Chave: Reativação da hepatite B; Terapêutica antirretrovírica; Regimes duplos.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

ABSTRACT

Background:
Dual antiretroviral therapy is increasingly used in virologically suppressed people living with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) to reduce treatment burden, drug–drug interactions, and toxicities.

Hepatitis B acquisition in nonimmune individuals, and reactivation in those with previous exposure to HBV, are concerns when tenofovir and lamivudine or emtricitabine are excluded from the antiretroviral regimens.

This review was based on current international recommendations, clinical trials, observational studies, and real-world evidence, addressing these questions and demonstrating that the risk of hepatitis B reactivation is low, but risk assessment should be considered according to patient serological pattern, and the actions should be based on clinical judgment.

Keywords: Hepatitis B reactivation; Antiretroviral therapy; Dual therapy.

Introdução

A infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) e a hepatite B continuam a ser problemas de saúde pública em todo o mundo. Em 2022, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimava haver 254 milhões de pessoas com hepatite B crónica e, entre estas, 2,7 milhões com infeção por VIH-1[1]. Anualmente ocorrem cerca de 1,5 milhões de novos casos de infeção por vírus da hepatite B (VHB) e 820.000 mortes relacionadas[2].

Estes dois vírus partilham as mesmas vias de transmissão e estima-se que, a nível mundial, cerca de 10,0% das pessoas que vivem com VIH (PVVIH) estejam infetadas por VHB, enquanto cerca de 30,0% evidenciam marcadores de exposição prévia ao vírus[3]. Em Portugal, a prevalência encontrada de AgHBs positivo em PVVIH, em 2024, foi 1,7%[4].

Todos os infetados por VIH devem ser testados para as hepatites A, B (AgHBs, AcHBc e AcHBs), C e, em caso de AgHBs+, para a hepatite Delta. Pessoas não imunes ao vírus da hepatite A (VHA) e ao VHB devem ser vacinadas, separadamente ou com vacina conjunta[5,6]. Em todas as pessoas com AgHBs+, deve ser quantificado o ácido desoxirribonucleico de VHB (ADN–VHB) e ser avaliada a gravidade da doença hepática. A *European AIDS Clinical Society* (EACS)[5] recomenda um regime antirretrovírico (TARV) que inclua tenofovir (TDF) ou tenofovir alafenamida (TAF) em conjunto com XTC – ou seja, emtricitabina (FTC) ou lamivudina (3TC) – em todos os portadores de AgHBs. Esta regra também se aplica aos não imunes e àqueles com risco de aquisição de infeção por VHB ou aos não respondedores à vacinação[7].

1. Hepatite B oculta e risco de reativação

A reativação da hepatite B é, em geral, consequência de uma imunossupressão crónica, induzida por determinadas terapêuticas ou por imunossupressão patológica. Aquela condição depende do grau e do mecanismo da imunossupressão, contribuindo também o perfil serológico: o risco é muito superior nos indivíduos AgHBs+ comparativamente àqueles com infeção resolvida (AgHBs-, ADN-VHB negativo, AcHBc+, com ou sem AcHBs)[8], e é inferior na presença de AcHBs > 10 UI/mL, comparativamente aos casos de perda ou ausência de AcHBs[9].

De acordo com a *European Association for the Study of the Liver* (EASL)[10], a reativação define-se como o reaparecimento do ADN-VHB (> 100 UI/mL) ou do AgHBs (serorreversão), em indiví-

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

duos com ADN–VHB previamente indetetável, ou pelo aumento de pelo menos 10 vezes o valor de ADN em relação ao nível basal.

A presença de AcHBc+ isolado ocorre em 15,0–30,0% das PVVIH[11] e pode traduzir uma hepatite B oculta (HBO), caracterizada pela persistência do vírus no fígado na ausência do AgHBs. Serologicamente, pode apresentar-se com AgHBs-, AcHBc+ e AcHBs-/+ e ADN-VHB indetetável, ou com valores baixos intermitentes. O AcHBc isolado pode ainda corresponder a um resultado falso positivo ou a uma infeção passada/resolvida com perda de AcHBs ao longo do tempo[12–14]. A presença de uma HBO associa-se a risco de reativação variável que pode depender de múltiplos fatores.

2. Terapêutica antirretrovírica na coinfeção por VIH/VHB

De acordo com as recomendações nacionais e internacionais, em indivíduos com coinfeção VIH/VHB, o regime terapêutico deve incluir TDF/XTC ou TAF/XTC[5]. O entecavir (ETV) tem uma fraca atividade contra o VIH, pelo que não deve fazer parte do esquema antirretrovírico, podendo ser prescrito adicionalmente a este, em caso de impossibilidade de uso de XTC. Enquanto o TDF é completamente ativo em casos de resistência conhecida ou suspeita ao 3TC, a atividade do ETV pode ficar comprometida nesta situação[15], devendo a dose de ETV ser aumentada de 0,5 mg para 1 mg/dia. Sempre que se pretenda, por alguma razão, alterar o regime de TARV, os seguintes aspetos devem ser considerados: a descontinuação da terapêutica com atividade contra o VHB (T-VHB+) pode aumentar o risco de novas infeções por VHB nas pessoas suscetíveis (sem contacto prévio com o vírus) ou de reativação da hepatite B em pessoas com marcadores de exposição prévia (AcHBc+/AcHBs+/-)[16] ou com infeção ou hepatite B crónicas[10]. Nos casos de descontinuação terapêutica em doentes com AcHBc+, a monitorização apertada, com pesquisa dos marcadores AgHBs, AgHBe/AcHBe e ADN-VHB, é fundamental. No caso da presença de AgHBs, a descontinuação de fármacos ativos contra o VHB não é recomendada[5].

3. Risco de reativação sob regimes antirretrovíricos duplos

Desde o início da introdução da TARV, têm sido descritos casos de serorreversão e de reativação em indivíduos com exposição prévia ao VHB, sobretudo na presença de infeção por VIH avançada[17,18]. Casos raros de reativação do VHB foram também documentados em indivíduos com infeção por VIH controlada e com bom estado imunológico, consistindo, no entanto, em ocorrências esporádicas e caracterizadas por níveis baixos de ADN-VHB, sem a presença de AgHBs[19–22]. Um caso de reativação devidamente documentada, numa PVVIH sem outra imunossupressão, seguiu-se à descontinuação de um regime T-VHB+[19]: tratava-se de um indivíduo com AcHBc isolado, com ótimo estado imunológico e sem qualquer fator potencialmente desencadeante de reativação, em quem se verificou elevação das transaminases e serorreversão, uns meses após *switch* para cabotegravir + rilpivirina (CAB+RPV). A explicação possível para este evento seria que a TARV prévia tivesse condicionado uma clearance aparente, mas incompleta, com persistência de uma infeção crónica por VHB. Foi demonstrado que pode haver PVVIH com AcHBc isolado, com virémias VHB baixas e AgHBs negativo, que podem persistir mesmo sob regimes com tenofovir, e que sofrem reativação com a sua descontinuação[22]. Para além destes casos isolados, têm sido descritas reativações virológicas, assintomáticas, habitualmente sem elevação das transaminases. Numa coorte foram descritos três casos em indivíduos com HBO, após *switch* para CAB+RPV, todos com virémias VHB baixas e sem reaparecimento de AgHBs ou elevação das transaminases[21]. Num ensaio clínico com doravirina e islatravir, após *switch* de um regime T-VHB+, reportaram-se dois casos em que ocorreram níveis baixos de ADN-VHB (um caso com AcHBc+/AcHBs+ e outro com AcHBc+/AcHBs-)[23]. Os regimes de 2 fármacos (2D) são estratégias cada vez mais utilizadas e aprovadas em estratégia de *switch* em indivíduos virologicamente suprimi-

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

dos para minimizar o número de tomas, interações medicamentosas e toxicidades inerentes a alguns fármacos[5]. Para melhor demonstrar o risco de reativação da hepatite B após o *switch* de regimes de 3 fármacos (3D) para regimes 2D, uma análise realizada em 60 290 infetados por VIH, veteranos dos Estados Unidos da América, identificou aqueles com AcHBc+, em que se verificou mudança de regime com dupla atividade (VIH e VHB) para um regime sem atividade para o VHB (T-VHB-)[24]. Foram identificados 7860 indivíduos nestas condições, todos com AgHBs-/AcHBc+ (após exclusão dos AgHBs+). Foram também incluídos aqueles com presença de AgHBs+ no passado, mas atualmente com AgHBs negativo. A reativação foi definida como detetabilidade do ADN-VHB e/ou reaparecimento de AgHBs, e os regimes T-VHB+ incluíam TDF/3TC ou TDF/FTC. Entre os indivíduos com AcHBc+ que alteraram para T-VHB- a reativação ocorreu em 1,6% (n = 115). Uma subanálise verificou que o risco dos que não tinham AgHBs+ prévio conhecido foi de 1,0%, enquanto naqueles com a presença de AgHBs no passado, o risco foi de 20,2% ($p < 0,0001$). Aqueles sem AgHBs conhecido recente e com AcHBc+/AcHBs+ tiveram um baixo risco de reativação (0,4%) quando comparados com AcHBc+/AcHBs- (1,1%), embora sem diferenças estatisticamente significativas. Nesta análise, o perfil do AcHBs (+/-) não teve impacto no risco de reativação, mesmo sendo AgHBs+ conhecido no passado.

Um outro estudo espanhol fez uma análise semelhante em indivíduos com AcHBc+, pesquisando a taxa de reativação de hepatite B, após *switch* para regimes 2D (dolutegravir/lamivudina–DTG/3TC, dolutegravir/rilpivirina–DTG/RPV e CAB+RPV)[25]. Do total da amostra analisada, 386 tinham AcHBc+, e 135 encontravam-se sob regimes sem TDF. Em 77 indivíduos sob regime 2D (DTG/3TC–57, DTG/RPV–13 e CAB+RPV–7) confirmou-se o padrão serológico de AcHBc isolado. Os resultados demonstraram que nos 20 indivíduos com T-VHB-, não se verificaram reativações após um período de *follow-up* (FU) de 2,1 anos. Nos doentes sob DTG+3TC não se verificou nenhum caso de reativação, após um FU de 3,8 anos, ocorrendo apenas um valor transitório de ADN-VHB (29 UI/mL) num doente (1/57), o que não foi confirmado na amostra seguinte. A conclusão deste estudo foi que o risco de reativação em indivíduos com AcHBc isolado e sem fármacos com atividade contra o VHB foi muito baixo após 2 anos de seguimento.

Nos ensaios clínicos realizados com DTG/3TC, foi feita uma subanálise do GEMINI 1-2, STAT, TANGO e SALSA, para avaliar o risco de reativação nos doentes com AcHBc isolado[26]. A amostra foi de 76 / 2798 (2,7%) e, em todos os estudos, estes indivíduos tinham evidência de infeção no passado (AgHBs-, AcHBc+, AcHBs < 5 UI/mL e ADN-VHB negativo). Não houve diferenças na supressão viral em ambos os grupos (presença ou ausência de AcHBc) e não se verificou nenhum caso de reativação do VHB.

Outras coortes realizadas em Itália demonstraram que a reativação é improvável em doentes com AcHBc+ com ou sem AcHBs, após *switch* de regimes com TDF/TAF para regimes T-VHB-, no entanto, sendo fundamental a monitorização de ALT e de ADN-VHB quando se faz a alteração terapêutica[27,28].

Uma revisão recente[9] analisou o risco de reativação em infetados por VIH, que fizeram *switch* para regimes 2D. Definiu-se como reativação a presença de AgHBs e/ou a detetabilidade do ADN-VHB em indivíduos que testaram AgHBs-/AcHBc+ antes do *switch*. Na análise que envolveu 4 coortes, verificou-se reativação em 99 / 6093 analisados (1,6%), que ocorreu entre as 3 semanas e os 14 meses, sendo a média de 10 meses após o *switch*. Verificou-se um menor número de casos quando AcHBs > 10 UI/mL; durante a reativação, ocorreu elevação das transaminases, situação que se resolveu em cerca de 2-5 meses, após reintrodução do regime antirretrovírico T-VHB+. Apesar de o risco ser baixo, foram identificados como fatores de risco para a reativação: ARN-VIH detetável, valor baixo de TCD4+ ou TCD4+ nadir < 100 cél/mm^3, ADN-VHB detetável antes do *switch* e ausência de AcHBs (a par de imunossupressão)[9].

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Os mesmos autores identificaram também o conhecimento de AgHBs+ recente como um fator de risco. Apesar da evidência mostrar um risco baixo de reativação do VHB, estes estudos têm limitações, sendo fundamental definir protocolos em que a determinação do AgHBs e o ADN-VHB constituam testes de rotina.

4. Recomendações práticas

Sempre que um regime de dois fármacos seja proposto, deve ser adotada uma abordagem apropriada, com seguimento adequado, de acordo com as recomendações:

Serologia

- Realizar sempre serologia para VHB antes da mudança de regime (e particularmente se este não incluir fármacos com atividade-VHB) e a cada 6 meses[29], para assegurar imunidade e ausência de novas infeções.

Vacinação

- Em indivíduos não imunes para o VHB, são recomendadas a vacinação e a evidência de resposta vacinal, antes de uma mudança de regimes com TDF ou TAF para regimes 2D, sem estes fármacos[30].
- Vacinar os indivíduos não imunes, preferencialmente com regime duplo, isto é 40 µg, nos meses 0, 1 e 6, para aumentar a imunogenicidade, e fazer um segundo esquema vacinal em caso de não resposta. A não resposta após dois esquemas vacinais constitui um desafio. Uma HBO pode ser uma potencial etiologia de ausência de resposta à vacina. Nos infetados por VIH, a resposta imunológica é muito inconsistente, pois cerca de 50,0% dos indivíduos perdem os anticorpos ao fim de 2 anos[31]. Recomenda-se confirmar a imunidade ao final de 4 semanas após a última dose e testar anualmente. Fazer uma dose de reforço, de forma a manter um título de AcHBs $>$ 10 UI/mL, sobretudo se persistirem práticas de risco[5,15]. Embora não esteja completamente estabelecido, títulos de AcHBs $>$ 100 UI/mL poderão associar-se a maior persistência da proteção[13].

Estratificação do risco

- Em todos os indivíduos com AcHBc isolado, o risco deverá ser estratificado, pesquisando o ADN-VHB para excluir uma HBO e considerar sempre o potencial risco de reativação. A presença de AcHBc isolado não deve constituir uma barreira para o *switch* com 2D. Nestes indivíduos com AcHBc isolado, deve administrar-se 1 dose de vacina contra o VHB e avaliar o título de anticorpo ao final de 2 semanas, completando o esquema caso o título de AcHBs seja $<$ 10 UI/mL[29]. Nos que apresentem um título de AcHBs $>$ 10 UI/mL após esta dose de vacina, e naqueles com infeção resolvida (AgHBs-/AcHBc+ e AcHBs+ ou AcHBe+), deve ser avaliado o risco de reativação, no momento do *switch* e a cada 6 meses (baseado nos fatores de risco identificados[9], acrescido da presença de imunossupressão, doença renal crónica ou diabetes mal controlada)[29]. Uma "cura serológica", isto é, AcHBc+/AcHBs+, não impede uma reativação nas PVVIH. Em caso de AcHBc+/AcHBs+/- e uma história de perda de AgHBs durante a TARV ou ADN-VHB detetável, devem ser evitados esquemas antirretrovirais sem fármacos com atividade contra o VHB[11]. Um aumento de transaminases após o *switch* deve fazer considerar de imediato aquela possibilidade[32].

Regime terapêutico

- Em pessoas com risco de hepatite B (práticas de risco mantidas, resposta subótima à vacinação) ou de reativação (doença hepática grave, estado imunológico comprometido e terapêutica imunossupressora), deve manter-se um regime com fármacos ativos contra o VHB, isto é, TDF/TAF+XTC[7].
- Perante uma hepatite B crónica, o tratamento que inclua TDF/TAF+XTC ou ETV deve manter-se. O ETV não deve fazer parte

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

do regime antirretrovírico, sendo sempre uma terapêutica adicional. A descontinuação destes regimes, contendo fármacos com atividade VHB, deve ser desencorajada pelo risco de reativação, particularmente na presença de doença hepática avançada/cirrose. Se se optar por um regime 2D, o TDF, TAF ou ETV deve ser acrescentado ao regime[5,6].

Conclusão

O risco de reativação da hepatite B nas PVVIH tem sido descrito, mas ganhou mais relevância com a introdução de esquemas 2D. A vacinação é uma estratégia eficaz no controlo do VHB. O risco de reativação em PVVIH, com exposição prévia ao VHB, é baixo e ainda mais reduzido na presença de AcHBs. O momento da reativação não está bem definido nesta população.

Algumas recomendações sugerem uma monitorização e avaliação do risco a cada 3-6 meses após a mudança de um regime com atividade para o VHB (AgHBs/ADN-VHB)[29,33], sobretudo em casos de exposição recente ao VHB, em que o risco de reativação é mais significativo. O perfil de cada doente pode determinar o tipo de vigilância, a avaliar com base no juízo clínico.

Contributo dos autores

Cristina Valente: Conceção do estudo; Obtenção de dados; Análise dos dados; Redação do artigo; Revisão.

Financiamento / Patrocínios

Sem patrocínios ou financiamentos declarados.

Declaração de ética

Por se tratar de um artigo de revisão clínica, sem inclusão de participantes nem utilização de dados individuais, não foi necessária aprovação por comissão de ética.

Conflito de interesses

A autora não declara conflito de interesses.

Referências bibliográficas

1. Hu J, Liu K, Luo J. HIV–HBV and HIV–HCV coinfection and liver cancer development. *Cancer Treat Res.* 2019;177:231–250. https://doi.org/10.1007/978-3-030-03502-0_9
2. Lyu W, Qin H, Li Q, Lu D, Shi C, Zhao K, et al. Novel mechanistic insights – A brand new era for anti-HBV drugs. *Eur J Med Chem.* 2024;279:116854. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116854
3. Singh KP, Crane M, Audsley J, Avihingsanon A, Sasadeusz J, Lewin SR. HIV-hepatitis B virus coinfection: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *AIDS.* 2017;31(15):2035–2052. https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001574
4. Carvalho R, Martins A, Matos J, Castro V, Martinez J, et al. HIV/HBV coinfection in Portugal today – data from a multicentric approach. HIV Drug Therapy Glasgow 2024; abstract P377.
5. Ambrosioni J, Levi LI, Alagaratnam J, Sempere A, Mastrangelo A, Paioni P, et al. Major revision version 13.0 of the European AIDS Clinical Society guidelines 2025. *HIV Med.* 2026;27(1):18–32. https://doi.org/10.1111/hiv.70120
6. Hepatitis B Virus/HIV Coinfection. DHHS. Updated September 2024. https://hiv.guidelines.org.au/arv-adult/considerations/hbv-hiv/
7. Kaya A, Benke D, Swan T, Breitschwerdt S, Wasmuth JC, Boesecke C, et al. Use of dual antiretroviral therapy in individuals with different serological patterns for hepatitis B: What are the risks? What are the clinical implications? *HIV Med.* 2025;26(8):1317–1320. https://doi.org/10.1111/hiv.70063
8. Ali FS, Nguyen MH, Hernaez R, Huang DQ, Wilder J, Piscoya A, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation in at-risk individuals. *Gastroenterology.* 2025;168(2):267–284. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.11.008
9. Ring K, Orkin C, Parczewski M, Boffito M, Garcia F, Geretti AM. HBV reactivation post-switch to HBV-inactive ART: a scoping review. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2025 Mar 9–12; San Francisco, CA. Abstract 771.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2025;83(2):502–583. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.03.018
11. Swaine T, Bhagani S. Use of dual ART in individuals with different HBV serological patterns. *Curr Opin HIV AIDS.* 2026;21(3):259–264. https://doi.org/10.1097/COH.0000000000001016

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

12. Saitta C, Pollicino T, Raimondo G. Occult hepatitis B virus infection: an update. *Viruses*. 2022;14(7):1504. https://doi.org/10.3390/v14071504

13. Geretti AM, Brook G, Cameron C, Chadwick D, French N, Heyderman R, et al. British HIV Association guidelines on the use of vaccines in HIV-positive adults 2015. *HIV Med*. 2016;17(Suppl 3):s2–s81. https://doi.org/10.1111/hiv.12424

14. Salpini R, Malagnino V, Piermatteo L, Mulas T, et al. Cryptic HBV replicative activity is frequently revealed in anti-HBc-positive/HBsAg-negative patients with HIV infection by highly sensitive molecular assays, and can be predicted by integrating classical and novel serological HBV markers. *Microorganisms*. 2020;8(11):1819. https://doi.org/10.3390/microorganisms8111819

15. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560–1599. https://doi.org/10.1002/hep.29800

16. Myint A, Tong MJ, Beaven SW. Reactivation of hepatitis B virus: a review of clinical guidelines. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020;15(4):162–167. https://doi.org/10.1002/cld.883

17. Lazizi Y, Grangeot-Keros L, Delfraissy JF, Boue F, Dubreuil P, Badur S, et al. Reappearance of hepatitis B virus in immune patients infected with the human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis*. 1988;158(3):666–667. https://doi.org/10.1093/infdis/158.3.666

18. Vento S, di Perri G, Luzzati R, Cruciani M, Garofano T, Mengoli C, et al. Clinical reactivation of hepatitis B in anti-HBs-positive patients with AIDS. *Lancet*. 1989;1(8633):332–333. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)91347-0

19. Adachi E, Sedohara A, Arizono K, Takahashi K, Otani A, Kanno Y, et al. Hepatitis B virus reactivation after switch to cabotegravir/rilpivirine in patient with low hepatitis B surface antibody. *Emerg Infect Dis*. 2024;30(8):1668–1671. https://doi.org/10.3201/eid3008.240019

20. Abdullahi A, Fopoussi OM, Torimiro J, Atkins M, Kouanfack C, Geretti AM. Hepatitis B virus (HBV) infection and re-activation during nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral therapy in a high-HBV endemicity setting. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(10):ofy251. https://doi.org/10.1093/ofid/ofy251

21. Welford E, Yin J, Hill L, Wooten D. A case series of low-level HBV viremia after switching to long-acting injectable cabotegravir/rilpivirine in patients with HIV, hepatitis B core antibody positivity, and hepatitis B surface antigen negativity. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(Suppl 2):ofac492.106. https://doi.org/10.1093/ofid/ofac492.106

22. Salpini R, D'Anna S, Alkhatib M, Piermatteo L, Tavelli A, Benedetti L, et al. Kinetics of hepatitis B virus replication in anti-HBc positive/HBsAg-negative people with HIV switching to tenofovir sparing therapy. *Int J Infect Dis*. 2025;150:107294. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107294

23. Colson AE, Mills AM, Ramgopal MN, Bettacchi C, Osiyemi OO, Hinestrosa F, et al. Switch to fixed-dose doravirine (100 mg) and islatravir (0.25 mg) once daily in virologically suppressed adults with HIV-1 on bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide: 48-week results of a phase 3, multicentre, randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2026;407(10528):611–621. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01948-8

24. Denyer RV, Tate JP, Benator DA, Lim JK, Weintrob A. Hepatitis B reactivation in persons with HIV with positive hepatitis B core antibody after switching to antiretroviral therapy without hepatitis B activity. *Open Forum Infect Dis*. 2023;10(Suppl 2):ofad500.057. https://doi.org/10.1093/ofid/ofad500.057

25. Arcos-Rueda M, Miguel-Buckley D, Grela G, Busca C, Mican R, Montejano R, et al. Hepatitis B reactivation in PWH with isolated anti-core pattern on therapies excluding tenofovir. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2025; San Francisco, CA. Abstract 770.

26. Fox D, Slim J, Overton E, Doblado-Maldonado A, Jeffery P, Grove R, et al. Efficacy of dolutegravir/lamivudine (DTG/3TC) in adults with HIV-1 isolated reactive hepatitis B core antibody (anti-HBc): results from the phase 3/3b GEMINI-1/-2, STAT, TANGO and SALSA studies. 25th International AIDS Conference; 2024; Munich, Germany. Abstract OABO106LB.

27. Salvo PF, Iannone V, Passerotto RA, Lamanna F, Visconti E, Lombardi F, et al. Risk of hepatitis B reactivation in people with HIV (PWH) with isolated anti-core antibody (HBcAb) after switch to 2DR strategies with lamivudine (3TC)/dolutegravir (DTG). *Sex Transm Infect*. 2024;100(Suppl 1):A73–A74. https://doi.org/10.1136/sextrans-ICAR-2024.67

28. Morsica G, Lolatto R, Diotallevi S, Svicher V, Bertoni C, Siribelli A, et al. Hepatitis B reactivation in PLWH (PWH) with anti-core antibody after switch to an anti-HBV sparing regimen. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2024; Denver, CO. Abstract 737.

29. Geretti AM, Boffito M, Bonora S, Braun P, Charpentier C, Garcia F, et al. Optimizing the use of cabotegravir plus rilpivirine long-acting therapy in HIV care: evidence, implementation, and unanswered ques-

tions. *Open Forum Infect Dis.* 2025;12(7):ofaf368. https://doi.org/10.1093/ofid/ofaf368

30. Gandhi RT, Landovitz RJ, Sax PE, Smith D, Springer S, Gunthard HF, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV in adults: 2024 recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA*. 2025;333(7):609–628. https://doi.org/10.1001/jama.2024.24543

31. Kernéis S, Launay O, Turbelin C, Batteux F, Hanslik T, Boëlle PY. Long-term immune responses to vaccination in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014;58(8):1130–1139. https://doi.org/10.1093/cid/cit937

32. Mizushima D, Takano M, Aoki T, Ando N, Uemura H, Yanagawa Y, et al. Effect of tenofovir-based HIV preexposure prophylaxis against HBV infection in men who have sex with men. *Hepatology.* 2023;77(6):2084–2092. https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000384

33. Papatheodoridis GV, Lekakis V, Voulgaris T, Lampertico P, Berg T, Chan HLY, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with new classes of immunosuppressants and immunomodulators: a systematic review, meta-analysis, and expert opinion. *J Hepatol.* 2022;77(6):1670–1689. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.07.003

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Protocolos de Prática Clínica
Protocolos de prática clínica / Clinical Practice Protocols 2026 – Volume 20 – Número 2

Protocolo de utilização de soluções de bloqueio com antibiótico em cateter venoso central

Procedure of antibiotic lock therapy for long-term central venous catheters

Luísa Graça[1], Betânia Abreu Faria[2,3], Joana Laranjinha[1], Charlene Viana[4], Catarina Silva[5], Marcelo Costa[5], Sandra Teixeira[5], Susana Ribeiro[6], Diana Gaspar[7], Joana Alves[1,2], Ana Cláudia Carvalho[1].

[1] Serviço de Doenças Infeciosas, Unidade Local de Saúde de Braga, Braga, Portugal
[2] Grupo Coordenador Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos, Unidade Local de Saúde de Braga, Braga, Portugal
[3] Serviços Farmacêuticos, Unidade Local de Saúde de Braga, Braga, Portugal
[4] Serviço de Cirurgia Geral, Unidade Local de Saúde de Braga, Braga, Portugal
[5] Serviço de Nefrologia, Unidade Local de Saúde de Braga, Braga, Portugal
[6] Serviço de Psiquiatria, Unidade Local de Saúde de Braga, Braga, Portugal
[7] Serviço de Oncologia, Unidade Local de Saúde de Braga, Braga, Portugal

Autor correspondente: Luísa Graça **Email: aluisacgraca@gmail.com**

DOI: 10.65332/rpdi.v20.148 **Recebido: 01 abr 2026** **Aceite: 01 ago 2026** **Publicado: 04 set 2026**

RESUMO

Introdução: Perante uma infeção associada a cateter venoso central, a remoção do cateter é a opção privilegiada para o controlo do foco. Quando tal não é possível, o uso de soluções de bloqueio de altas concentrações de antibiótico (ou lock) associa-se a uma melhor resposta do que a antibioterapia sistémica isoladamente. A eficácia desta técnica está dependente do agente de infeção e das soluções utilizadas.

Objetivos: Uniformizar a prescrição e aplicação da solução de bloqueio com antibiótico e, assim, maximizar a eficácia no tratamento da infeção, garantindo a segurança do doente.

Protocolo: Os doentes devem ser selecionados de acordo com o agente da infeção (*Staphylococcus* coagulase negativo e *Enterobacterales*) e a apresentação clínica (estabilidade clínica e ausência de sinais de infeção local). A solução de bloqueio deve ser escolhida atendendo à suscetibilidade do patógeno e à estabilidade da solução. Por fim, é descrita a preparação das soluções de bloqueio e a sua aplicação (volume e tempo de banho).

Conclusão: A utilização de soluções de bloqueio com antibiótico constitui um adjuvante valioso para a manutenção do cateter em casos selecionados, mas a sua utilização deve ser individualizada, exigindo uma monitorização apertada de falência e recidiva.

Palavras-Chave: Bacteriémia; Tratamento conservador; Infeção associada a cateter venoso central.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

ABSTRACT

Introduction: In cases of central venous catheter-associated infection, catheter removal is the preferred strategy for source control. When catheter removal is not feasible, the use of high-concentration antibiotic lock solutions is associated with improved outcomes compared with systemic antimicrobial therapy alone. The effectiveness of this technique depends on the causative microorganism and the lock solution used.

Objectives: To standardise the prescription and administration of antibiotic lock solutions, thereby maximising treatment efficacy while ensuring patient safety.

Protocol: Patients should be selected according to the causative microorganism (coagulase-negative *Staphylococcus* and *Enterobacterales*) and their clinical presentation (haemodynamic stability and absence of signs of local infection). The lock solution should be selected based on pathogen susceptibility and solution stability. Finally, the preparation of the antibiotic lock solutions and their administration (lock volume and dwell time) are described.

Conclusion: The use of antibiotic lock solutions is a valuable adjunct for catheter salvage in selected cases. However, their use should be individualised and requires close monitoring for treatment failure and relapse.

Keywords: Bacteraemia; Catheter salvage; Central venous catheter-associated infection.

Introdução

Os cateteres venosos centrais (CVC) tornaram-se indispensáveis na gestão de doentes que necessitam de acesso intravenoso prolongado. O CVC pode ser classificado pela via de acesso ao vaso (tunelizado versus não tunelizado versus totalmente implantado); pelo local de inserção (veia subclávia, femoral ou jugular interna; ou veia periférica – *peripherally inserted central catheter* - PICC) ou por características especiais (p. ex. número de vias, composição, extensão)[1]. Em particular, os CVC de longa duração destinam-se a ser utilizados por semanas a meses e, em alguns casos, até anos, e incluem os CVC tunelizados, os CVC totalmente implantados e os PICC. Atualmente, são amplamente utilizados em doentes sob quimioterapia, terapêutica antimicrobiana, hemodiálise ou nutrição parentérica total[1].

A infeção associada a cateter, nomeadamente a infeção da corrente sanguínea associada a CVC, está associada a uma morbimortalidade significativa, sendo, em algumas séries, a principal causa de infeção da corrente sanguínea nosocomial[2–7]. O controlo de foco, através da remoção do CVC, contribui para uma rápida resolução da infeção. No entanto, particularmente em doentes com exaustão de acessos vasculares, isto pode não ser possível ou estar associado a complicações com elevado risco clínico. Em casos selecionados de infeção de CVC de longa duração, pode ser considerada a manutenção do CVC, com tentativa de erradicação do biofilme intraluminal através do uso de solução de bloqueio (ou lock) de altas concentrações de antibiótico. A eficácia desta técnica depende do agente de infeção e das soluções aplicadas[2–7].

Objetivos

Neste protocolo pretendemos definir as indicações e descrever o procedimento para utilização desta técnica (prescrição e técnica de aplicação das soluções de bloqueio com antibiótico), nos casos de infeção de CVC de longa duração em que esta técnica se pode aplicar, uniformizando práticas em todo o hospital.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Contexto

Este protocolo foi elaborado na Unidade Local de Saúde (ULS) de Braga, com o objetivo de uniformizar práticas e sintetizar informação específica sobre as soluções de bloqueio com antibiótico a utilizar, nem sempre de fácil consulta na literatura. Seguiu um processo de pesquisa de evidência científica, consenso de pares e validação clínica multidisciplinar. Inicialmente, os autores LG, BAF e JL realizaram a pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed utilizando o termo "antibiotic lock therapy", complementada pela revisão manual das referências bibliográficas dos artigos e guidelines identificados, além da consulta detalhada do Resumo das Características do Medicamento (RCM) dos fármacos. Como critérios de seleção, priorizaram-se revisões sistemáticas e recomendações internacionais que abordassem a eficácia e segurança da terapêutica. Posteriormente, o processo de consenso foi alcançado através de reuniões de discussão interpares para harmonizar as recomendações teóricas. Por fim, o documento final foi revisto e validado por uma equipa multidisciplinar de farmácia, enfermagem e medicina, das várias áreas envolvidas: nefrologia, oncologia, infeciologia e cirurgia geral, assegurando a exequibilidade operacional do protocolo. Será revisto a cada 4 anos ou, mais precocemente, se houver nova evidência que assim o exija.

Aplica-se a casos de infeção de CVC de longa duração (nomeadamente, a CVC tunelizado e CVC totalmente implantado). Não se aplica a cateteres de longa duração de inserção periférica (PICC e *midline*).

1. Indicações para terapêutica de bloqueio (ou LOCK) com antibiótico

De um modo geral, sempre que o CVC de longa duração já não é necessário, deve ser retirado. Além disso, são indicações para remoção do CVC de longa duração em contexto de infeção as apresentadas na tabela I[2–7].

Tabela I. Indicações para remoção de CVC de longa duração em contexto de infeção

Momento	Indicações
No momento da suspeita diagnóstica, perante:	• Sinais de infeção local, nomeadamente celulite, exsudado purulento, infeção do túnel ou abcesso. • Sépsis ou choque séptico.
Após confirmação de infeção da corrente sanguínea associada a CVC de longa duração, perante:	• **Infeção por agentes difíceis de tratar:** *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Pseudomonas aeruginosa* e outras bactérias gram-negativas não fermentadoras, como *Acinetobacter baumannii* ou *Stenotrophomonas maltophilia*, bem como fungos e micobactérias. • **Focalização metastática:** endocardite, infeção osteoarticular, trombose séptica ou embolização pulmonar ou sistémica. • **Impossibilidade de utilizar solução de bloqueio:** CVC de longa duração não funcionante, nomeadamente sem refluxo, ou infeção por bactérias extensivamente resistentes. • **Falência da estratégia de preservação do CVC com solução de bloqueio:** – agravamento clínico; – persistência da infeção, traduzida por bacteriémia persistente ou febre, após 48–72 horas de antibioterapia adequada; – recorrência da infeção pelo mesmo agente após tratamento adequado.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

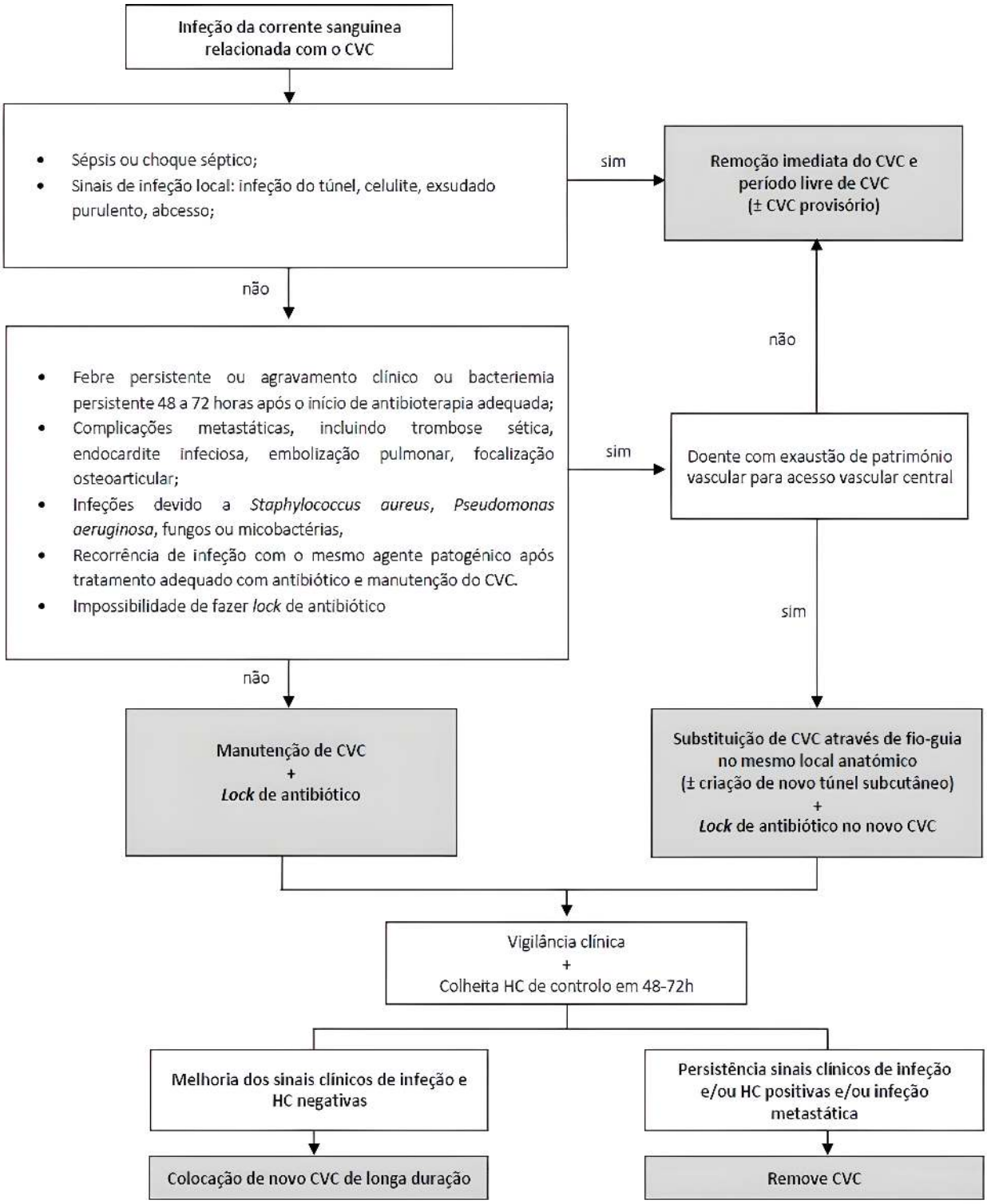


Figura 1. Abordagem do CVC na infeção da corrente sanguínea relacionada com o CVC de longa duração.

Nos casos de bacteriémia que não cumpram nenhum dos critérios acima enumerados (tabela I), pode adotar-se a estratégia de manutenção do CVC de longa duração e terapêutica de bloqueio com antibiótico, em associação com antibioterapia sistémica, durante 10 a 14 dias (figura 1). Nos casos de colonização do CVC de longa duração sem bacteriémia associada (várias hemoculturas colhidas pelo CVC de longa duração com o mesmo agente, mas com hemoculturas periféricas concomitantes negativas e sem tradução clínica), pode fazer-se terapêutica de bloqueio com antibiótico no CVC de longa duração durante 10 a 14 dias, sem necessidade de administração de antibioterapia sistémica[2–7].

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

A evidência é mais robusta nos casos de infeção por *Staphylococcus* coagulase-negativo e bacilos gram-negativos. Em infeções por espécies mais raras, como *Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Micrococcus spp.*, *Cutibacterium spp.*, não há, ainda, evidência que sustente esta técnica, pelo que, na maioria dos casos, também se recomenda a remoção do CVC de longa duração. Nos doentes com risco de focalização secundária (portadores de próteses ou outro material heterólogo, patologia valvular), bem como nos doentes imunodeprimidos ou com infeção por *Enterococcus spp.*, o limiar para remoção do CVC de longa duração deve ser mais baixo[2–7].

Excecionalmente, pode considerar-se a utilização desta técnica noutras situações em que não haja possibilidade de retirar ou trocar o CVC de longa duração, mediante discussão multidisciplinar, com participação do infeciologista. Na nossa opinião, a troca de cateter por fio-guia só está indicada em situações excecionais: doentes que não cumpram os critérios para remoção do CVC na avaliação inicial, mas com critérios para remoção do CVC após confirmação da infeção da corrente sanguínea e com exaustão do património vascular que inviabilize a colocação de CVC noutro local anatómico. Nestes casos, deve-se associar terapêutica de bloqueio com antibiótico no novo CVC de longa duração (figura 1)[2,4].

2. Orientações gerais de prescrição

Nos casos em que se considere que está indicada, deverá ser feita a prescrição da antibioterapia sistémica (seguindo o protocolo habitual) e da antibioterapia para a solução de bloqueio (que inclui, além do antibiótico, a heparina). A duração total prevista é de 10 a 14 dias para ambos, pelo que a prescrição deve ser calendarizada ad initium para evitar suspensões não programadas do tratamento.

A prescrição deve contemplar o volume da solução e a periodicidade de troca da solução de bloqueio (ver pontos 3.2 e 3.3).

A sensibilidade da bactéria responsável pela infeção ao antibiótico usado para a solução de bloqueio deve estar comprovada laboratorialmente. Não é necessário que o antibiótico usado por via sistémica e na solução de bloqueio seja o mesmo, porque nem todos os antibióticos têm a estabilidade e atividade antibiofilme necessárias. Recomendamos o uso do antibiótico de menor espectro que garanta estes pressupostos. No ponto 3.1, apresentamos as opções de soluções de bloqueio disponíveis na ULS de Braga.

3. Procedimento de aplicação da solução de bloqueio com antibiótico

Relativamente à utilização de heparina, em casos específicos em que o risco de reação adversa (p. ex. alergia, crianças, grande risco hemorrágico, reações de sensibilidade à heparina como a trombocitopenia imune) supera o benefício do uso da heparina (excluindo os CVC de hemodiálise), pode considerar-se o uso de soluções de bloqueio sem heparina, ou, se necessário, o uso de outro anticoagulante como o citrato. Nestes casos, sugere-se discussão com os Serviços Farmacêuticos.

3.1. Preparação da solução de bloqueio com antibiótico

Na ULS de Braga, os Serviços Farmacêuticos disponibilizam os diversos componentes para a preparação das soluções e esta é realizada, em condições estéreis, pela equipa de enfermagem, no serviço responsável pelo doente, o mais próximo possível do momento do encerramento das vias do CVC de longa duração, de acordo com as indicações da tabela II.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Tabela II. Tabela resumo da preparação e estabilidade das soluções de bloqueio com antibiótico

	Reconstituição do antibiótico		Solução de bloqueio ou Lock		
Antibiótico	**Diluição**	**Estabilidade**	**Preparação**	**Concentração final**	**Estabilidade**
Amicacina 500 mg/2 mL[8,9]	Solução pronta	24 h (< 25 °C)	0,2 mL amicacina a 500 mg/2 mL + 4,3 mL NaCl 0,9% + 0,5 mL heparina 5000 UI/mL	Amicacina: 10 mg/mL Heparina: 500 UI/mL	48 h (< 25 °C)[a]
Ampicilina 500 mg[10,11]	500 mg ampicilina + 2 mL água ppi Concentração final: 250 mg/mL	1 h	0,2 mL ampicilina a 250 mg/mL + 4,3 mL NaCl 0,9% + 0,5 mL heparina 5000 UI/mL	Ampicilina: 10 mg/mL Heparina: 500 UI/mL	14 dias (< 37 °C)[b]
Cefazolina 1000 mg[9,11,13]	1 g cefazolina + 10 mL água ppi Concentração final: 100 mg/mL	24 h (25 °C) e 72 h (2 − 8 °C)	0,5 mL cefazolina a 100 mg/mL + 4,5 mL NaCl 0,9%	Cefazolina: 10 mg/mL	24 h (< 25 °C) e 72 h (2 − 8 °C)
Cefotaxima 1000 mg[8,9,10]	1 g cefotaxima + 50 mL água ppi Concentração final: 20 mg/mL	6 h (2 − 25 °C)	2,5 mL cefotaxima a 20 mg/mL + 2 mL NaCl 0,9% + 0,5 mL heparina 5000 UI/mL	Cefotaxima: 10 mg/mL Heparina: 500 UI/mL	72 h (< 25 °C)

Continua na página seguinte

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Continuação da Tabela II

	Reconstituição do antibiótico		Solução de bloqueio ou Lock		
Antibiótico	**Diluição**	**Estabilidade**	**Preparação**	**Concentração final**	**Estabilidade**
Ceftazidima 1000 mg[8,10,12]	1 g ceftazidima + 10 mL água ppi Concentração final: 100 mg/mL	24 h (2 − 8 °C)	0,5 mL ceftazidima a 100 mg/mL + 4 mL NaCl 0,9% + 0,5 mL heparina 5000 UI/mL	Ceftazidima: 10 mg/mL Heparina: 500 UI/mL	72 h (< 25 °C)
Ciprofloxacina 200 mg/100 mL[2,3,9,14]	Solução pronta	< 25 °C	5 mL ciprofloxacina a 200 mg/100 mL	Ciprofloxacina: 2 mg/mL	48 h (< 25 °C)
Daptomicina 350 mg[3,8,9,12,15]	350 mg daptomicina + 7 mL NaCl 0,9% Concentração final: 50 mg/mL[c]	12 h (25 °C) ou 48 h (2 − 8 °C)	0,5 mL daptomicina a 50 mg/mL + 0,5 mL heparina 5000 UI/mL[d] + 4 mL lactato de Ringer	Daptomicina: 5 mg/mL Heparina: 500 UI/mL	96 h (< 25 °C)
Linezolide 600 mg/300 mL[12,16,17]	Solução pronta		2,5 mL linezolide + 2,5 mL NaCl 0,9%	Linezolide: 1 mg/mL	72 h (35 °C)
Meropenem 1000 mg[18]	1000 mg meropenem + 20 mL água ppi Concentração final: 50 mg/mL		4 mL meropenem 50 mg/mL + 96 mL NaCl 0,9%	Meropenem: 2 mg/mL	24 h (< 25 °C)

Continua na página seguinte

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Continuação da Tabela II

	Reconstituição do antibiótico		Solução de bloqueio ou Lock		
Antibiótico	**Diluição**	**Estabilidade**	**Preparação**	**Concentração final**	**Estabilidade**
Teicoplanina 400 mg[3,9,17]	400 mg teicoplanina + 3,2 mL água ppi Concentração final: 400 mg/3 mL	24 h (2 − 8 °C)	0,3 mL teicoplanina 400 mg/3 mL + 19,7 mL NaCl 0,9%	Teicoplanina: 2 mg/mL	96 h
Vancomicina 500 mg[2,3,9,11,12 13,15,17,19,20,21]	500 mg vancomicina + 10 mL água ppi Concentração final: 50 mg/mL	Utilizar imediatamente	0,5 mL vancomicina 50 mg/mL + 4,0 mL NaCl 0,9% + 0,5 mL heparina 5000 UI/mL	Vancomicina: 5 mg/mL Heparina: 500 UI/mL	72 h (< 25 °C)

[a] A solução pode ficar ligeiramente turva, não perdendo eficácia.
[b] Ao 3.º dia, a solução adquire cor amarelada, não perdendo eficácia.
[c] O produto liofilizado demora cerca de 15 minutos a dissolver. O produto totalmente reconstituído apresentar-se-á límpido e pode ter pequenas bolhas ou espuma no bordo do frasco para injetáveis.
[d] Não é necessária heparina, mas alguns autores adicionam 5000 UI/mL de heparina para CVC de hemodiálise.
Abreviaturas: h, horas; NaCl, cloreto de sódio; ppi, preparação para injetáveis; UI, unidades internacionais.

3.2. Volume da solução de bloqueio (ou *priming volume*)

O volume de solução a administrar depende da dimensão do cateter, variando habitualmente entre 2 e 5 mL. Todas as vias do CVC de longa duração devem ser totalmente preenchidas, com extravasamento da menor quantidade possível de solução. O risco de complicações associado a este extravasamento é baixo, e está sobretudo relacionado com a presença de heparina. Assim, em caso de dúvida, deve privilegiar-se o preenchimento da via, ainda que signifique um possível extravasamento[22].

Devem ser seguidas as instruções do fabricante e ajustadas, quando possível, à dimensão do CVC de longa duração. Os CVC tunelizados têm esta informação inscrita em cada uma das vias. Os CVC totalmente implantados são cortados aquando da implantação. Nestes casos, deve verificar-se no relato cirúrgico o modelo e o comprimento do cateter (geralmente cerca de 18 a 20 cm quando colocado à direita e 20 a 22 cm à esquerda), confirmando posteriormente o volume no folheto que acompanha o cateter ou através de consulta online. Deve ter-se em consideração que o volume a administrar corresponde à soma do volume do reservatório com o volume da via multiplicado pelo comprimento do cateter (em cm). Por exemplo, para um cateter com um reservatório com capacidade para 0,25 mL e via com 0,008 mL/cm e comprimento final de 21 cm, deverá ser usado um banho de 0,5 mL (arredondamento de 0,42 mL = 0,25 + 0,008 × 21).

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

3.3. Duração do banho com solução de bloqueio com antibiótico

Idealmente, o CVC de longa duração sob terapêutica com solução de bloqueio não deve ser utilizado durante a utilização desta estratégia terapêutica e um novo cateter temporário (CVC ou cateter venoso periférico - CVP) deve ser colocado noutro local anatómico. Idealmente, a solução de bloqueio deve ser renovada a cada 24 h. Nos doentes em hemodiálise, pode ser renovada a cada sessão[2–7,23].

Quando a utilização do cateter é imprescindível, deve tentar-se que o CVC de longa duração esteja sob a ação da solução de antibiótico durante pelo menos 8 a 12 horas por dia, período durante o qual não é manipulado. Nestes casos, podem usar-se várias estratégias como o bloqueio alternado de vias (isto é, durante 12 horas uma das vias está sob a ação da solução de antibiótico, enquanto a outra é utilizada para administração da medicação, e vice-versa nas 12 horas seguintes) ou através do ajuste da posologia da medicação (concentrando a terapêutica administrada por CVC de longa duração em 2 a 3 vezes por dia, e fazendo a solução de bloqueio nos intervalos)[2–7].

3.4. Técnica de aplicação da solução de bloqueio com antibiótico

O acesso ao CVC de longa duração para a aplicação da solução de bloqueio com antibiótico deve ser efetuado com técnica asséptica e de acordo com as recomendações para a manutenção do CVC vigentes, como se descreve:

- Desinfetar as vias do CVC de longa duração com solução antisséptica de clorexidina a 2,0% em base alcoólica;
- Aspirar entre 4 a 5 mL de cada via do CVC de longa duração;
- Fazer um flush com 10 mL de soro fisiológico (NaCl 0,9%) em cada via do CVC de longa duração;
- Verificar o volume de preenchimento das vias do CVC de longa duração (assinalado em cada ramo, ou na embalagem – consultar 3.2);
- Instilar a solução de bloqueio com antibiótico para preencher o(s) lúmen(es) do CVC de longa duração;
- Rotular o CVC de longa duração: “NÃO USAR – “Bloqueio com antibiótico”;
- Permitir que a solução de bloqueio com antibiótico permaneça pelo período especificado pela prescrição médica (i.e., mínimo 8 a 12 h; ideal 24 h; a cada sessão, nos CVC de diálise);
- Após o término do tempo de bloqueio, aspirar a solução de bloqueio de todas as vias do CVC de longa duração (nunca injetar a solução na corrente sanguínea do doente);
- Fazer um flush com 10 mL de soro fisiológico (NaCl 0,9%) em cada via do CVC de longa duração antes de usar a via para administrar a medicação ou antes de colocar a nova solução.

4. Acompanhamento do doente

O tempo total recomendado para a terapêutica com solução de bloqueio associada à antibioterapia sistémica é de 10 a 14 dias. O uso desta técnica não modifica os critérios de transição da antibioterapia sistémica intravenosa para a antibioterapia oral[2–4].

Está sempre indicada a colheita de hemoculturas de controlo 48 a 72 horas após o início da antibioterapia (2 pares de hemoculturas, idealmente periféricas ou por circuito de hemodiálise ou, se tal não for possível, pelo CVC)[2–4].

É considerada falência da estratégia de solução de bloqueio associada à antibioterapia sistémica sempre que se verificar, durante o tratamento, qualquer uma das seguintes condições:

- Evolução clínica às 48–72 horas não favorável (nomeadamente, persistência de febre);
- Hemoculturas de controlo positivas;

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

- Diagnóstico de focalização secundária;
- CVC de longa duração não funcionante.

Nestes casos, o CVC de longa duração deve ser retirado o mais rapidamente possível (tabela I e figura 1).

Do mesmo modo, se houver recidiva da infeção (quer clínica, quer por isolamento do mesmo agente nas hemoculturas após o fim da antibioterapia), o CVC de longa duração deve ser retirado (tabela I)[2–4].

Não há evidência que comprove o benefício da colheita de hemoculturas de controlo após o término da terapêutica antibiótica, em doentes assintomáticos, com o objetivo de identificar precocemente recidivas. No entanto, alinhados com algumas das recomendações internacionais[2,25], sugerimos a colheita de hemoculturas de controlo (um par por cada via do CVC de longa duração) independentemente da presença de sintomas, após o fim da antibioterapia (uma a duas semanas). Perante a recorrência de sintomas, particularmente nos primeiros três meses após o término da antibioterapia, recomenda-se a colheita de hemoculturas periféricas e pelo CVC de longa duração (hemoculturas diferenciais)[2–4].

5. Fundamentação científica

Nos primeiros 7 a 10 dias após a colocação de um CVC, as infeções geralmente ocorrem por migração de microrganismos presentes na pele pela superfície externa do cateter (via extraluminal). Já nos CVC de longa duração, o mecanismo mais comum de infeção é intraluminal, por inoculação de microrganismos durante a manipulação das vias. Mais raramente, a fonte de infeção são infusões contaminadas ou os CVC são foco de infeção metastática em contexto de infeção da corrente sanguínea com outro ponto de partida [2–7].

O controlo de foco, através da remoção do CVC de longa duração, permite uma rápida resolução da infeção. No entanto, a remoção do CVC não é isenta de riscos (estenose e trombose venosa), o que pode culminar na perda permanente do património vascular e, em doentes já com exaustão do património venoso ou com distúrbios da hemostase ou dependentes do cateter (por exemplo, para Nutrição Parentérica Domiciliária ou hemodiálise), pode mesmo ser inexequível[24,25]. Neste contexto, sempre que a remoção do CVC se prefigure inviável ou contraindicada, e atendendo a que a antibioterapia sistémica isolada se associa a maior falência e recidiva microbiológica, preconiza-se a associação da solução de bloqueio de altas concentrações de antibiótico, com o intuito de erradicar o biofilme intraluminal.

A evidência para esta técnica advém, essencialmente, de estudos retrospetivos, observacionais e monocêntricos e com heterogeneidade metodológica[24–26]. Sobrevém, concomitantemente, uma acentuada heterogeneidade quanto às concentrações recomendadas, à tipologia de fármacos e às modalidades operacionais de administração (tempo de permanência da solução e tempo de tratamento)[24,25]. Acresce que, sendo uma estratégia de resgate, é improvável um estudo randomizado prospetivo e multicêntrico nesta área.

Globalmente, a terapêutica de bloqueio com antibiótico parece reduzir a falência quando comparada com a antibioterapia sistémica isolada. A meta-análise de O'Horo *et al*[27] demonstrou uma redução significativa da necessidade de substituição do cateter (33,0% versus 10,0%, OR: 0,20, IC 95%: 0,10–0,39) e de recidiva microbiológica (30,0% versus 20,0%, OR: 0,43, IC 95%: 0,18–1,03). Por sua vez, a revisão sistemática conduzida por Gompelman *et al*[24] documentou uma maior taxa de retenção do CVC (73,0% versus 60,0%, OR: 1,75, IC 95%: 1,21–2,53) e menor recorrência (57,0% para 33,0%; OR: 0,26, IC 95%: 0,11–0,61), enquanto Aksoy *et al*[28] reportaram uma taxa de sucesso global de 88,9%. Existem, no entanto, estudos cujos resultados não são favoráveis a esta técnica. Um estudo recente[26] revelou um risco de recidiva microbiológica aos 90 dias quatro vezes superior em comparação com a retirada do CVC (20,0% versus 7,0%, OR: 3,93, IC 95% 1,64–9,40), particularmente em infeções por *Staphylococcus*

coagulase-negativo. Importa, no entanto, notar que o referido estudo não estabelece critérios de seleção para a utilização desta técnica e decorre num contexto específico, em que a maioria dos participantes eram doentes com patologia oncológica, submetidos recentemente a transplante hematopoiético.

Ainda que alicerçadas em evidência de baixa qualidade, a maioria das orientações internacionais recomendam a utilização de soluções de bloqueio quando o CVC não é removido[2,3,4,22,25]. No entanto, a exequibilidade e o sucesso desta estratégia encontram-se estritamente condicionados pelo agente etiológico e pelas propriedades do fármaco eleito. Observam-se taxas de eficácia francamente superiores nas infeções por *Staphylococcus* coagulase-negativo e bacilos gram-negativos (taxa de cura entre 75,0% e 95,0%)[24,25,28]. Inversamente, as infeções por *Staphylococcus aureus* e *Candida spp.* cursam com taxas de mortalidade, infeção metastática e recidiva substancialmente mais elevadas, contraindicando formalmente a estratégia de preservação do cateter. Do mesmo modo, nem todos os antibióticos são adequados para a constituição de soluções de bloqueio: fatores como a solubilidade, estabilidade à temperatura ambiente, compatibilidade com heparina, material dos cateteres e atividade antibiofilme determinam quais os antibióticos recomendados. No presente protocolo, a heparina utilizada nas soluções de bloqueio corresponde à formulação comercializada em Portugal, com concentração de 5000 UI/mL. Esta especificação visa assegurar a reprodutibilidade dos procedimentos descritos e a correta interpretação dos volumes e concentrações utilizados, permitindo a adequada aplicação clínica do protocolo.

Quanto à segurança da técnica, subsiste a possibilidade teórica de ocorrência de fenómenos de toxicidade sistémica secundários à passagem iatrogénica do fármaco do lúmen do CVC para a circulação sistémica, que não se traduz, segundo a evidência, em toxicidade clinicamente significativa[22]. Por outro lado, a instilação repetida de soluções antimicrobianas em contacto com o biofilme poderia facilitar a emergência de resistências. Conquanto algumas revisões sistemáticas em contexto profilático depreciem este impacto, outros estudos validam estas preocupações: numa coorte retrospetiva de 1410 doentes que usaram solução de bloqueio com gentamicina profilática, houve 24 episódios subsequentes de infeção da corrente sanguínea por bactérias resistentes à gentamicina[22]; Blanco-Di Matteo *et al*[29] documentaram in vivo um aumento sustentado da concentração inibitória mínima da teicoplanina em *Staphylococcus* coagulase-negativo submetidos a sucessivas soluções de bloqueio com este fármaco, mas não com outros. Estes factos evidenciam a necessidade de monitorização durante o tratamento e durante os primeiros meses (a maioria das recidivas ocorre nos primeiros três meses) após utilização desta técnica.

Em conclusão, a terapêutica de bloqueio com antibiótico constitui um adjuvante valioso para a preservação do CVC de longa duração em casos selecionados, mas a sua utilização deve ser individualizada com base na gravidade da infeção, no agente patogénico e em fatores específicos do doente, o que exige uma monitorização apertada da falência e recidiva.

6. Implementação

Para garantir a correção da prescrição e diluição, sugerimos a criação de protocolos de prescrição automática para as soluções de bloqueio.

A implementação deste protocolo deve ser monitorizada, nomeadamente através dos seguintes indicadores:

- % doentes com bacteriémia associada a CVC de longa duração em que, cumprindo critérios, se opta por esta técnica;
- % doentes que colhem hemoculturas de controlo às 48–72 h de terapêutica eficaz;
- % doentes com falência desta técnica (necessidade de remoção de CVC de longa duração durante o tratamento);

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

- % doentes com recidiva de infeção/bacteriémia (isolamento do mesmo agente em hemocultura nos 90 dias após terminar terapêutica sistémica);
- reações adversas relacionadas com a solução de bloqueio.

Contributo dos autores

Luísa Graça: Conceção do estudo; Redação do artigo; Revisão e Supervisão.

Betânia Faria: Conceção do estudo; Redação do artigo.

Diana Gaspar, Susana Ribeiro, Sandra Teixeira, Marcelo Costa, Catarina Silva, Charlene Viana, Joana Laranjinha: Redação do artigo.

Joana Alves, Ana Cláudia Carvalho: Revisão.

Financiamento / Patrocínios

Sem patrocínios ou financiamentos declarados.

Declaração de ética

Por se tratar de um protocolo institucional baseado em revisão da literatura, sem inclusão de participantes nem utilização de dados individuais, não foi necessária aprovação por comissão de ética.

Conflito de interesses

Os autores não declaram nenhum conflito de interesses.

Referências bibliográficas

1. Abdulelah M, Haider O, Abdulelah H, Jamouss KT, Higgins TL. Venous access devices. *Med Int (Lond).* 2025;5(4):42. https://doi.org/10.3892/mi.2025.241
2. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;49(1):1–45. https://doi.org/10.1086/599376
3. Chaves F, Garnacho-Montero J, et al. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: clinical guidelines of SEIMC and SEMICYUC. *Med Intensiva (Engl Ed).* 2018;42(1):5–36. https://doi.org/10.1016/j.medin.2017.09.012
4. Lok CE, Huber TS, Lee T, Shenoy S, Yevzlin AS, Abreo K, et al. KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 update. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(4 Suppl 2):S1–S164. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.12.001
5. Bander S, Yuo T. Central venous catheters for acute and chronic hemodialysis access and their management. *UpToDate.* https://www.uptodate.com/contents/central-venous-catheters-for-acute-and-chronic-hemodialysis-access-and-their-management
6. Allon M, Sexton D. Tunneled hemodialysis catheter-related bloodstream infection (CRBSI): management and prevention. *UpToDate.* https://www.uptodate.com/contents/tunneled-hemodialysis-catheter-related-bloodstream-infection-crbsi-management-and-prevention
7. Rupp ME, Karnatak R. Intravascular catheter–related bloodstream infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2018;32(4):765–787. https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.06.002
8. Bookstaver PB, Rokas KE, Norris LB, Edwards JM, Sherertz RJ. Stability and compatibility of antimicrobial lock solutions. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(24):2185–2198. https://doi.org/10.2146/ajhp120119
9. Infarmed. Base de dados do medicamento (INFOMED). https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml
10. Justo JA, Bookstaver PB. Antibiotic lock therapy: review of technique and logistical challenges. *Infect Drug Resist.* 2014;7:343–363. https://doi.org/10.2147/IDR.S51388
11. University Hospital. Antibiotic lock and ethanol lock therapy protocol. 2015.
12. Lee JY, Ko KS, Peck KR, Oh WS, Song JH. In vitro evaluation of the antibiotic lock technique for catheter-related infections caused by staphylococci. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(6):1110–1115. https://doi.org/10.1093/jac/dkl098
13. Allon M. Treatment guidelines for dialysis catheter-related bacteremia: an update. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(1):13–17. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.04.006
14. Stanford Hospital and Clinics. Antibiotic lock therapy guideline. https://studylib.net/doc/8866869/antibiotic-lock-therapy-guidelin
15. Vassallo M, Dunais B, Roger PM. Antimicrobial lock therapy in central-line associated bloodstream infections: a systematic review. *Infection.* 2015;43(4):389–398. https://doi.org/10.1007/s15010-015-0738-1

16. Luther MK, Mermel LA, LaPlante KL. Comparison of linezolid and vancomycin lock solutions with and without heparin against biofilm-producing bacteria. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74(9):e193–e201. https://doi.org/10.2146/ajhp150804

17. Children's Health Queensland Hospital and Health Service. Antibiotic lock therapy for catheter-related bloodstream infections. https://www.childrens.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0037/176896/gdl-01069.pdf

18. Piersigilli F, Auriti C, Dotta A, Goffredo BM, Cairoli S, Savarese I, et al. Use of meropenem and other antimicrobial lock therapy in neonatal catheter-related bloodstream infections: a retrospective study. *Children (Basel)*. 2022;9(5):614. https://doi.org/10.3390/children9050614

19. Segarra-Newnham M, Martin-Cooper EM. Antibiotic lock technique: a review of the literature. *Ann Pharmacother*. 2005;39(2):311–318. https://doi.org/10.1345/aph.1e316

20. McNeil J. Lock therapy for treatment and prevention of intravascular non-hemodialysis catheter-related infection. *UpToDate*. https://www.uptodate.com/contents/lock-therapy-for-treatment-and-prevention-of-intravascular-non-hemodialysis-catheter-related-infection

21. Michigan Medicine. Antimicrobial lock therapy. https://antimicrobialstewardship.med.umich.edu/guidelines/adult/Antimicrobial-lock

22. Kufel WD, Kufel JE. Use of local treatment in managing infections: focus on antimicrobial locks, beads, and cement. *Am J Health Syst Pharm*. 2025;82(4):211–222. https://doi.org/10.1093/ajhp/zxae264

23. Krishnasami Z, Carlton D, Bimbo L, Taylor ME, Balkovetz DF, Barker J, et al. Management of hemodialysis catheter-related bacteremia with adjunctive antibiotic lock solution. *Kidney Int*. 2002;61(3):1136–1142. https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00201.x

24. Gompelman M, et al. Comparing success rates in central venous catheter salvage for catheter-related bloodstream infections in adult patients on home parenteral nutrition: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2021;114(3):1173–1188. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab164

25. Sous les Verrous Study Group. Antibiotic lock therapy for the conservative treatment of long-term intravenous catheter-related infections: guidelines for clinical practice 2020. *Infect Dis Now*. 2021;51(3):236–246. https://doi.org/10.1016/j.idnow.2021.02.004

26. Ranganath N, et al. Lines on the line: evaluating the impact of antibiotic lock therapy versus catheter removal in central vascular catheter infections. *J Antimicrob Chemother*. 2025;80(7):2016–2024. https://doi.org/10.1093/jac/dkaf168

27. O'Horo JC, Silva GL, Safdar N. Anti-infective locks for treatment of central line-associated bloodstream infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol*. 2011;34(5):415–422. https://doi.org/10.1159/000331262

28. Aksoy F, et al. Antimicrobial lock therapy: a strategy for managing catheter-related bacteremia. *Antibiotics (Basel)*. 2025;14(5):461. https://doi.org/10.3390/antibiotics14050461

29. Blanco-Di Matteo A, et al. In vivo effectiveness of antimicrobial locks against catheter biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023;67(1):e01264-22. https://doi.org/10.1128/aac.01264-22

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Relato de Casos Clínicos
Relato de Casos Clínicos / Case Reports 2026 – Volume 20 – Número 2

HBsAg loss after hepatitis B reactivation in a patient with hepatitis C treated with direct-acting antivirals

Perda de AgHBs após reativação da hepatite B em doente com hepatite C tratada com antivíricos de ação direta

Cristina Valente[1], Ruben Carvalho[1]

[1] Department of Infectious Diseases, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal

Autor correspondente: Cristina Valente **Email: cristinaasvalente@gmail.com**

DOI: 10.65332/rpdi.v20.150 **Recebido: 05 mai 2026** **Aceite: 18 jul 2026** **Publicado: 11 set 2026**

ABSTRACT

Introduction: Hepatitis B virus (HBV) reactivation has been reported in patients treated with direct-acting antiviral (DAA) agents for chronic hepatitis C virus infection. It also remains controversial whether it is necessary to administer nucleos(t)ide analogues for anti-HBV therapy. The outcome of HBV reactivation is not fully understood, and HBsAg seroclearance may occur.

Case Presentation: We report a rare case of HBsAg loss following HBV reactivation, without hepatic flares, in an HBsAg-positive, anti-HCV-positive, and HCV RNA-positive patient, treated with DAA. Due to undetectable HBV DNA and low HBsAg levels before DAA initiation, no HBV treatment was initiated.

Discussion: It remains unclear whether the clinical course would have been the same had treatment for hepatitis B been initiated at the time of HBV reactivation.

Conclusion: Current data suggest treatment should be considered for all HBsAg-positive patients when they start DAA, even in those who fail to meet treatment criteria, given the risk of reactivation.

Keywords: Hepatitis B reactivation; HBsAg loss; Hepatitis C treatment; Direct-acting antiviral.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

RESUMO

Introdução: A reativação da hepatite B tem sido descrita durante ou após o tratamento da hepatite C com antivíricos de ação direta (AAD). Continua a existir alguma controvérsia sobre quem tratar com análogos dos nucleós(t)idos, no momento do tratamento com AAD. O mecanismo de reativação do vírus da hepatite B (VHB) e a interação entre estes dois vírus não estão completamente esclarecidos e, embora rara, a clearance de AgHBs pode ocorrer.

Descrição do Caso: Descreve-se um caso de uma doente AgHBs/anti-VHC e ARN VHC positivos, que sofreu reativação da hepatite B, seguida de perda de AgHBs, no decurso do tratamento de hepatite C, e que apresentava ADN VHB indetetável e valor baixo de AgHBs quantitativo prévios ao tratamento da hepatite C.

Discussão: Questiona-se se a evolução teria sido a mesma no caso de ter sido instituído tratamento para a hepatite B, no momento da reativação do VHB.

Conclusão: A literatura sugere que, mesmo sem haver critérios para tratamento da hepatite B, esta hipótese deve ser considerada, atendendo ao risco de reativação.

Palavras-Chave: Reativação da hepatite B; Perda de AgHBs; Tratamento da hepatite C; Antivíricos de ação direta.

Introduction

Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) can both cause chronic infection and lead to cirrhosis and hepatocellular carcinoma[1]. HBV/HCV coinfection may occur, but this interplay is not fully understood[2], as the intracellular interactions of the two viruses are unclear.

In HBV-monoinfected patients, functional cure, characterised by HBsAg (hepatitis B surface antigen) seroclearance, is the treatment goal of chronic HBV infection[3], but its annual incidence is <1%, regardless of antiviral nucleos(t)ide analogue (NA) therapy[4]. Spontaneous HBsAg loss occurs infrequently (about 1.0–2.0% per year) in treatment-naïve adult patients with chronic HBV-monoinfection. The loss of HBsAg is a complex immune process that involves cell-mediated immune responses, antibody production, and the formation of immune memory[5]. In some patients, the immune system is able to successfully clear HBV by recognizing and eliminating infected hepatocytes or neutralising the virus, leading to the loss of HBsAg[5].

Advances in direct-acting antiviral (DAA) regimens for chronic HCV infection (CHC) have achieved high rates of sustained virologic response (SVR)[6].

In HBV/HCV coinfected patients, HBV reactivation (HBVr) may occur during or after DAA therapy[7], typically 4-8 weeks after treatment initiation[8,9], and HBsAg loss occurs infrequently[10].

HBVr is defined as an abrupt increase in HBV replication in a patient with inactive (HBeAg-negative chronic infection) or resolved infection (HBsAg-negative, anti-HBc-positive)[11], due to natural or iatrogenic loss of HBV immune control. It may occur spontaneously, but is more frequent in patients with HIV, autoimmune disease, organ transplantation, or may be triggered by immunosuppressive therapy[8]. It is commonly defined by either the reappearance of HBV DNA (>100 IU/mL) or HBsAg (HBsAg seroreversion) in individuals with previously undetectable levels, or by at least a 10-fold increase in HBV DNA levels from baseline[12]. Clinical manifestations of

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

HBVr range from asymptomatic to symptomatic, including acute liver failure and death[11].

The European Association for the Study of the Liver[12] and the American Association for the Study of Liver Diseases/Infectious Diseases Society of America (AASLD/IDSA)[6] recommend screening patients before DAA initiation for HBsAg, anti-HBc and anti-HBs, and if either HBsAg or anti-HBc are positive, adding serum HBV DNA levels.

Both European and American guidelines state that patients fulfilling the standard criteria for HBV treatment should receive NA therapy, during HCV treatment. EASL recommends: 1) all HBsAg-positive patients with chronic HCV infection should be treated with DAA; 2) all HBsAg-positive patients with cirrhosis (even if HBV DNA is undetectable) should receive NA therapy during anti-HCV DAA to prevent HBVr; and most recent guidelines[12] also state that 3) prophylactic NA treatment to prevent HBVr during anti-HCV DAA can be given in patients not meeting the indication for treatment of chronic HBV-monoinfection (e.g. HBV DNA <2000 IU/mL, normal ALT and absence of advanced fibrosis/cirrhosis) (weak recommendation). After initiation, EASL guidelines recommend continuing NA therapy for at least 12 weeks after HCV treatment[12].

Case Presentation

We report a 40-year-old woman with HBV/HCV coinfection, with a history of intravenous drug use. Her baseline laboratory results were: HBsAg-positive, anti-HBc-positive and anti-HBe-positive, HBV DNA undetectable, qHBsAg 33 IU/mL, normal alanine aminotransferase (ALT) levels, HCV RNA 1584000 IU/mL (genotype 1a). The transient elastography (TE) revealed 3.1 kPa. A 12-week course of grazoprevir/elbasvir was selected in accordance with the guidelines in effect at the time (2019). As HBV DNA was undetectable, active HBV monitoring was initiated.

After 4 weeks of DAA treatment, the laboratory results were: normal ALT levels, HCV RNA <15 IU/mL and HBV DNA 1410 IU/mL. At this point, HBV treatment was not started.

Table I. Consecutive laboratory findings regarding HBV, HCV, and liver aminotransferases

Parameters	Baseline	Week 4	Week 8	Week 12	Week 24	Week 48	Week 56	Week 82
HCV RNA, IU/mL	1584000	<15	UND	—	UND	UND	UND	UND
HBsAg	positive	positive	positive	—	—	positive	negative	negative
qHBsAg, IU/mL	33	—	—	—	—	—	—	—
HBeAg	negative	—	—	—	—	—	—	—
anti-HBc	positive	—	—	—	—	—	—	—
anti-HBe	positive	—	—	—	—	—	—	—
anti-HBs, IU/mL	negative	—	negative	—	—	negative	1.86	—
HBV DNA, IU/mL	UND	1410	60100	—	—	UND	UND	UND
AST, U/L	20	13	15	—	12	14	12	13
ALT, U/L	21	9	16	—	8	18	7	7

Results are presented at baseline (before DAA initiation) and 4, 8, 12, 24, 48, 56, and 82 weeks after DAA initiation. Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; anti-HBc, hepatitis B core antibody; anti-HBe, antibody to hepatitis B e antigen; anti-HBs, hepatitis B surface antibody; AST, aspartate aminotransferase; DAA, direct-acting antiviral; DNA, deoxyribonucleic acid; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; qHBsAg, quantitative hepatitis B surface antigen; RNA, ribonucleic acid; UND, undetectable; —, not assessed.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

The laboratory results at week 8 showed undetectable HCV RNA but an increase of HBV DNA (60100 IU/mL), with normal liver function. At this stage, there were several unsuccessful attempts to contact the patient, and she was lost to follow-up, despite remaining DAA-compliant.

The patient returned for follow-up at week 24, and during this interval, there were no clinical manifestations reported by the patient. The laboratory results confirmed SVR for HCV and undetectable HBV DNA. At week 56, HCV RNA, HBV DNA and HBsAg were negative, with anti-HBs 1.86 IU/mL. After a two-year follow-up, the HBV/HCV status remained unchanged (Table I).

HBV reactivation occurred during DAA treatment (between weeks 4 and 8) without biochemical hepatitis, no clinical manifestations, with prior undetectable HBV DNA and very low qHBsAg. HBsAg loss occurred 56 weeks after starting DAA therapy.

Discussion

The risk of HBVr in HBsAg-positive patients ranges from 5.9% to 24.0%, while hepatitis flares are less frequent[12]. The different definitions of HBVr and the heterogeneity across studies are probably responsible for this disparity.

In HBV/HCV coinfection, virological patterns are dynamic, with one virus often suppressing the other[12]. Cross-sectional studies have shown that coinfected individuals often have high levels of HCV RNA, low or undetectable HBV DNA, and lower levels of HBsAg compared with HBV monoinfection[9]. Thus, HCV is most often the primary target of antiviral therapy. However, longitudinal studies have demonstrated that the levels of HBV DNA and HCV RNA may fluctuate with time, suggesting that competitive interactions between the two viruses are more dynamic than previously thought[9].

After hepatitis C treatment, HCV clearance can lead to HBVr, during or after DAA therapy[12].

Regarding HBV/HCV coinfection, and according to several meta-analyses, the overall risk during or after HCV treatment remains low, with reporting rates between 0.2% and 2.0%[7,13,14,15], and when HBV DNA rebound occurs, it is usually transient. One study reported HBVr in 10.0% of cases (8/79)[16], and criteria for HBVr were (1) HBV DNA was undetectable pre-DAA therapy and became detectable post-therapy, or (2) HBV DNA was detectable pre-treatment, but not quantifiable (< 20 IU/mL) and became quantifiable post-treatment. In this study when HBVr occurred, HBV DNA levels were low and transient, and not accompanied by HBsAg seroreversion or ALT elevation. They concluded that the risk of reactivation was low in CHC patients with resolved HBV during DAA therapy, and suggested testing for HBV DNA only in selected patients with ALT flares or failure of ALT normalisation during DAA treatment.

As mentioned in a meta-analysis[15], when stratified by baseline HBV DNA, the undetectable HBV DNA group showed a significantly lower risk of reactivation than the detectable HBV DNA group. Higher baseline HBsAg or HBV DNA levels increase HBVr risk[12], although HBV reactivation may occur in patients with undetectable or low levels of HBV DNA[9,10].

In a recent study, 38.0% of HBV/HCV-coinfected patients had HBV reactivation, and 10.1% experienced HBsAg seroclearance[17]. The patients with pre-treatment HBsAg <10 IU/mL had higher rates of HBsAg seroclearance and lower risk of reactivation, while patients with HBsAg levels >10 IU/mL had a 1-year HBV reactivation incidence of 42.9%[17]. This study included cirrhotic patients not receiving NA treatment, which increases the risk of reactivation. On the other hand, the majority (7/8) of coinfected patients who achieved HBsAg seroclearance had very low pre-treatment HBsAg levels (<10 IU/mL), likely indicating the natural course of HBV in these patients rather than being a direct result of DAA.

Our patient had undetectable HBV DNA, low qHBsAg and low levels of fibrosis, so NA ther-

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

apy was not started, in accordance with clinical guidelines at the time.

At week 56 after starting DAA therapy, with SVR, there was HBsAg loss, following the HBVr.

Had NA treatment been initiated in our patient, would the outcome have been the same?

No ALT flares were observed before or at the peak of HBV DNA levels, indicating that on-treatment ALT monitoring may not be enough to detect HBVr[18].

Rapid HCV clearance following DAA therapy has been shown to restore innate antiviral responses[19]. Investigations have suggested that this is the time when there is a major change in the hepatic immunological environment with a decline in interferon signalling genes and proinflammatory cytokines, which could favour enhanced HBV replication[20]. This restoration of innate immunity may impact HBsAg seroclearance and may explain the dynamic changes observed in HBV/HCV patients.

Hepatic flares can enhance immune activity and facilitate HBsAg seroclearance, but in the reported case, flares were not observed. However, the acute rise in HBV DNA levels may have played a role in the immune-mediated mechanism. Dynamic virological profiles may be observed, related to the intermittent activity of both viruses[5].

Conclusion

A careful longitudinal evaluation of HBV and HCV viraemia levels is mandatory for a proper therapeutic approach in HBV/HCV coinfected individuals.

Author Contributions

Cristina Valente and Ruben Carvalho: Conceptualisation; Methodology; Writing - Original Draft; Writing - Review & Editing.

Funding

No funding was received for this study.

Ethics Statement

This study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki.

Written informed consent was obtained from the patient for publication of clinical details.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006;45(4):529–538. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.05.013
2. Caccamo G, Saffioti F, Raimondo G. Hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20(40):14559–14567. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14559
3. Yuen MF, Wong DKH, Sablon E, Tse E, Ng IOL, Yuan HJ, et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: virological, histological, and clinical aspects. *Hepatology.* 2004;39(6):1694–1701. https://doi.org/10.1002/hep.20240
4. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol.* 2003;39(Suppl 1):S50–S58. https://doi.org/10.1016/S0168-8278(03)00139-9
5. Ferrari C. HBV and the immune response. *Liver Int.* 2015;35:121-8. https://doi.org/10.1111/liv.12749
6. Bhattacharya D, Aronsohn A, Price J, Lo Re V; AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance 2023 update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis.* 2023;77(9):1335–1342. https://doi.org/10.1093/cid/ciad319
7. Mücke MM, Backus LI, Mücke VT, Coppola N, Preda CM, Yeh ML, et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(3):172–180. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30002-5
8. Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, Ajao A, Jones SC, Meyer T, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C virus: a review of cases reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Ann Intern Med.* 2017;166(11):792–798. https://doi.org/10.7326/M17-0377

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

9. Perrillo RP. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral treatment of chronic hepatitis C: a hidden danger of an otherwise major success story. *Hepatology*. 2017;66(1):4–6. https://doi.org/10.1002/hep.29185

10. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560–1599. https://doi.org/10.1002/hep.29800

11. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49(Suppl 5):S156–S165. https://doi.org/10.1002/hep.22945

12. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2025;83(2):502–583. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.03.018

13. Chen G, Wang C, Chen J, Ji D, Wang Y, Wu V, et al. Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfected patients treated with antiviral agents: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66(1):13–26. https://doi.org/10.1002/hep.29109

14. Jaroszewicz J, Pawłowska M, Simon K, Zarębska-Michaluk D, Lorenc B, Klapaczyński J, et al. Low risk of HBV reactivation in a large European cohort of HCV/HBV coinfected patients treated with DAA. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020;18(10):1045–1054. https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1782189

15. Oh JH, Park DA, Ko MJ, Yoo JJ, Yim SY, Ahn JH, et al. Direct-acting antivirals and the risk of hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. *J Pers Med*. 2022;12(12):1957. https://doi.org/10.3390/jpm12121957

16. Majeed NA, Alawad AS, Liem KS, Takyar V, Alter H, Feld JJ, et al. Low rate of hepatitis B reactivation among patients with chronic hepatitis C during direct-acting antiviral therapy. *Dig Dis Sci*. 2023;68(8):3193–3198. https://doi.org/10.1007/s10620-023-07916-2

17. Yeh ML, Huang CF, Huang CI, Holmes JA, Hsieh MH, Tsai YS, et al. Hepatitis B-related outcomes following direct-acting antiviral therapy in Taiwanese patients with chronic HBV/HCV co-infection. *J Hepatol*. 2020;73(1):62–71. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.01.027

18. Azeem HA, Alkabeer AM, Mohammed AS, Hussein A. Study of hepatitis B virus infection and reactivation among patients with chronic hepatitis C infection treated with direct antiviral agents. *Egypt Liver J*. 2021;11:88. https://doi.org/10.1186/s43066-021-00121-8

19. Serti E, Park H, Keane M, O'Keefe AC, Rivera E, Liang TJ, et al. Rapid decrease in hepatitis C viremia by direct-acting antiviral therapy improves the natural killer cell response to IFNα. *Gut*. 2017;66(4):724–735. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310033

20. Meissner EG, Wu D, Osinusi A, Bon D, Virtaneva K, Sturdevant D, et al. Endogenous intrahepatic IFNs and association with IFN-free HCV treatment outcome. *J Clin Invest*. 2014;124(8):3352–3363. https://doi.org/10.1172/JCI75938

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Relato de Casos Clínicos
Relato de Casos Clínicos / Case Reports 2026 – Volume 20 – Número 2

Cerebral malaria with extremely low parasitaemia: rare but real

Malária cerebral com parasitémia extremamente baixa: um caso raro, mas real

Ana Catarina Rodrigues[1], Catarina Rodrigues[1], Miguel Miguel[2], Silvia Coelho[3]

[1] Serviço de Doenças Infeciosas, Unidade Local de Saúde Amadora/Sintra, Amadora, Portugal
[2] Serviço de Patologia Clínica, Unidade Local de Saúde Amadora/Sintra, Amadora, Portugal
[3] Serviço de Medicina Intensiva, Unidade Local de Saúde Amadora/Sintra, Amadora, Portugal

Autor correspondente: Ana Catarina Rodrigues Email: aclcrodrigues@gmail.com

DOI: 10.65332/rpdi.v20.141 Recebido: 19 jan 2026 Aceite: 07 jun 2026 Publicado: 08 set 2026

ABSTRACT

Introduction: Malaria is a disease caused by the protozoan *Plasmodium* which, if left undiagnosed and untreated, may lead to severe outcomes. Cerebral malaria is a potentially fatal presentation marked by impaired consciousness due to microvascular obstruction from sequestered infected erythrocytes.

Case Presentation: We describe a case of a 49-year-old woman from Angola, who travelled to Portugal one month before hospital admission and was diagnosed with cerebral malaria despite extremely low parasitaemia (0.4%) at presentation. This finding led to the consideration of differential diagnoses at first. The degree of parasitaemia was reassessed 14 hours later, showing a dramatic increase to 19%.

Discussion: We propose that the endothelial binding of infected red blood cells leads to sequestration within small cerebral vessels, thereby removing parasites from the peripheral circulation and explaining the dissociation between the low-grade parasitaemia and the severity of the neurological picture.

Conclusion: Rapid diagnosis through thin and thick blood smears is essential, and repeated blood sampling is critical for accurate diagnosis and effective management. If clinical suspicion of severe malaria is high, prompt treatment should be initiated regardless of calculated parasitaemia.

Keywords: Cerebral Malaria; *Plasmodium falciparum*; Sequestration.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

RESUMO

Introdução: A malária é uma doença causada pelo protozoário do género *Plasmodium*, que pode causar doença grave quando diagnosticada tardiamente. A malária cerebral é uma apresentação potencialmente fatal caracterizada pela obstrução microvascular decorrente do sequestro de eritrócitos parasitados.

Descrição do Caso: Apresenta-se o caso de uma mulher de 49 anos, natural de Angola, que viajou para Portugal no mês anterior à admissão hospitalar e foi diagnosticada com malária cerebral, apesar de apresentar um valor de parasitémia muito baixo (0,4%), o que suscitou inicialmente a consideração de diagnósticos diferenciais. Foi repetida a medição de parasitémia 14 horas depois, com uma elevação súbita para 19,0%.

Discussão: Acreditamos que a ligação endotelial dos eritrócitos parasitados tenha desencadeado o sequestro nos capilares sanguíneos cerebrais, removendo os parasitas da circulação periférica, justificando a dissociação entre a baixa parasitémia e a gravidade dos sintomas neurológicos.

Conclusão: A realização de esfregaço de gota fina e espessa é essencial para o diagnóstico de malária, sendo muitas vezes necessária a repetição em diferentes amostras colhidas ao longo do tempo. Sempre que houver suspeita clínica de malária grave, deverá ser iniciado tratamento atempado, independentemente do valor de parasitémia.

Palavras-Chave: Malária cerebral; *Plasmodium falciparum*; Sequestro.

Introduction

Malaria is an arthropod-borne infectious disease caused by protozoan parasites of the genus *Plasmodium*, primarily transmitted through the bite of *Anopheles* mosquitoes. There are five *Plasmodium* parasite species that cause malaria in humans (*P. falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae* and *P. knowlesi*). *P. falciparum* is the deadliest malaria parasite and the most prevalent in the African continent[1].

A diagnosis of malaria should be considered in any traveller coming from an endemic malaria area, even with non-specific symptoms. The gold standard for malaria diagnosis is still thin and thick blood smears. To prevent severe complications of *Plasmodium* infection, timely and accurate diagnosis is crucial. Both clinicians and laboratory professionals play a vital role in this process, with the laboratory being essential for the prompt detection of the parasite in the blood, species identification and, if indicated, parasitaemia calculation, enabling effective and targeted treatment[2].

Cerebral malaria is a form of severe malaria and is defined by the World Health Organization (WHO) as a clinical syndrome characterised by coma or impaired consciousness in a patient with *Plasmodium falciparum* malaria, in the absence of other causes of encephalopathy, such as hypoglycaemia, seizures, sepsis, or stroke[3]. The patient with cerebral malaria typically shows other severity criteria such as high parasitaemia, jaundice, and renal failure. Nonetheless, severe malaria with organ dysfunction can occur even in cases of low parasitaemia and, if left untreated, has a high mortality rate, nearly 30% in adults[1].

The pathogenesis of coma in severe malaria due to *Plasmodium falciparum* remains poorly understood. Endothelial binding of infected red blood cells (RBCs) leading to their sequestration within small vessels and partial obstruction of the brain microvasculature represents one mechanism that could contribute to coma in cerebral malaria. Mechanisms of microvascular disease include formation of sticky knobs on the cell sur-

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

face and rosetting (e.g., adherence of infected RBCs to uninfected cells, forming rosettes that clog microcirculation)[4,5].

In patients with *Plasmodium falciparum* malaria, several parasites are sequestered in tissue capillaries as part of the asexual life cycle and may not always be present in the peripheral blood. Thus, a *P. falciparum* infection might be missed unless blood samples are repeated at least daily, or as often as the clinical picture dictates [2].

Case Presentation

In January 2024, a 49-year-old female was admitted with a three-day history of altered behaviour, mutism, fever, abdominal pain, and vomiting. The woman was originally from Angola, living in Portugal since the previous month.

Upon hospital admission, she was prostrated, unresponsive to commands, and reacted only to painful stimuli (Glasgow Coma Score of 10 points). Laboratory tests showed microcytic and hypochromic anaemia (haemoglobin 10 g/dL), elevated inflammatory markers (white blood cell count 13.6 × 10^9/L with 80.0% neutrophils, C-reactive protein 230 mg/L), total bilirubin of 11.0 mg/dL, direct bilirubin 7.5 mg/dL; acute kidney injury, stage 1 with serum creatinine 1.3 mg/dL and serum urea 76.2 mg/dL; arterial blood gas analysis showed uncompensated respiratory alkalosis and hyperlacticaemia. The brain and abdominal CT scan showed no abnormalities.

Considering her epidemiological history and the results of the blood tests, a rapid immunochromatographic malaria diagnostic test (BinaxNOW® MALARIA) was performed and was positive for both HRP2 (histidine-rich protein 2, antigen specific to *Plasmodium falciparum*) and pan-malarial antigen. An oral artemisinin-based regimen was initiated, and thin blood smears were prepared and stained with Giemsa to identify the *Plasmodium* species and assess parasitaemia, revealing the presence of *P. falciparum* in 4/1000 RBCs (0.4%).

The patient was admitted to the intensive care unit with suspected severe malaria with cerebral involvement. The patient's consciousness deteriorated, requiring orotracheal intubation and invasive mechanical ventilation for airway protection.

Considering the presence of severity criteria and after consulting with an Infectious Diseases Specialist, the treatment was changed to artesunate (2.4 mg/kg) within 6 hours of hospital admission. Concurrently, empirical antibiotic therapy with amoxicillin/clavulanate was initiated for suspected aspiration pneumonia. An EEG was performed and showed no paroxysmal activity, suggesting metabolic encephalopathy.

A second thin blood smear evaluation was performed 14 hours after, showing *P. falciparum* trophozoites (Figure 1a) and hemozoin clumps inside the leucocytes (Figure 1b), with a parasitaemia of 190/1000 RBC (19%). Evolution of parasitaemia levels is shown in Figure 2.

The patient completed four administrations of artesunate (2.4 mg/kg/dose at hour 0, 12, 24, and 48), followed by a course of artemether/lumefantrine once oral treatment was tolerated. She was given amoxicillin/clavulanic acid for seven days. Afterwards, clinical improvement was seen, allowing the patient to be extubated and transferred to the Infectious Diseases ward.

Worsening anaemia persisted despite several transfusions (Day 1: Hb 10.0 g/dL, LDH 808 U/L, haptoglobin <10 mg/dL; Day 5: Hb 6.2 g/dL; Day 18: Hb 6.1 g/dL, LDH 1133 U/L, haptoglobin <10 mg/dL). Given the early and marked haemoglobin decline, haemolysis was considered more likely related to the underlying infection, with delayed artesunate-induced haemolysis remaining a possible contributing factor.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

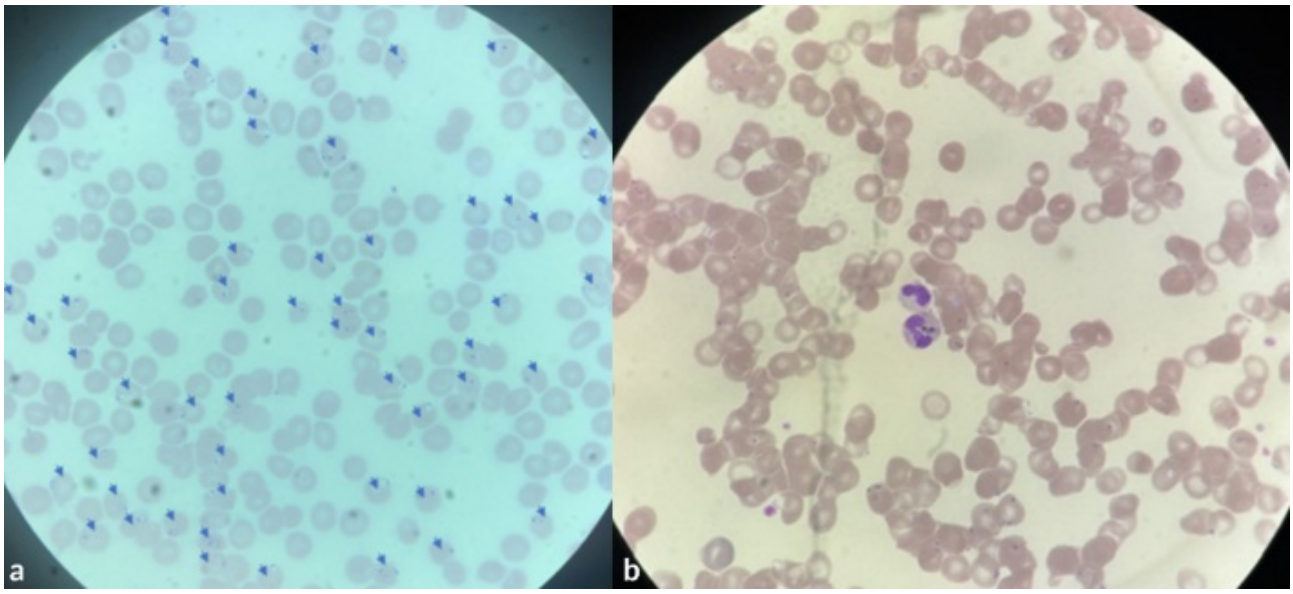


Figure 1. a) Ring-form trophozoites of *P. falciparum* (parasitaemia ∼ 19%); b) Hemozoin clumps inside neutrophils.

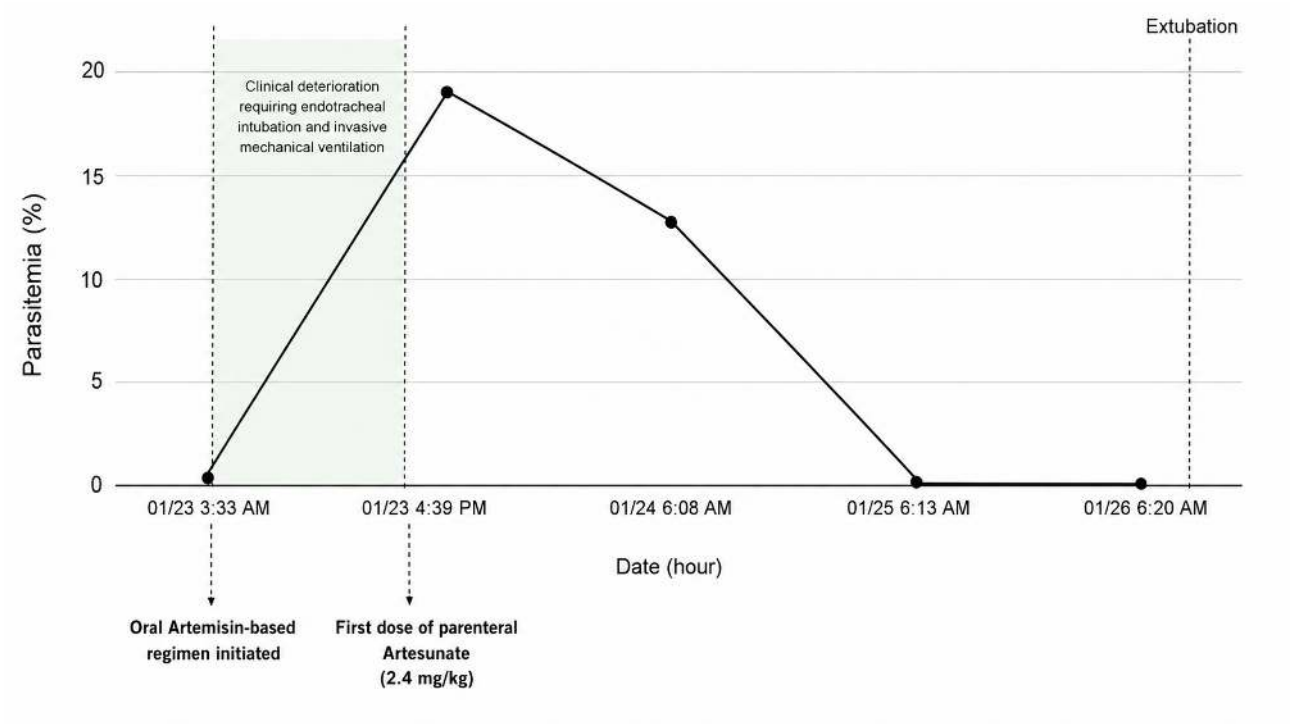


Figure 2. Evolution of parasitaemia levels over time.

After stabilising haemoglobin levels and completion of antibiotic treatment with resolution of respiratory failure, the patient was discharged on the 21st day of hospitalisation and referred to the Infectious Diseases Outpatient Clinic.

Discussion

Cerebral malaria typically affects children, pregnant women, and immunocompromised individuals[7], whereas the presented clinical case reports a patient from an endemic area where partial immunity to *P. falciparum* would typically be expected, reducing the likelihood of severe infection.

In some malaria-endemic regions, the intensity of transmission is so high that part of the population harbors the parasite without developing clinical illness. These individuals may acquire partial immunity due to repeated exposures which protect them from severe symptoms of malaria, but not from the infection itself. Hence, they may exhibit asymptomatic parasitaemia. Accordingly, the identification of malaria parasites in a symptomatic patient does not necessarily indicate that the parasites are the cause of the illness. Currently, no diagnostic test can differentiate between parasitaemia causing clinical malaria and febrile illness from another cause in a patient who also has asymptomatic parasitaemia. Given the severity of the clinical presentation and the low-grade parasitaemia in a patient with chronic exposure, alternative diagnoses were considered[1].

Even under ideal conditions, the accuracy of microscopic examination of stained blood smears depends on optimal film preparation, availability of an experienced observer, and always carries the possibility of human error. Nevertheless, light microscopy of thick and thin stained blood smears remains the gold standard method for diagnosing malaria. Thick smears can be 20–40 times more sensitive than thin smears for screening of *Plasmodium* parasites, with a detection limit usually beginning at 10–50 trophozoites/µl (corresponding to 1 to 2/1000 or 0,1 to 0,2% infected RBC)[8]. On the other hand, thin smears allow one to identify malaria species (including the diagnosis of mixed infections), quantify parasitaemia, and assess the presence of schizonts, gametocytes, and malarial pigment in neutrophils and monocytes[9–11]. Microscopy cannot reliably detect very low parasitaemia (<5 to 10 parasites/µL), including in cases where most of the parasite biomass is sequestered (e.g., in the case of placental sequestration during pregnancy)[11]. If malaria is suspected and the initial smear is negative, additional smears should be prepared and examined over the subsequent 48 to 72 hours[10]. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recommend repeating a thick and thin smear every 12 to 24 hours for a total of three sets before ruling out malaria[12,13]. The diagnostic standard procedure in the laboratory of our institution is to associate thin smears and the BinaxNOW™ Malaria test, considering its sensitivity (53.9% to 99.7%, for parasitaemia 0–100 to >5000/µL, respectively) and specificity (94.2%) for *P. falciparum*[14].

Disease progression to severe malaria may take days but can also occur within a few hours; thus the diagnosis should be established as soon as possible. To make an early diagnosis of cerebral malaria and promptly initiate treatment, clinicians should have a high index of suspicion in patients presenting with unresolved headaches, seizures, or behavioural changes, particularly if they are travellers coming from malaria-endemic areas. Although typically associated with high levels of parasitaemia[15], cerebral malaria may be present with hypoparasitaemia due to sequestration of the parasite in the central nervous system, a poor prognostic sign. Severe complications are the result of dysregulation in microcirculation as well as direct metabolic disturbances caused by the parasite's presence, which can lead to fatal outcomes. Patients like the one described, requiring mechanical ventilation and vasopressor support, have a higher mortality rate. Prompt treatment with artesunate should be started as soon as possible to improve neurocognitive outcomes, as mortality from cerebral malaria is high, reaching 30,0%[7].

Conclusion

This case highlights the need for decisively initiating treatment in patients with suspected severe malaria regardless of calculated parasitaemia, as well as the need for understanding laboratory test results as supportive of clinical decisions, while fully conscious of the specificities of the methods and possible pitfalls.

Author Contributions

Ana Catarina Rodrigues: Conceptualisation; Methodology; Investigation; Formal Analysis; Data Curation;

Writing - Original Draft; Writing - Review & Editing; Supervision.

Catarina Rodrigues and Sílvia Coelho: Writing - Original Draft; Writing - Review & Editing.

Miguel Miguel: Formal Analysis; Writing - Original Draft; Writing - Review & Editing.

Funding

No funding was received for this study.

Ethics Statement

This study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki.

Written informed consent was obtained from the patient for publication of clinical details and images.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Song X, Wei W, Cheng W, Zhu H, Wang W, Dong H, et al. Cerebral malaria induced by *Plasmodium falciparum*: clinical features, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:1–14. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.939532
2. Poespoprodjo J, Douglas N, Ansong D et al. Malaria. *The Lancet.* 2023;402:2328-2345. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01249-7
3. WHO guidelines for malaria. Geneva: World Health Organization; 2025. https://doi.org/10.2471/B09514
4. White NJ, Turner GDH, Day NPJ, Dondorp AM. Lethal malaria: Marchiafava and Bignami were right. *J Infect Dis.* 2013;208(2):192–198. https://doi.org/10.1093/infdis/jit116.
5. Ndunge O, Kilian N, Salman M. Cerebral malaria and neuronal implications of *Plasmodium falciparum* infection: from mechanisms to advanced models. *Adv Sci (Weinh).* 2022;9(36):e2202944. https://doi.org/10.1002/advs.202202944.
6. Albrecht-Schgoer K, Lackner P, Schmutzhard E, Baier G. Cerebral malaria: current clinical and immunological aspects. *Front Immunol.* 2022;13:1–11. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.863568
7. Trampuz A, Jereb M, Muzlovic I, Prabhu RM. Clinical review: severe malaria. *Crit Care.* 2003;7(4):315–323. https://doi.org/10.1186/cc2183
8. Mishra SK, Newton CRJC. Diagnosis and management of the neurological complications of *falciparum* malaria. *Nat Rev Neurol.* 2009;5(4):189–198. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.23
9. Moody A. Rapid diagnostic tests for malaria parasites. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15(1):66–78. https://doi.org/10.1128/CMR.15.1.66-78.2002.
10. Rogers CL, Bain BJ, Garg M, Fernandes S, Mooney C, Chiodini PL. British Society for Haematology guidelines for the laboratory diagnosis of malaria. *Br J Haematol.* 2022;197(3):271–282. https://doi.org/10.1111/bjh.18092.
11. Bruce-Chwatt LJ. DNA probes for malaria diagnosis. *Lancet.* 1984;323(8380):795. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(84)91308-4.
12. White NJ. The treatment of malaria. *N Engl J Med.* 1996;335(11):800–806. https://doi.org/10.1056/NEJM199609123351107.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Treatment of malaria (guidelines for clinicians). 2013;1–8. https://stacks.cdc.gov/view/cdc/27961.
14. Murray CK, Gasser RA, Magill AJ, Miller RS. Update on rapid diagnostic testing for malaria. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21(1):97–110. https://doi.org/10.1128/CMR.00035-07.
15. Mseza B, Kumbowi PK, Nduwimana M, Banga D, Busha ET, Egesa WI, Odong RJ, Ndeezi G. Prevalence and factors associated with cerebral malaria among children aged 6 to 59 months with severe malaria in Western Uganda: a hospital-based cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):704. https://doi.org/10.1186/s12887-024-05178-z.

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Relato de Casos Clínicos
Relato de Casos Clínicos / Case Reports 2026 – Volume 20 – Número 2

Suspeita de falência terapêutica com ertapenem em pielonefrite por ESBL: dois casos clínicos com resposta ao meropenem

Suspected ertapenem treatment failure in ESBL pyelonephritis: two case reports with clinical response to meropenem.

Sílvia Ferreira de Oliveira[1], Glória Gonçalves[1], Bernardo Silvério[1], Tatiana Salazar[1], Joana Barros[1], Manuel Rodrigues[1].

[1] Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde do Médio Ave, Vila Nova de Famalicão, Portugal

Autor correspondente: Sílvia Ferreira de Oliveira Email: silviamfo@gmail.com

DOI: 10.65332/rpdi.v20.153 Recebido: 27 mai 2026 Aceite: 01 set 2026 Publicado: 21 set 2026

RESUMO

Introdução: Nas infeções urinárias complicadas causadas por Enterobacterales produtoras de beta-lactamases de espectro alargado (ESBL), os carbapenemos constituem frequentemente a terapêutica de eleição. Embora o ertapenem seja amplamente utilizado pela sua administração diária, existem situações clínicas em que pode ocorrer falência terapêutica, nomeadamente no doente crítico, no doente com hipoalbuminemia ou perante mecanismos de resistência bacteriana.

Descrição dos Casos: Apresentam-se dois casos de doentes idosos internados por pielonefrite complicada com bacteriémia por Enterobacterales produtoras de ESBL, inicialmente tratados com ertapenem. Ambos apresentaram persistência de febre e deterioração clínica apesar de suscetibilidade microbiológica documentada, obrigando à alteração da terapêutica para meropenem, com subsequente resolução clínica e laboratorial.

Discussão: Vários mecanismos podem explicar uma resposta clínica inadequada ao ertapenem. A sua elevada ligação proteica torna-o particularmente vulnerável a alterações farmacocinéticas em doentes com hipoalbuminemia, podendo reduzir a exposição sérica efetiva. Adicionalmente, em estirpes produtoras de ESBL, a perda de porinas (nomeadamente OmpF e OmpC) e alterações em sistemas regulatórios, como o EnvZ/OmpR, podem originar resistência ao ertapenem, mantendo suscetibilidade ao meropenem e imipenem.

Conclusão: A ausência de resposta clínica após 48–72 horas deve motivar reavaliação clínica, microbiológica e imagiológica, incluindo controlo do foco, adequação posológica e fatores farmacocinéticos/farmacodinâmicos, podendo a alteração do carbapenem ser considerada posteriormente em situações selecionadas.

Palavras-chave: Beta-lactamases; Ertapenem; Meropenem; Pielonefrite; Bacteriémia.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

ABSTRACT

Introduction: In complicated urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacterales (ESBL), carbapenems are often the treatment of choice. Although ertapenem is widely used due to its once-daily administration, there are clinical situations in which therapeutic failure may occur, particularly in critically ill patients, in those with hypoalbuminemia, or in the presence of bacterial resistance mechanisms.

Case Presentation: We present two cases of elderly patients hospitalized with complicated pyelonephritis and bacteraemia caused by ESBL-producing Enterobacterales, initially treated with ertapenem. Both patients showed persistent fever and clinical deterioration despite documented microbiological susceptibility, prompting a switch to meropenem, with subsequent clinical and laboratory resolution.

Discussion: Several mechanisms may account for an inadequate clinical response to ertapenem. Its high degree of protein binding makes it particularly susceptible to pharmacokinetic alterations in patients with hypoalbuminaemia, potentially reducing effective serum exposure. Additionally, in ESBL-producing strains, the loss of porins, particularly OmpF and OmpC, and alterations in regulatory systems such as EnvZ/OmpR can lead to resistance to ertapenem while maintaining susceptibility to meropenem and imipenem.

Conclusion: The absence of a clinical response after 48–72 hours should prompt clinical, microbiological, and imaging reassessment, including source control, dosing adequacy, and pharmacokinetic/pharmacodynamic factors. A switch to another carbapenem may subsequently be considered in selected cases.

Keywords: Beta-lactamase; Ertapenem; Meropenem; Pyelonephritis; Bacteraemia.

Introdução

As infeções do trato urinário complicadas representam uma causa frequente de internamento, particularmente em doentes idosos, com diabetes *mellitus*, doença renal crónica, litíase urinária ou alterações estruturais do aparelho urinário. A presença de bacteriémia por Enterobacterales produtoras de beta-lactamases de espectro alargado (ESBL) associa-se a maior gravidade clínica e internamento prolongado[1].

Segundo as orientações da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) de 2024, os carbapenemos continuam a ser a terapêutica preferencial em pielonefrites por Enterobacterales produtoras de ESBL quando existe resistência ou contraindicação ao uso de sulfametoxazol + trimetoprim ou fluoroquinolonas[1].

Em doentes críticos, particularmente na presença de hipoalbuminemia, o meropenem ou imipenem-cilastatina são preferidos em relação ao ertapenem. O ertapenem apresenta elevada ligação às proteínas plasmáticas (aproximadamente 95,0%), conferindo-lhe uma semivida prolongada, o que permite a administração diária em condições fisiológicas normais. Contudo, em situações de hipoalbuminemia, o aumento da fração livre promove maior depuração renal e redução significativa da semivida sérica, podendo comprometer a eficácia clínica de um regime de administração uma vez por dia[1].

Para além das limitações farmacocinéticas, mecanismos bacterianos como perda de porinas (nomeadamente OmpF e OmpC) e alterações em sistemas regulatórios, como o EnvZ/OmpR, podem originar resistência ao ertapenem mantendo

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

suscetibilidade ao meropenem e imipenem. Esta resistência seletiva ocorre porque o meropenem possui maior potência intrínseca e capacidade de penetração através da membrana externa bacteriana, mesmo em isolados com expressão reduzida de porinas[2–3].

A evidência clínica comparando diretamente ertapenem e meropenem em infeções por ESBL permanece limitada e com resultados contraditórios. Enquanto alguns estudos observacionais não demonstraram diferenças estatisticamente significativas na mortalidade aos 30 dias entre os dois carbapenemos, outros identificaram maior necessidade de escalada terapêutica para ertapenem em doentes críticos[4–6].

Apresentamos dois casos clínicos de infeções urinárias complicadas por Enterobacterales produtoras de ESBL em que ocorreu possível falência clínica com ertapenem e se assumiu necessidade de alteração para meropenem, com subsequente resolução clínica. As principais características clínicas, microbiológicas e evolutivas dos dois casos encontram-se resumidas na tabela I.

Descrição dos casos

Caso clínico 1

Doente do sexo masculino, 86 anos, autónomo nas atividades de vida diária e cognitivamente preservado, com antecedentes de hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes *mellitus* tipo 2 insulinotratada, doença renal crónica (DRC) estadio 3b (creatinina basal 1,7 mg/dL, taxa de filtração glomerular estimada 32 mL/min/1,73 m^2) e litíase renal.

Recorreu ao serviço de urgência por dor no flanco direito com irradiação suprapúbica, febre (38 °C) e diminuição da diurese com 48 horas de evolução. À admissão encontrava-se hemodinamicamente estável (tensão arterial 135/75 mmHg, frequência cardíaca 92 bpm), com dor abdominal no quadrante inferior direito e sinal de Murphy renal direito positivo.

Analiticamente, apresentava leucocitose (20.180/μL com 85,0% de neutrófilos), proteína C reativa (PCR) 25,1 mg/dL com agravamento subsequente para 32,4 mg/dL e lesão renal aguda em doença renal crónica (creatinina na admissão de 3,2 mg/dL, ureia 98 mg/dL). A análise sumária de urina mostrava proteinúria (3+), leucocitúria (>100 leucócitos/campo) e eritrocitúria marcadas. Não foi documentado o valor de albumina sérica à admissão. Foi colhida urocultura.

A tomografia computadorizada (TC) toracoabdominopélvica revelou litíase renal direita (12 mm) sem obstrução, ausência de hidronefrose e discreta densificação da gordura pararrenal direita, compatível com pielonefrite não obstrutiva. Foi assumido o diagnóstico de pielonefrite direita. Colheram-se hemoculturas e iniciou-se antibioterapia empírica com ceftriaxona 1 g/dia. Dos estudos microbiológicos em curso, foi posteriormente identificada uma *Klebsiella pneumoniae* produtora de ESBL em ambas as amostras, sensível à gentamicina, amicacina e carbapenemos (ertapenem, meropenem e imipenem). Foi iniciada terapêutica dirigida com ertapenem 500 mg/dia e o doente foi admitido em Unidade de Hospitalização Domiciliária após 48 horas de apirexia.

Durante o internamento domiciliário (dias 4–7 de antibioterapia), manteve lombalgia persistente, dor abdominal direita e recorrência de picos febris (temperatura máxima 38,5 °C). Realizou ecografia abdominal que revelou nefropatia crónica bilateral e microcálculos renais, sem sinais ecográficos claros de pielonefrite aguda. Repetiu hemoculturas que foram negativas. Verificou-se agravamento progressivo das queixas álgicas, febre persistente (temperatura >38 °C em 4 dos 5 dias) e instalação de síndrome confusional aguda (dia 8). Analiticamente, mantinha leucocitose (18.200/μL) e PCR elevada (28,3 mg/dL). Apresentava, nesse momento, creatinina de 2,9 mg/dL. Nova investigação com painel vírico respiratório (negativo), punção lombar (líquido cefalorraquidiano sem alterações), ecocardiograma transtorácico (sem vegetações) e TC toracoabdominopélvica e da coluna (sem novos focos infeciosos).

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Foi reinternado em dia 7 de ertapenem em regime hospitalar e iniciada terapêutica com meropenem 1 g de 12/12 horas. Observou-se resolução da febre às 24 horas, melhoria clínica progressiva com resolução da síndrome confusional e normalização progressiva dos parâmetros inflamatórios. Completou 7 dias de meropenem com recuperação clínica completa e melhoria da função renal (creatinina 1,9 mg/dL à alta).

Caso clínico 2

Doente do sexo masculino, 84 anos, parcialmente dependente nas atividades de vida diária, com défice cognitivo ligeiro, diabetes mellitus tipo 1 insulinotratada com retinopatia diabética, hipertensão arterial, dislipidemia, excesso de peso (índice de massa corporal 28 kg/m^2) e história de infeções do trato urinário (ITUs) de repetição (três episódios no último ano) por *Escherichia coli* produtora de ESBL. Tinha realizado recentemente um ciclo de ciprofloxacina 500 mg de 12/12 horas durante 5 dias por infeção urinária por *Escherichia coli* produtora de ESBL (sensível a ciprofloxacina, amicacina, fosfomicina e carbapenemos). Após completar 5 dias de antibioterapia, manteve febre (temperatura máxima 38,7 °C), prostração marcada e desorientação progressiva, motivando nova observação hospitalar.

À admissão apresentava-se lentificado, febril (38,1 °C), com resposta verbal escassa, hemodinamicamente estável (tensão arterial 128/68 mmHg, frequência cardíaca 98 bpm) e dor abdominal difusa à palpação profunda. Analiticamente, apresentava leucocitose de 26.360/μL com neutrofilia (88,0%), hemoglobina de 10 g/dL, PCR de 15,3 mg/dL, lesão renal aguda (creatinina de 3,0 mg/dL, ureia de 162 mg/dL, clearance de creatinina estimado em 18 mL/min) e hipercaliemia (K^+ 5,9 mEq/L). Albumina sérica à admissão de 2,3 g/dL.

A ecografia renal revelou sinais compatíveis com pielonefrite direita, com aumento das dimensões renais (rim direito 13,2 cm), perda da diferenciação corticomedular, aumento da ecogenicidade do parênquima e pequenas áreas hipoecogénicas mal definidas (5–8 mm), sem evidência de abcesso organizado. Observava-se ainda dilatação piélica ligeira (diâmetro ântero-posterior 18 mm) com espessamento parietal.

Iniciou meropenem 1 g de 12/12 horas (ajustado à função renal com *clearance* de 10–25 mL/min) e foram colhidas hemoculturas e urocultura. A urocultura e as hemoculturas identificaram *Escherichia coli* produtora de ESBL sensível a amicacina, ciprofloxacina, fosfomicina, ertapenem, imipenem, meropenem e piperacilina/tazobactam. Perante estabilidade clínica após 72 horas (apirexia, melhoria do estado de consciência, descida da PCR para 8,4 mg/dL) e possibilidade de continuidade do tratamento em hospitalização domiciliária, foi alterada a antibioterapia para ertapenem no dia 3 de antibioterapia.

Manteve febre persistente, apesar de manter melhoria de parâmetros inflamatórios de forma lenta. Reavaliação imagiológica com ecografia abdominal e prostática não mostrou complicações locais, abcessos ou infeção prostática.

Após 72 horas sob ertapenem, além da febre, manteve ainda prostração e após episódio de aspiração com agravamento clínico, foi reiniciada terapêutica com meropenem 1 g de 12/12 horas em infusão prolongada (3 horas). Observou-se apirexia sustentada nas primeiras 48 horas, melhoria clínica progressiva com recuperação do estado de consciência e redução consistente dos marcadores inflamatórios. Nova avaliação imagiológica mostrou resolução da ureterohidronefrose direita e regressão das alterações inflamatórias peripiélicas.

Completou 10 dias de meropenem, com resolução clínica e melhoria da função renal (creatinina 1,8 mg/dL à alta).

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Tabela I. Características clínicas, microbiológicas e evolutivas referentes aos dois casos clínicos

	Caso 1	**Caso 2**
Idade	86 anos	84 anos
Sexo	Masculino	Masculino
Comorbilidades	HTA, dislipidemia, DM2, DRC estadio 3b, litíase renal	DM1, HTA, dislipidemia, excesso de peso, ITUs recorrentes
Microorganismo	*Klebsiella pneumoniae* produtora de ESBL	*Escherichia coli* produtora de ESBL
Bacteriémia	Sim	Sim
Albumina sérica	Não documentada	2,3 g/dL
Tempo sob ertapenem	7 dias	3 dias
Critérios a favor da suspeita de falência	Recorrência da febre Persistência da resposta inflamatória Agravamento clínico Exclusão de outros focos infeciosos	Persistência da febre Prostração persistente Resposta inflamatória lenta Ausência de complicações imagiológicas
Critérios contra a suspeita de falência	Nenhum identificado	Aspiração como potencial fator confundidor
Evolução	Apirexia às 24 h Recuperação clínica e laboratorial	Apirexia em 48 h Recuperação clínica e laboratorial

Abreviaturas: DM1, *Diabetes mellitus* tipo 1; DM2, *Diabetes mellitus* tipo 2; DRC, doença renal crónica; ESBL, beta-lactamases de espectro alargado; HTA, hipertensão arterial; ITUs, infeções do trato urinário.

Discussão

Os dois casos apresentados retratam a suspeita de falência terapêutica com ertapenem em infeções urinárias complicadas por Enterobacterales produtoras de ESBL, com resposta favorável após alteração da terapêutica para meropenem, apesar de suscetibilidade microbiológica *in vitro* a ambos os carbapenemos.

Neste trabalho, a possível falência terapêutica com ertapenem foi considerada com base na ausência de resposta clínica após 48–72 horas de antibioterapia dirigida, traduzida pela persistência ou recorrência de febre associada à manutenção ou agravamento do estado clínico e da resposta inflamatória, após exclusão de complicações ou focos infeciosos alternativos. A resolução clínica e laboratorial após substituição por meropenem reforçou a plausibilidade desta interpretação.

Vários mecanismos podem contribuir para uma resposta clínica inadequada ao ertapenem, apesar da manutenção da atividade do meropenem e do imipenem. A elevada ligação do ertapenem às proteínas plasmáticas constitui uma característica farmacocinética que o distingue destes carbapenemos. Em doentes com hipoalbuminemia, a fração livre de ertapenem aumenta significativamente, resultando em maior depuração renal e redução acentuada da semivida sérica, comprometendo potencialmente a eficácia do regime de administração uma vez por dia[1].

Existem múltiplos fatores de risco para hipoalbuminemia: idade avançada, doença grave com síndrome inflamatória sistémica marcada, lesão renal aguda e provável desnutrição associada à fragilidade[7]. No entanto, apenas no segundo caso clínico foi documentada hipoalbuminemia, o que limita essa associação.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Adicionalmente, as alterações farmacocinéticas associadas ao envelhecimento, à doença renal crónica e ao estado crítico podem contribuir para exposições subótimas ao ertapenem[7]. A IDSA recomenda especificamente meropenem ou imipenem-cilastatina em detrimento de ertapenem em doentes críticos e/ou com hipoalbuminemia, dadas as limitações conhecidas do perfil farmacocinético/farmacodinâmico do ertapenem nestas populações[1].

Para além das limitações farmacocinéticas, mecanismos de resistência bacteriana podem explicar a discrepância entre suscetibilidade *in vitro* e resposta clínica. Enterobacterales produtoras de ESBL podem desenvolver resistência ao ertapenem através da perda de porinas (nomeadamente OmpF e OmpC), mantendo simultaneamente suscetibilidade ao meropenem e imipenem. Alterações em sistemas regulatórios, como o EnvZ/OmpR, podem contribuir para este fenómeno[2,3]. No entanto, a evidência clínica comparando diretamente ertapenem e meropenem em infeções por ESBL permanece limitada e com resultados contraditórios[4–6]. Contudo, estes estudos apresentam limitações importantes: excluíram frequentemente doentes mais graves, tiveram amostras pequenas e não estratificaram adequadamente por presença de hipoalbuminemia ou gravidade da doença[4–6].

A ausência de resposta clínica após 48–72 horas de antibioterapia dirigida, mesmo com suscetibilidade microbiológica aparente, deve motivar reavaliação clínica, microbiológica e imagiológica, incluindo controlo do foco, adequação posológica e fatores farmacocinéticos/farmacodinâmicos, podendo a alteração do carbapenem ser considerada posteriormente em situações selecionadas, sobretudo em doentes com fatores de risco para exposições subótimas ao ertapenem, como hipoalbuminemia ou doença crítica. A idade avançada e a fragilidade constituem características clínicas adicionais a ponderar, mas não devem, isoladamente, ser equiparadas a estes fatores para justificar a preferência por outro carbapenem[1,7].

Estes casos sublinham também a limitação dos testes de suscetibilidade convencionais em prever a resposta clínica em populações específicas. A decisão terapêutica deve integrar não apenas a suscetibilidade microbiológica, mas também características farmacocinéticas do antibiótico, gravidade clínica, fatores do hospedeiro e, idealmente, monitorização terapêutica quando disponível e em casos selecionados[8,9]. A documentação da albumina sérica poderá ter um papel importante em doentes com infeções graves por ESBL tratados com ertapenem.

Os casos clínicos apresentados têm algumas limitações. Não foi realizado o estudo molecular dos mecanismos de resistência, não permitindo a confirmação dos determinantes genéticos envolvidos. Adicionalmente, o reduzido número de casos e a ausência de documentação dos níveis séricos de albumina num dos doentes limitam a interpretação dos achados. Por fim, não foi possível excluir completamente a influência de outros fatores clínicos que possam ter contribuído para a evolução desfavorável, nomeadamente o episódio de aspiração no segundo caso.

Conclusão

Os casos apresentados ilustram uma possível falência terapêutica com ertapenem em infeções urinárias complicadas por Enterobacterales produtoras de ESBL, com resposta favorável após alteração da terapêutica para meropenem. Em doentes críticos e/ou com hipoalbuminemia, a utilização de ertapenem deve ser cuidadosamente ponderada, atendendo às suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

A ausência de resposta clínica após 48–72 horas de antibioterapia dirigida, apesar de suscetibilidade microbiológica documentada, deve motivar reavaliação clínica, microbiológica e imagiológica, incluindo controlo do foco, adequação posológica e fatores farmacocinéticos/farmacodinâmicos. A alteração para outro carbapenemo poderá ser considerada em situações selecionadas.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

São necessários estudos adicionais para caracterizar as populações com maior risco de resposta inadequada ao ertapenem e definir o papel da otimização posológica e da monitorização terapêutica de fármacos nestes doentes.

Contributo dos autores

Sílvia Ferreira de Oliveira: Conceção do estudo; Recolha de dados; Análise dos dados e Redação do artigo.

Glória Gonçalves e Bernardo Silvério: Conceção do estudo; Recolha de dados; Revisão e supervisão do artigo.

Tatiana Salazar, Joana Barros e Manuel Rodrigues: Recolha de dados; Revisão e supervisão do artigo.

Financiamento / Patrocínios

Sem patrocínios ou financiamentos declarados.

Declaração de ética

Foram respeitados os princípios éticos e deontológicos em conformidade com a Declaração de Helsínquia.

Foi obtido consentimento informado dos doentes para a publicação dos casos clínicos.

Conflito de interesses

Os autores não declaram nenhum conflito de interesses.

Referências bibliográficas

1. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis*. 2024:ciae403. https://doi.org/10.1093/cid/ciae403
2. Tängdén T, Adler M, Cars O, Sandegren L, Löwdin E. Frequent emergence of porin-deficient subpopulations with reduced carbapenem susceptibility in ESBL-producing *Escherichia coli* during exposure to ertapenem in an in vitro pharmacokinetic model. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:1319–1326. https://doi.org/10.1093/jac/dkt044
3. Su Y, Zou G, Huang X, Bi J, Meng L, Zhao W, *et al.* Molecular characterization and resistance mechanisms of ertapenem-non-susceptible carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* co-harboring ESBLs or AmpC enzymes with porin loss or efflux pump overexpression. *J Bacteriol*. 2025;207:e0014825. https://doi.org/10.1128/jb.00148-25
4. VanDorf S, Shah P, Yost CN. Ertapenem versus meropenem for the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacterales bacteremia in critically ill patients. *Ann Pharmacother*. 2024;58:690–697. https://doi.org/10.1177/10600280231205219
5. Park JJ, Jung EJ, Kim JY, Seo YB, Lee J, Jung Y. Thirty-day mortality rates in patients with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacterales* bacteremia receiving ertapenem versus other carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66:e0028722. https://doi.org/10.1128/aac.00287-22
6. Zusman O, Farbman L, Tredler Z, Daitch V, Lador A, Leibovici L, *et al.* Association between hypoalbuminemia and mortality among subjects treated with ertapenem versus other carbapenems: prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:54–58. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.08.003
7. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: pathogenesis and clinical significance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019;43:181–193. https://doi.org/10.1002/jpen.1451
8. Prescott HC, Antonelli M, Alhazzani W, Møller MH, Alshamsi F, Azevedo LCP, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2026. *Intensive Care Med*. 2026;52:863–936. https://doi.org/10.1007/s00134-026-08361-1
9. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JWC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med*. 2020;46:1127–1153. https://doi.org/10.1007/s00134-020-06050-1

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Relato de Casos Clínicos
Relato de Casos Clínicos / Case Reports 2026 – Volume 20 – Número 2

Ascaridíase numa grávida com bacteriémia por *Listeria*

Ascariasis in a pregnant patient with Listeria bacteraemia

Svetlana Zhelezovskaya[1], Rita Francisco[1], Hugo Macedo[1], Mariana Viana[1], Maria Calle Vellés[1].

[1] Serviço de Patologia Clínica, Unidade Local de Saúde do Tâmega e Sousa, Penafiel, Portugal

Autor correspondente: Svetlana Zhelezovskaya Email: 73323@ulsts.min-saude.pt

DOI: 10.65332/rpdi.v20.139 Recebido: 20 fev 2026 Aceite: 17 set 2026 Publicado: 23 set 2026

RESUMO

Descrição do caso: Relata-se o caso de uma primigesta de 23 anos, natural de São Tomé e Príncipe, internada no terceiro trimestre por bacteriemia causada por *Listeria monocytogenes*, com diagnóstico incidental de ascaridíase. A paciente apresentava anemia ferropénica e elevação das transaminases, permanecendo clinicamente estável e com bem-estar fetal preservado. Durante o internamento, teve um episódio de vómito com emissão de um verme vivo, identificado como *Ascaris lumbricoides* através de exame parasitológico. Foi tratada com albendazol e ampicilina endovenosa, apresentando boa evolução materno-fetal, culminando no parto de um recém-nascido saudável.

Discussão: A ascaridíase, comum em regiões tropicais, é transmitida por via fecal-oral e pode exacerbar a anemia e comprometer a resposta imunológica materna. A eventual relação entre a ascaridíase e uma maior suscetibilidade a infeções bacterianas invasivas, como a listeriose, não está comprovada, não tendo sido identificados na literatura casos semelhantes de coinfeção documentada na gravidez. Ambas as infeções estão associadas a complicações graves, incluindo parto prematuro, restrição de crescimento fetal e morte fetal.

Conclusão: Este caso reforça a importância da vigilância parasitológica em grávidas provenientes de áreas endémicas e evidencia a necessidade de maior atenção às doenças tropicais negligenciadas no contexto migratório em Portugal.

Palavras-Chave: *Listeria monocytogenes*; *Ascaris*; Gravidez; Bacteriémia.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

ABSTRACT

Case Presentation: We report the case of a 23-year-old primigravida, originally from São Tomé and Príncipe, who was admitted in the third trimester due to *Listeria monocytogenes* bacteraemia, with an incidental diagnosis of ascariasis. The patient presented with iron-deficiency anaemia and elevated transaminases, remaining clinically stable with preserved fetal well-being. During hospitalisation, she vomited a live worm, identified as *Ascaris lumbricoides* by parasitological examination. She was treated with albendazole and intravenous ampicillin, with a favourable maternal and fetal outcome and subsequent delivery of a healthy newborn.

Discussion: Ascariasis, common in tropical regions, is transmitted via the fecal-oral route and may exacerbate anaemia and impair maternal immune response. A potential link between ascariasis and increased susceptibility to invasive bacterial infections, such as listeriosis, has not been proven, and the literature has not identified similar documented cases of coinfection during pregnancy. Both infections are associated with serious complications, including preterm birth, fetal growth restriction, and fetal death.

Conclusion: This case highlights the importance of parasitological surveillance in pregnant women from endemic areas and underscores the need for greater attention to neglected tropical diseases in the context of migration in Portugal.

Keywords: *Listeria monocytogenes*; *Ascaris*; Pregnancy; Bacteraemia.

Introdução

A gravidez constitui um estado fisiológico caracterizado por alterações da resposta imunitária materna necessárias à tolerância fetal. Simultaneamente, estas alterações aumentam a suscetibilidade a infeções e podem modificar a sua apresentação clínica e o impacto materno-fetal das mesmas[1]. Assim, infeções geralmente benignas na população geral podem assumir particular relevância clínica durante a gestação, sobretudo quando envolvem agentes com potencial invasivo.

A ascaridíase, causada por *Ascaris lumbricoides* (AL), é uma das helmintíases humanas mais prevalentes a nível mundial, afetando sobretudo populações de regiões tropicais e subtropicais. Apresenta também relevância em países não endémicos, em particular em contextos de migração e vulnerabilidade socioeconómica[2,3]. A transmissão ocorre predominantemente por via fecal-oral, através da ingestão de água, alimentos ou solo contaminados com ovos do parasita[3].

No ser humano, o ciclo de vida de AL inicia-se com a ingestão de ovos férteis, que eclodem no intestino delgado, libertando larvas que atravessam a mucosa intestinal e migram pela circulação até aos pulmões. Após maturação pulmonar, as larvas ascendem pelas vias respiratórias, são deglutidas e regressam ao intestino delgado, onde se desenvolvem em vermes adultos, reproduzem-se e libertam ovos eliminados nas fezes. As formas adultas são não invasivas e podem persistir no intestino delgado durante vários anos[3,4].

Embora frequentemente assintomática, a infeção pode associar-se a complicações nutricionais, inflamatórias ou obstrutivas, particularmente em situações de elevada carga parasitária[2]. Durante a gravidez, a ascaridíase tem sido associada a anemia materna e a desfechos obstétricos adversos, como baixo peso ao nascimento e prematuridade[5,6]. A transmissão transplacentária de AL foi descrita num único relato de caso há mais de três décadas[7], não tendo sido identificadas confirmações posteriores na literatura.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Listeria monocytogenes (LM) é um bacilo Gram-positivo intracelular facultativo, transmitido maioritariamente por ingestão de alimentos contaminados, tendo a capacidade de sobreviver e proliferar a baixas temperaturas. Apresenta marcado tropismo placentário e pelo sistema nervoso central, afetando preferencialmente grávidas, recém-nascidos, idosos e indivíduos imunodeprimidos[8].

A infeção materna por LM durante a gravidez é frequentemente assintomática ou manifesta-se por sintomas inespecíficos, o que pode atrasar o diagnóstico. Embora a apresentação materna seja geralmente ligeira, a listeriose gestacional associa-se a elevado risco de complicações obstétricas e neonatais, incluindo infeção intrauterina, corioamnionite, parto pré-termo, morte fetal e infeção neonatal precoce[8–10].

A ocorrência concomitante de helmintíase intestinal e listeriose durante a gravidez não se encontra descrita na literatura, não tendo sido identificado, numa pesquisa alargada da literatura, nenhum relato publicado de coinfeção por AL e LM. A interação entre a imunomodulação induzida por infeções helmínticas crónicas e a suscetibilidade a infeções bacterianas invasivas permanece pouco esclarecida[1]. Neste contexto, apresentamos o que, segundo o nosso conhecimento, constitui o primeiro caso clínico de coinfeção por AL e LM numa grávida, salientando os desafios diagnósticos e as implicações clínicas de uma possível associação entre as duas entidades, ainda por esclarecer.

Caso Clínico

Apresenta-se o caso de uma primigesta de 23 anos, natural de São Tomé e Príncipe, área endémica de ascaridíase, internada no terceiro trimestre de gravidez por listeriose, com diagnóstico incidental de ascaridíase.

Não apresentava antecedentes relevantes, com exceção de história de anemia de etiologia não esclarecida na infância, que motivou a necessidade de suporte transfusional. A vigilância da gravidez até à 20.ª semana foi realizada fora de Portugal.

Na 25.ª semana de gestação, a grávida recorreu ao serviço de urgência (SU) por astenia e mal-estar geral. Foi identificada anemia ferropénica grave (hemoglobina [Hb] 7,1 g/dL; ferritina 6 ng/mL) e foram prescritas duas administrações de carboximaltose férrica endovenosa em regime ambulatório.

Três semanas depois, regressou ao SU por epigastralgias e vómitos (de conteúdo alimentar), sem febre ou outros sintomas gastrointestinais. Ao exame físico, apresentava tensão arterial de 99/52 mmHg. Analiticamente, identificou-se uma elevação moderada das transaminases (transaminase glutâmico-oxalacética [TGO] 106 UI/L; transaminase glutâmico-pirúvica [TGP] 133 UI/L). Em ambas as avaliações, o bem-estar fetal foi confirmado por cardiotocografia (CTG) e ecografias obstétricas.

A grávida foi observada à 32.ª semana de gestação, tendo o estudo complementar revelado agravamento da citólise hepática, com elevação da TGO para 158 UI/L e da TGP para 285 UI/L. Observou-se anemia microcítica hipocrómica (Hb 10,5 g/dL; volume corpuscular médio [VCM] 72,3 fL; hemoglobina corpuscular média [HCM] 23,5 pg). O leucograma evidenciava contagem total de leucócitos de 4,7 $\times 10^3/\mu$L, com eosinofilia relativa (0,5 $\times 10^3/\mu$L; 9,0%), e plaquetas de 151 $\times 10^3/\mu$L. Identificou-se ainda elevação dos parâmetros inflamatórios, com proteína C-reativa (PCR) de 15,3 mg/L.

Verificou-se aumento ligeiro dos parâmetros colestáticos, nomeadamente fosfatase alcalina (162 UI/L), gama-glutamiltransferase (59 UI/L), bilirrubina total (1,3 mg/dL) e bilirrubina direta (0,5 mg/dL).

As serologias para hepatite B, hepatite C e vírus da imunodeficiência humana (VIH) foram negativas, assim como as serologias IgG e IgM para toxoplasmose e citomegalovírus (CMV). A serologia para vírus Epstein–Barr (EBV) e a serologia para vírus da hepatite A (VHA) eram positivas para IgG e negativas para IgM, compatíveis com

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

imunidade prévia. A pesquisa de *Plasmodium* no sangue periférico foi negativa.

A ecografia abdominal superior evidenciou fígado de ecoestrutura discretamente heterogénea, sem alterações focais.

Perante o agravamento progressivo da citólise hepática ao longo de avaliações sucessivas, na ausência de etiologia identificável após exclusão de causas víricas (hepatites B e C, toxoplasmose, CMV, EBV), *Plasmodium* e hipertensivas da gravidez (relação proteína/creatinina urinária e tensão arterial normais), e após discussão multidisciplinar com Gastrenterologia e Infeciologia, foi decidida a colheita de hemoculturas para exclusão de infeção bacteriana sistémica, com internamento e início concomitante de antibioterapia empírica: ampicilina 2 g endovenosa de 6/6h e gentamicina 80 mg endovenosa de 8/8h.

O resultado das hemoculturas confirmou bacteriemia por LM, tendo a antibioterapia sido ajustada para ampicilina 2 g endovenosa de 4/4h, com suspensão da gentamicina no 1.º dia, e mantida durante um total de 14 dias.

Ainda durante este internamento, na 35.ª semana de gestação, a grávida teve um episódio de vómito com expulsão de um parasita vivo (figura 1), seguido de dejeções diarreicas. O espécime foi enviado para o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) para identificação.



Figura 1. *Ascaris lumbricoides* – Verme adulto

O diagnóstico de ascaridíase foi, entretanto, confirmado por identificação microscópica de ovos de AL no exame parasitológico de fezes (figura 2). Neste exame não foram identificados ovos ou cistos de outros parasitas intestinais, incluindo *Trichuris trichiura* e ancilostomídeos, também classicamente associados a anemia e descritos em grávidas de São Tomé e Príncipe[11]. Não foi utilizado qualquer método de deteção por PCR.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0



Figura 2. *Ascaris lumbricoides* – Ovos férteis observados em microscopia ótica (x1000)

Foi iniciado tratamento com albendazol 400 mg/dia durante 3 dias.

O resultado do INSA confirmou posteriormente tratar-se de uma estrutura parasitária compatível com verme adulto de AL.

Durante o internamento, a grávida manteve perceção adequada de movimentos fetais e as avaliações obstétricas foram tranquilizadoras. A ecografia do terceiro trimestre revelou crescimento fetal adequado, Doppler normal e perfil biofísico de 8/8. Teve alta do internamento, à 36.ª semana de gestação, com melhoria analítica (TGO 79 UI/L, TGP 161 UI/L, bilirrubina total 1,4 mg/dL, GGT 41 UI/L) e hemoculturas de controlo negativas.

Na 41.ª semana de gestação, foi induzido o parto, resultando no nascimento de recém-nascido vivo, saudável, com peso adequado e índices de Apgar 9/10/10. A evolução materna no puerpério foi favorável. A doente manteve seguimento por Gastrenterologia após a alta.

Discussão

A gravidez implica alterações imunológicas necessárias à tolerância fetal, podendo aumentar a suscetibilidade materna a infeções e condicionar apresentações clínicas atípicas ou inespecíficas[1]. Neste contexto, descreve-se um caso de bacteriemia por LM no terceiro trimestre, com diagnóstico concomitante e incidental de ascaridíase por AL, numa grávida proveniente de área endémica.

Estudos epidemiológicos demonstram que mulheres grávidas apresentam um risco significativamente superior de infeção por helmintos quando comparadas com mulheres não grávidas, estimando-se um aumento de até cinco vezes[3]. A progesterona tem efeito imunossupressor, reduzindo a atividade das células NK, a produção de óxido nítrico, TNF e citocinas pró-inflamatórias. Esta modulação imunológica aumenta a suscetibilidade da grávida a infeções parasitárias, ao interferir na interação parasita-hospedeiro e potencialmente favorecer a replicação do parasita[1].

A doente era natural de São Tomé e Príncipe, o que confere plausibilidade epidemiológica à presença de infeção parasitária intestinal crónica, sendo AL um dos agentes frequentemente identificados em grávidas nesse contexto[11].

A ascaridíase na gravidez pode manifestar-se de forma inespecífica, com náuseas, vómitos, epigastralgias, diarreia e astenia, podendo ser subvalorizada por se sobrepor à sintomatologia habitual da gestação[4,12]. O AL utiliza o conteúdo luminal do tubo digestivo como fonte nutricional, competindo com o hospedeiro por macro e micronutrientes, nomeadamente ferro, zinco e cobre, bem como aminoácidos, vitaminas (A, C, B1 e D) e ácido fólico[13–15].

No caso apresentado, a anemia ferropénica grave observada na 25.ª semana de gestação constitui um achado clinicamente relevante. Revisões sistemáticas e meta-análises confirmam a associação entre helmintíases e anemia gestacional, sobretudo em países de baixo e médio rendimento[16,17]. As helmintíases intestinais durante a gravidez associam-se a anemia materna com potencial impacto no risco obstétrico[5,6]. A fisiopatologia da anemia é multifatorial, podendo incluir não só a diminuição da absorção de ferro, como também micro-hemorragias intestinais secundárias à lesão da mucosa ou submucosa[13,16].

A eosinofilia relativa observada, embora inespecífica, é compatível com infeção parasitária, traduzindo uma resposta imunoalérgica polarizada para um perfil Th2, mediada por citocinas como a IL-4, IL-5, IL-10 e TNF-α[18,19], um padrão também observado recentemente em populações pediátricas[20]. Este mesmo desvio Th2, característico das helmintíases crónicas, sustenta a hipótese de uma ligação imunológica entre a ascaridíase e uma maior suscetibilidade à listeriose, uma vez que favorece a resposta Th2 em detrimento da resposta Th1, essencial ao controlo de agentes intracelulares como a LM. A IL-10, em particular, tem sido associada, em modelos animais, a maior suscetibilidade à infeção por LM na presença de outras infeções concomitantes[21].

Adicionalmente, alterações da microbiota intestinal induzidas por infeções parasitárias crónicas têm sido associadas a maior suscetibilidade à listeriose[22]. Importa notar que estas evidências derivam de modelos animais em contextos distintos da ascaridíase[21,22], pelo que a sua extrapolação para a imunomodulação induzida por helmintíases crónicas é indireta e carece de confirmação específica. Esta plausibilidade biológica, embora não comprovada especificamente para a coinfeção AL-LM, sustenta a hipótese de uma interação imunológica entre as duas entidades. É ainda possível que a fragilidade da parede intestinal associada à infeção parasitária possa também contribuir mecanicamente para a translocação bacteriana[23].

Para além do impacto hematológico, a infeção, sobretudo em cargas parasitárias elevadas, pode ainda associar-se a outras complicações, incluindo quadros obstrutivos, como invaginação intestinal e necessidade de intervenção cirúrgica[24,25].

A ascaridíase na gravidez tem impacto não só no organismo da mãe, mas também no feto. O défice nutricional já mencionado pode originar restrição do crescimento intrauterino. Numa fase mais avançada da doença, existe risco aumentado de aborto espontâneo, parto pré-termo ou recém-nascido com baixo peso ao nascimento[2,6,13,16]. Deste modo, é fundamental reforçar a importância do reconhecimento e do tratamento adequados em populações de risco[15,26].

A identificação do parasita expulso no vómito e a confirmação pela observação de ovos no exame parasitológico de fezes permitiram o diagnóstico de ascaridíase, posteriormente ao diagnóstico de listeriose.

A infeção materna por LM é frequentemente ligeira ou inespecífica, mas associa-se a risco elevado de complicações fetais e neonatais, incluindo infeção intrauterina, corioamnionite, parto pré-termo, morte fetal e infeção neonatal precoce[8–10]. Assim, em grávidas com alterações analíticas progressivas sem etiologia evidente, a colheita de hemoculturas pode ser determinante para diagnóstico e instituição de terapêutica dirigida[9,10]. No caso

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

apresentado, a identificação de LM permitiu iniciar antibioterapia adequada com ampicilina endovenosa durante 14 dias, com evolução favorável materno-fetal[8–10].

Em África, a coinfeção entre malária e helmintíases intestinais é frequente na gravidez, atingindo uma prevalência combinada de 20,0% numa meta-análise de 14087 grávidas, com AL entre os helmintos mais prevalentes (37,0%)[27]. Também um estudo italiano em 85 grávidas migrantes confirmou a relevância destas infeções fora do contexto endémico[28]. Estes dados reforçam que o rastreio parasitológico de grávidas migrantes de regiões endémicas possa merecer um lugar no acompanhamento pré-natal de rotina.

Apesar de não ser possível estabelecer causalidade entre ascaridíase e listeriose, este caso reforça a importância de uma abordagem integrada em grávidas provenientes de regiões endémicas.

A opção pelo albendazol, apesar do 3º trimestre de gestação, seguiu a recomendação da Organização Mundial da Saúde, que autoriza o seu uso no 2º e 3º trimestres em contexto de benefício superior ao risco potencial, não havendo evidência de diferença nas taxas de anomalias congénitas em exposições acidentais durante campanhas de desparasitação em massa[29,30]. Apesar de classificado como categoria C na gravidez, o albendazol foi considerado a opção terapêutica adequada, dado o quadro clínico e a ausência de alternativas com perfil de segurança estabelecido superior.

Conclusão

Este caso ilustra uma coinfeção até agora não documentada por AL e LM durante a gravidez, sem que seja possível estabelecer uma relação causal entre as duas entidades, evidenciando os desafios diagnósticos associados a apresentações clínicas inespecíficas neste contexto.

Em grávidas provenientes de regiões endémicas, a presença de anemia, eosinofilia ou alterações analíticas sem etiologia evidente deve motivar a consideração de parasitoses intestinais concomitantes. O reconhecimento precoce e a abordagem integrada destas situações são determinantes para a prevenção de complicações materno-fetais e para a otimização do prognóstico.

Contributo dos autores

Svetlana Zhelezovskaya: Conceção do estudo; Obtenção dos dados; Análise dos dados; Redação do artigo; Revisão.

Rita Francisco: Análise dos dados; Redação do artigo; Revisão.

Hugo Macedo, Mariana Viana e Maria Calle Vellés: Revisão.

Financiamento / Patrocínios

Sem patrocínios ou financiamentos declarados.

Declaração de ética

Foram respeitados os princípios éticos e deontológicos em conformidade com a Declaração de Helsínquia. Foi solicitado consentimento informado à doente.

Conflito de interesses

Os autores não declaram nenhum conflito de interesses.

Referências bibliográficas

1. Abdoli A, Pirestani M. Are pregnant women with chronic helminth infections more susceptible to congenital infections? *Front Immunol.* 2014;5:53. https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00053.
2. Blackwell AD. Helminth infection during pregnancy: insights from evolutionary ecology. *Int J Womens Health.* 2016;8:651–661. https://doi.org/10.2147/IJWH.S103529.
3. Taghipour A, Ghodsian S, Jabbari M, Olfatifar M, Abdoli A, Ghaffarifar F. Global prevalence of intestinal parasitic infections and associated risk factors in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2021;115(5):457–470. https://doi.org/10.1093/trstmh/traa101.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Ascariasis. 2024. https://www.cdc.gov/dpdx/ascariasis/index.html.
5. Shrinivas K, Radhika, Sreelatha R, Kavitha K. Study of helminthiasis in pregnancy and its correlation with

haemoglobin level. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(10):OC07–OC09. https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/10148.4931.

6. Aderoba AK, Iribhogbe OI, Olagbuji BN, Olokor OE, Ojide CK, Ande AB. Prevalence of helminth infestation during pregnancy and its association with maternal anemia and low birth weight. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;129(3):199–202. https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2014.12.002.

7. da Costa-Macedo LM, Rey L. *Ascaris lumbricoides* in neonate: evidence of congenital transmission of intestinal nematodes. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1990;32(5):351–354. https://revistas.usp.br/rimtsp/pt_BR/article/view/28759.

8. Wang Z, Tao X, Liu S, Zhao Y, Yang X. An update review on *Listeria* infection in pregnancy. *Infect Drug Resist.* 2021;14:1967–1978. https://doi.org/10.2147/IDR.S313675.

9. Ke Y, Ye L, Zhu P, Sun Y, Zhu Z. Listeriosis during pregnancy: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):261. https://doi.org/10.1186/s12884-022-04613-2.

10. Castaño Frías L, Tudela-Littleton Peralta C, Segura Oliva N, Suárez Arana M, Cuenca Marín C, Jiménez López JS. Case series of *Listeria monocytogenes* in pregnancy: maternal-foetal complications and clinical management in six cases. *Microorganisms.* 2024;12(11):2306. https://doi.org/10.3390/microorganisms12112306.

11. Vasconcelos A, Sousa S, Bandeira N, Alves M, Papoila AL, Pereira F, et al. Intestinal parasitic infections, treatment and associated factors among pregnant women in Sao Tome and Principe: a cross-sectional study. *J Trop Med.* 2022;2022:7492020. https://doi.org/10.1155/2022/7492020.

12. Cavallo MR, Crocillà C, Peyronel E, Dompè D, Granero V. An unexpected case report of *Ascaris lumbricoides* in pregnant woman. *Microbiologia Medica.* 2019;34(1). https://doi.org/10.4081/mm.2019.7585.

13. Lovisa H, Spezia J, Anghebem-Oliveira MI. Helminth infections in pregnancy: from maternal-fetal commitment to treatment. *Visão Acadêmica.* 2016;17(1). https://doi.org/10.5380/acd.v17i1.46308.

14. Berry SPD, Honkpehedji YJ, Ludwig E, Mahmoudou S, Prodjinotho UF, Adamou R, et al. Impact of helminth infections during pregnancy on maternal and newborn Vitamin D and on birth outcomes. *Sci Rep.* 2024;14(1):14845. https://doi.org/10.1038/s41598-024-65232-9.

15. Arinola GO, Morenikeji OA, Akinwande KS, Alade AO, Olateru-Olagbegi O, Alabi PE, et al. Serum Micronutrients in Helminth-infected Pregnant Women and Children: Suggestions for Differential Supplementation During Anti-helminthic Treatment. *Ann Glob Health.* 2015;81(5):705–10. https://doi.org/10.1016/j.aogh.2015.10.001.

16. Aboelela HM, Tawfik WM, Mahmoud GM, Morsy AT, Sherif AF, Ammar AM. Gestational intestinal parasitosis and anaemia: a double-hit for pregnancy outcomes. *Parasitol Int.* 2026;110:103133. https://doi.org/10.1016/j.parint.2025.103133.

17. Alvarado-Gonzalez JC, Alvis-Zakzuk NR, Castillo-Saavedra DE, Lozada-Martinez ID, Picon-Jaimes YA, Narvaez-Rojas AR, et al. Impact of helminthiasis on gestational anemia in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis of more than 19,000 women. *Infez Med.* 2023;31(1):36–48. https://doi.org/10.53854/liim-3101-6.

18. Cooper PJ, Chico ME, Sandoval C, Espinel I, Guevara A, Kennedy MW, et al. Human infection with *Ascaris lumbricoides* is associated with a polarized cytokine response. *J Infect Dis.* 2000;182(4):1207–1213. https://doi.org/10.1086/315830.

19. Geiger SM, Massara CL, Bethony J, Soboslay PT, Carvalho OS, Corrêa-Oliveira R. Cellular responses and cytokine profiles in *Ascaris lumbricoides* and *Trichuris trichiura* infected patients. *Parasite Immunol.* 2002;24(11–12):499–509. https://doi.org/10.1046/j.1365-3024.2002.00600.x.

20. Hamad AA, Mustafa HM, Mohsein OA. Detection of the levels of immune cytokines (IL4, IL5, TNF-alpha) in school-age and preschoolers with an *Ascaris lumbricoides* infection. *J Parasit Dis.* 2024;48(4):782–787. https://doi.org/10.1007/s12639-024-01715-w.

21. Bortell N, Aguilera ER, Lenz LL. Pulmonary insults exacerbate susceptibility to oral *Listeria monocytogenes* infection through the production of IL-10 by NK cells. *PLoS Pathog.* 2021;17(4):e1009531. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009531.

22. Alam MS, Gangiredla J, Hasan NA, Barnaba T, Tartera C. Aging-induced dysbiosis of gut microbiota as a risk factor for increased *Listeria monocytogenes* infection. *Front Immunol.* 2021;12:672353. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.672353.

23. Castañeda S, Paniz-Mondolfi A, Ramírez JD. Detangling the crosstalk between *Ascaris*, *Trichuris* and gut microbiota: what´s next? *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:852900. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.852900.

24. Madani S, Vafaeimanesh J. Intussusception in pregnancy caused by ascariasis: report of a rare case. *Govaresh.* 2020;24(4):247–249. https://www.cabidigitallibrary.org/doi/pdf/10.5555/20203332762.

25. Zapardiel I, Peiretti M, Godoy-Tundidor S. Concurrent puerperal hysterectomy with *Ascaris lumbricoides* infestation: coincidence or consequence? *Am J Obstet*

Gynecol. 2010;202(4):e4–e5. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.01.026.

26. Garrison A, Boivin M, Khoshnood B, Courtin D, Alao J, Mireku M, et al. Soil-transmitted helminth infection in pregnancy and long-term child neurocognitive and behavioral development: a prospective mother-child cohort in Benin. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15(3):e0009260. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009260.

27. Tadesse Boltena M, El-Khatib Z, Kebede AS, Asamoah BO, Yaw ASC, Kamara K, et al. Malaria and helminthic co-infection during pregnancy in Sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(9):5444. https://doi.org/10.3390/ijerph19095444.

28. Todaro L, Sforza A, Zaffagnini A, Cattaneo P, Mazzi C, Rizzolo F, et al. Malaria and other neglected infections in pregnant migrants: a retrospective study in Northern Italy. *Int J Infect Dis.* 2025;161:108168. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2025.108168.

29. World Health Organization. Guideline: preventive chemotherapy to control soil-transmitted helminth infections in at-risk population groups. Geneva: World Health Organization; 2017. https://www.who.int/publications/i/item/9789241550116.

30. Gyorkos TW, St-Denis K. Systematic review of exposure to albendazole or mebendazole during pregnancy and effects on maternal and child outcomes, with particular reference to exposure in the first trimester. *Int J Parasitol.* 2019;49(7):541–554. https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2019.02.005.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Relato de Casos Clínicos
Relato de Casos Clínicos / Case Reports 2026 – Volume 20 – Número 2

HCV-Related Cryoglobulinaemic Glomerulonephritis with Sustained Improvement in Renal Function after Combined Therapy

Glomerulonefrite Crioglobulinémica Associada ao VHC com Melhoria Sustentada da Função Renal após Terapêutica Combinada

Francisca Fonseca[1], Beatriz Mendes[1], Patrícia Domingues[1], Elsa Lourenço[1], Elsa Soares[1], Karina Soto[1]

[1] Departamento de Nefrologia, Unidade Local de Saúde da Arrábida, Setúbal, Portugal

Autor correspondente: Francisca Fonseca Email: afranciscag.fonseca@gmail.com

DOI: 10.65332/rpdi.v20.147 Recebido: 13 abr 2026 Aceite: 07 set 2026 Publicado: 27 set 2026

ABSTRACT

Introduction: Hepatitis C virus (HCV) infection remains a leading cause of secondary immune complex-mediated membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN). Despite the efficacy of direct-acting antivirals (DAAs), severe cryoglobulinemic glomerulonephritis may require immunosuppression for rapid control of immune-mediated kidney injury. The optimal integration and timing of antiviral and immunosuppressive treatment remain clinically challenging.

Case Presentation: A 51-year-old man with chronic HCV infection presented with rapidly progressive kidney dysfunction, nephrotic-range proteinuria, microscopic haematuria, hypertension, arthralgia, and palpable purpura. Kidney biopsy showed diffuse MPGN with endocapillary proliferation, crescent formation, dominant IgM and C3 deposition, and subendothelial electron-dense deposits, consistent with HCV-associated cryoglobulinemic glomerulonephritis. Owing to the severity of renal involvement, high-dose intravenous methylprednisolone and rituximab were initiated, followed by an 8-week course of glecaprevir/pibrentasvir. The patient achieved sustained virological response, rapid improvement in kidney function, and a marked reduction in proteinuria, with stable serum creatinine (1.17 mg/dL) and a urine protein-to-creatinine ratio of approximately 1.0 g/g after one year of follow-up. Circulating cryoglobulins remained detectable despite sustained clinical and renal improvement.

Conclusion: This case supports a severity-based therapeutic approach to HCV-associated cryoglobulinemic glomerulonephritis. In patients presenting with rapidly progressive kidney injury and severe immune-mediated disease, early combined immunosuppressive and antiviral therapy may achieve sustained virological response while preserving kidney function. Persistent cryoglobulin positivity after viral eradication does not necessarily indicate treatment failure when accompanied by sustained clinical improvement.

Keywords: Hepatitis C virus; Cryoglobulinaemia; Membranoproliferative glomerulonephritis; Rituximab; Direct-acting antivirals; Kidney biopsy.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

RESUMO

Introdução: A infeção pelo vírus da hepatite C (VHC) continua a ser uma das principais causas de glomerulonefrite membranoproliferativa secundária mediada por imunocomplexos. Apesar da eficácia dos antivirais de ação direta, a glomerulonefrite crioglobulinémica grave pode requerer imunossupressão para o controlo rápido da lesão renal imunomediada. A integração e o momento ideais da terapêutica antiviral e imunossupressora permanecem um desafio clínico.

Descrição do Caso: Homem de 51 anos, com infeção crónica pelo VHC, apresentou deterioração rapidamente progressiva da função renal, proteinúria em intervalo nefrótico, hematúria microscópica, hipertensão arterial, artralgias e púrpura palpável. A biópsia renal revelou glomerulonefrite membranoproliferativa difusa, com proliferação endocapilar, formação de crescentes, depósitos predominantes de IgM e C3 e depósitos subendoteliais eletrodensos, compatível com glomerulonefrite crioglobulinémica associada ao VHC. Perante a gravidade do envolvimento renal, iniciou terapêutica com metilprednisolona em altas doses e rituximab, seguida de um esquema de oito semanas com glecaprevir/pibrentasvir. O doente atingiu resposta virológica sustentada, com melhoria rápida da função renal e redução significativa da proteinúria, mantendo creatinina sérica de 1,17 mg/dL e rácio proteína/creatinina urinária de aproximadamente 1 g/g após um ano de seguimento. As crioglobulinas permaneceram detetáveis apesar da resposta clínica e renal sustentada.

Conclusão: Este caso apoia uma abordagem terapêutica baseada na gravidade clínica da glomerulonefrite crioglobulinémica associada ao VHC. Nos doentes com lesão renal rapidamente progressiva e doença imunomediada grave, a associação precoce de terapêutica imunossupressora e antiviral pode permitir a obtenção de resposta virológica sustentada e preservar a função renal. A persistência de crioglobulinas após a erradicação viral não indica necessariamente falência terapêutica quando acompanhada de melhoria clínica sustentada.

Palavras-Chave: Vírus da hepatite C; Crioglobulinemia; Glomerulonefrite membranoproliferativa; Rituximab; Antivirais de ação direta; Biópsia renal.

Introduction

Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) is a histopathological pattern of glomerular injury characterised by mesangial hypercellularity, endocapillary proliferation, mesangial interposition, and duplication of the glomerular basement membrane. Rather than representing a single disease entity, MPGN encompasses a heterogeneous group of disorders currently classified according to the underlying pathogenic mechanism into immune complex-mediated and complement-mediated forms. Chronic hepatitis C virus (HCV) infection remains a leading cause of secondary immune complex-mediated MPGN worldwide and is most frequently associated with mixed cryoglobulinaemia[1–3].

Mixed cryoglobulinaemia represents the most common extrahepatic manifestation of chronic HCV infection and results from persistent stimulation of B lymphocytes by viral antigens, leading to the production of circulating cryoglobulins, rheumatoid factor, and immune complexes. Deposition of these complexes within small vessels and glomerular capillaries activates the classical complement pathway, promoting endothelial injury and the characteristic clinicopathological features of cryoglobulinemic glomerulonephritis. Renal involvement develops in approximately 20.0-–35.0% of patients with mixed cryoglobulinaemia and is associated with a poorer renal and overall prognosis.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Patients may present with microscopic haematuria, proteinuria, hypertension, nephrotic syndrome, or rapidly progressive kidney dysfunction, frequently accompanied by systemic manifestations such as palpable purpura, arthralgia, peripheral neuropathy, and fatigue[2–4].

The introduction of direct-acting antivirals (DAAs) has transformed the management of chronic HCV infection, with sustained virological response rates at week 12 exceeding 95.0% and a substantial reduction in hepatic and extrahepatic complications. Nevertheless, viral eradication does not invariably translate into immediate immunological remission. Persistent B-cell clonal expansion and continued production of pathogenic immune complexes may sustain cryoglobulinemic vasculitis and glomerular injury despite successful clearance of HCV. Consequently, patients presenting with severe renal disease, including rapidly progressive glomerulonephritis, nephrotic-range proteinuria, or life-threatening systemic vasculitis, frequently require immunosuppressive therapy in addition to antiviral treatment[5–7].

Current Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines recommend a severity-based therapeutic approach for HCV-associated glomerular disease. Patients with stable kidney function and mild urinary abnormalities may respond to antiviral therapy alone, whereas those with severe cryoglobulinemic glomerulonephritis should receive combined treatment with direct-acting antivirals and immunosuppressive therapy, with or without plasma exchange, depending on the clinical presentation. Rituximab has become the preferred immunomodulatory agent because of its efficacy in controlling B-cell-mediated immune activation and its favourable safety profile compared with conventional cytotoxic therapy[6].

We report a case of severe HCV-associated cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis presenting with rapidly progressive kidney dysfunction, nephrotic-range proteinuria, and crescent formation on kidney biopsy. The case illustrates the diagnostic challenges and therapeutic decision-making involved in managing severe immune-mediated kidney injury in the era of direct-acting antivirals and highlights the favourable renal and virological outcomes achieved with combined rituximab and glecaprevir/pibrentasvir therapy.

Case Presentation

A 51-year-old man with no previous history of kidney disease was admitted to the emergency department because of progressively worsening fatigue, symmetrical arthralgia, dyspnoea, bilateral lower-limb oedema, and non-pruritic palpable purpura involving both legs (figure 1). His medical history was otherwise unremarkable, and he was not receiving regular medication. On admission, his blood pressure was 191/112 mmHg. No previous laboratory results were available; therefore, baseline kidney function could not be determined.

Initial laboratory investigations demonstrated normocytic anaemia (haemoglobin 9.2 g/dL), normal C-reactive protein (0.4 mg/dL), hypoalbuminemia (1.8 g/dL), hypercholesterolemia (total cholesterol 351 mg/dL; low-density lipoprotein cholesterol 227 mg/dL), and severe kidney dysfunction with a serum creatinine of 3.7 mg/dL and urea of 94 mg/dL. Urinalysis revealed dysmorphic microscopic haematuria (75 red blood cells/high-power field) and nephrotic-range proteinuria, with a urine protein-to-creatinine ratio (UPCR) of 9.2 g/g, consistent with active glomerular disease.

Immunological evaluation showed positive serum cryoglobulins and rheumatoid factor (22 IU/mL). The laboratory reported the cryoglobulins qualitatively as positive, but no immunochemical characterisation, cryocrit determination, or subtype classification (type II or type III) was available. Serum complement concentrations (C3 and C4) were within the normal range. Antinuclear antibodies, anti-double-stranded DNA antibodies, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and anti-glomerular basement membrane antibodies were negative. Serological tests for human immunodeficiency virus and syphilis were negative. Hepatitis B virus serology showed negative HBsAg, anti-HBc, and anti-HBs, indicating no evidence of cur-

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

rent or previous Hepatitis B virus (HBV) infection and absence of protective immunity. Interferon-gamma release assay (IGRA) was also negative.



Figure 1. Patient's lower limbs showing non-pruritic palpable purpura consistent with cryoglobulinemic vasculitis.

During the diagnostic work-up for rapidly progressive glomerulonephritis and positive circulating cryoglobulins, HCV infection was identified as the underlying cause. Virological testing confirmed active HCV infection, with an HCV RNA level of 1,030,000 IU/mL (genotype 1a). Serum immunoglobulin concentrations were as follows: IgG 507 mg/dL, IgA 79.9 mg/dL, and IgM 180 mg/dL, with a free κ/λ light-chain ratio of 2.18. Abdominal ultrasonography revealed mild hepatomegaly (16.7 cm) with regular contours and homogeneous parenchyma, without imaging features suggestive of cirrhosis. Transient elastography was not performed. The aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) and Fibrosis-4 Index (FIB-4) were 0.8 and 0.2, respectively; despite an intermediate APRI, the low FIB-4 was overall consistent with a low likelihood of advanced liver fibro-

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

sis. Renal ultrasonography demonstrated normal-sized kidneys with preserved corticomedullary differentiation and no structural abnormalities.

Given the combination of rapidly progressive kidney dysfunction, nephrotic-range proteinuria, active urinary sediment, and cutaneous vasculitic manifestations, a kidney biopsy was performed. Light microscopy demonstrated ten glomeruli showing a diffuse membranoproliferative pattern characterised by lobular accentuation, mesangial expansion with mesangial interposition, duplication of the glomerular basement membrane, and marked endocapillary hypercellularity with prominent neutrophilic infiltration. Crescent formation was identified in three glomeruli (two cellular and one fibrocellular crescents). Additional findings included interstitial oedema with mononuclear inflammatory infiltrates, acute tubular necrosis, and intimal thickening of medium-sized arteries.

Immunofluorescence microscopy demonstrated dominant mesangiocapillary IgM (+++) deposition associated with C3 (++), κ light-chain (++), faint λ light-chain (+/−), and weak C1 (+/−) staining. Congo red staining was negative. Electron microscopy revealed abundant amorphous electron-dense subendothelial deposits without the organised microtubular substructure classically described in cryoglobulin deposits (figure 2). Although the ultrastructural findings were not specific, the overall clinicopathological picture strongly supported immune complex-mediated membranoproliferative glomerulonephritis associated with HCV-related cryoglobulinaemia.

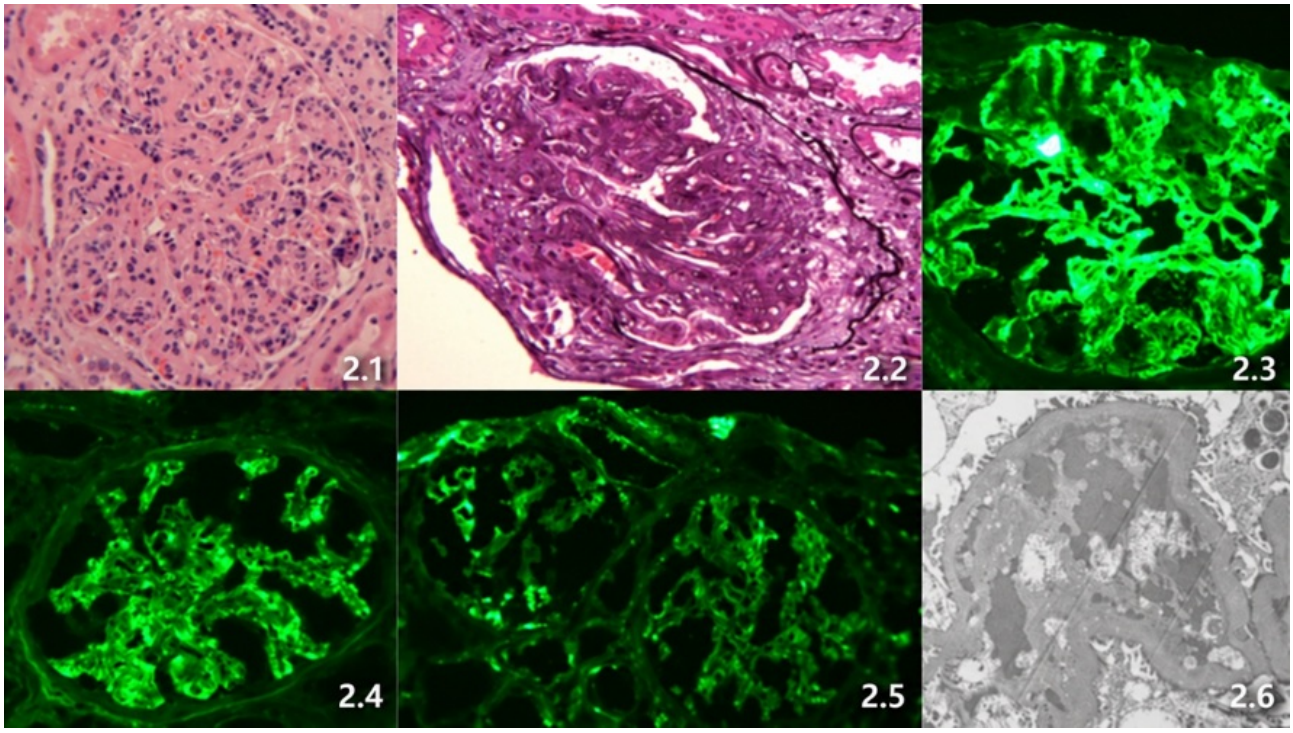


Figure 2. 2.1 – Light microscopy (haematoxylin and eosin stain) showing glomerular lobulation and double contouring of the glomerular basement membrane, with endocapillary hypercellularity and neutrophil infiltration (original magnification ×400). **2.2** – Silver stain highlighting mesangial expansion and duplicated basement membranes characteristic of a membranoproliferative pattern (original magnification ×400). **2.3** – Immunofluorescence microscopy demonstrating intense mesangiocapillary IgM deposition (+++) (original magnification ×200). **2.4** – Immunofluorescence microscopy demonstrating moderate C3 deposition (++) (original magnification ×200). **2.5** – Immunofluorescence microscopy showing κ light-chain deposition (++) with faint λ staining (+/−) (original magnification ×200). **2.6** – Electron microscopy revealing amorphous, strongly electron-dense subendothelial deposits within capillary loops and occasional luminal aggregates, surrounded by newly formed basement membrane, consistent with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis (scale bar: 1 μm).

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Because of the severity of renal involvement, including rapidly progressive kidney dysfunction, nephrotic-range proteinuria, and crescentic glomerulonephritis, treatment was initiated with three consecutive daily pulses of intravenous methylprednisolone (1 g/day), followed by rituximab (1 g on days 0 and 14). Two weeks after the first rituximab infusion, antiviral therapy with glecaprevir/pibrentasvir was initiated and continued for eight weeks. A third 1-g rituximab infusion was administered three months after the second dose because of persistent immunological activity.

Adjunctive nephroprotective therapy with ramipril (5 mg once daily) and dapagliflozin (10 mg once daily) was subsequently introduced; concomitant atorvastatin therapy was also prescribed. Kidney function improved rapidly after treatment. Three weeks after the second rituximab infusion, serum creatinine had decreased to 1.7 mg/dL, accompanied by a marked reduction in microscopic haematuria. During follow-up, proteinuria progressively declined to approximately 1 g/g, while serum creatinine stabilised at 1.2 mg/dL after one year (figure 3 and table I). Treatment with glecaprevir/pibrentasvir achieved a sustained virological response 12 weeks after treatment, with undetectable HCV RNA during follow-up. No adverse events related to immunosuppressive or antiviral therapy were observed.

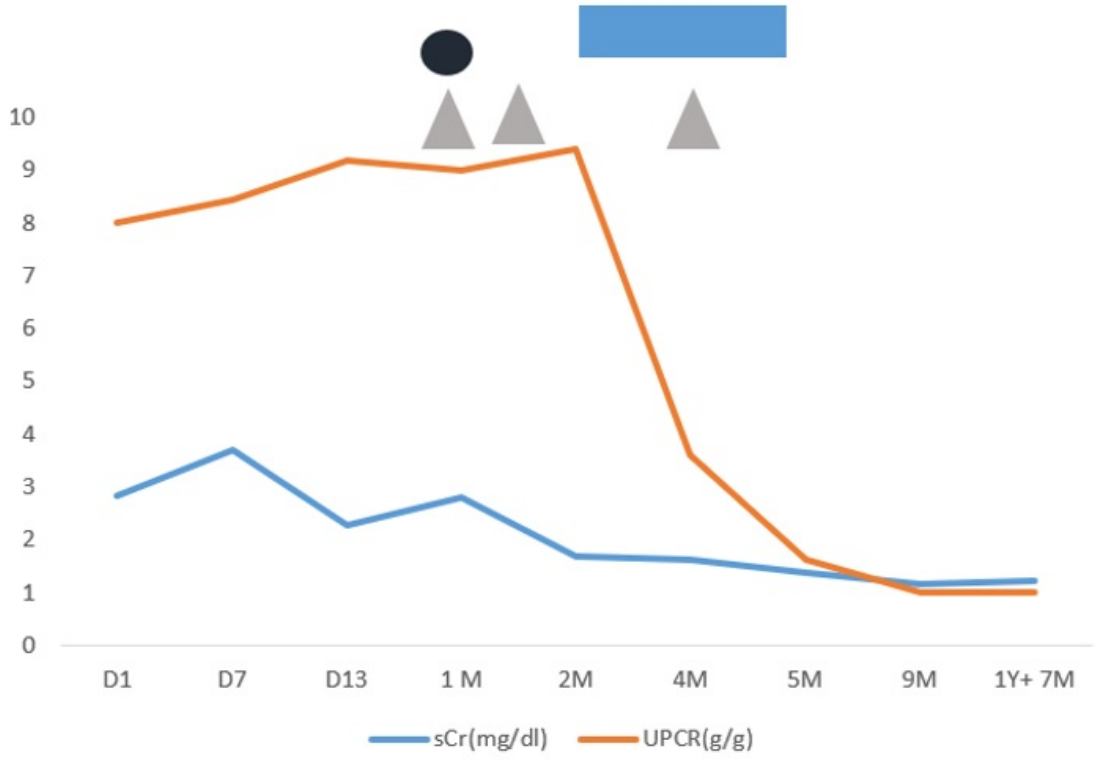


Figure 3. Evolution of kidney function and other laboratory parameters.

Abbreviations: D, day; DAA, direct-acting antiviral; M, month; sCr, serum creatinine; UPCR, urine protein-to-creatinine ratio; Y, year.

Treatment symbols: blue bar, DAA therapy; black circle, methylprednisolone (three 1-g pulses); grey triangle, rituximab (1 g).

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Table I. Evolution of laboratory parameters.

Lab tests	D1	D7	D13	1M	2M	4M	5M	8M	9M	1Y+7M
HCV antibody	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
HCV RNA, IU/mL	—	1,030,000	—	—	—	—	ND	ND	—	—
HCV genotype	—	—	1a	—	—	—	—	—	—	—
Total cholesterol, mg/dL	351	—	457	—	—	—	280	—	—	260
LDL cholesterol, mg/dL	227	—	322	—	—	—	213	—	—	173
Albumin, g/dL	1.8	1.8	—	1.2	—	—	4.1	—	4.2	4.7
Cryoglobulins	—	+	—	—	+	+	—	—	+	+
Rheumatoid factor, IU/mL	—	—	22	—	17	—	—	—	—	—
Urinary erythrocytes	—	75	—	31	32	23	13	—	16	—
Urinary leukocytes	—	7	—	3	3	1	3	—	1	—

Note: Urinary erythrocytes and leukocytes are expressed as cells per high-power field.

Abbreviations: D, day; HCV, hepatitis C virus; IU, international units; LDL, low-density lipoprotein; M, month; ND, not detected; RNA, ribonucleic acid; Y, year; +, positive; —, not assessed.

Because the patient had no serological evidence of previous hepatitis B virus infection or protective immunity, the case was discussed by a multidisciplinary team involving nephrologists and infectious disease specialists. Given the severity of the renal disease, rituximab treatment was not delayed to allow completion of hepatitis B vaccination. Instead, a short-course hepatitis B vaccination schedule was initiated nine months after the last rituximab infusion.

Discussion

Mixed cryoglobulinaemia is the most common extrahepatic manifestation of HCV infection and remains the leading cause of secondary immune complex-mediated MPGN worldwide. Chronic viral antigenic stimulation promotes expansion of B-cell clones producing rheumatoid factor and cryoglobulins, resulting in circulating immune complexes that activate the classical complement pathway and deposit within glomerular capillaries. This process leads to endothelial injury, mesangial proliferation, and the characteristic histopathological features of cryoglobulinemic glomerulonephritis[1–4].

Kidney involvement represents one of the most severe complications of HCV-associated mixed cryoglobulinaemia and is associated with increased morbidity and a higher risk of chronic kidney disease progression. The spectrum of renal manifestations ranges from isolated urinary abnormalities to nephrotic syndrome and rapidly progressive glomerulonephritis[2,3]. Our patient presented with several features associated with severe disease, including rapidly progressive kidney dysfunction, nephrotic-range proteinuria, active urinary sediment, palpable purpura, and crescent formation on kidney biopsy, all of which indicated extensive immune-mediated renal injury requiring prompt intervention.

Kidney biopsy remains essential for establishing the diagnosis and determining disease severity. In the present case, light microscopy demonstrated diffuse immune complex-mediated MPGN with marked endocapillary hypercellularity, neutrophilic infiltration, and crescent formation, reflecting active inflammatory injury. Immunofluorescence showed dominant IgM and C3 deposition, consistent with immune complex-mediated disease. Although electron microscopy did not demonstrate the organised microtubular structures classically

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

described in cryoglobulin deposits, the presence of abundant amorphous subendothelial electron-dense deposits, together with the clinical presentation, positive circulating cryoglobulins, active HCV infection, and characteristic immunofluorescence findings, strongly supported the diagnosis of HCV-associated cryoglobulinemic glomerulonephritis. Similar ultrastructural variability has been described in previous pathological series, emphasising that the diagnosis should rely on clinicopathological correlation rather than on a single ultrastructural feature[2].

The therapeutic approach to HCV-associated cryoglobulinemic glomerulonephritis has evolved considerably following the introduction of DAAs, which achieve sustained virological response in more than 95.0% of patients and have dramatically improved both hepatic and extrahepatic outcomes. Nevertheless, viral eradication alone may not immediately suppress the immune-mediated process because persistent B-cell activation and autonomous B-cell clones may continue to produce pathogenic cryoglobulins even after successful HCV clearance[5,6]. Consequently, treatment should be individualised according to disease severity rather than based solely on virological status.

Current KDIGO guidelines recommend a severity-based strategy for HCV-associated glomerular disease. In patients with stable kidney function and mild urinary abnormalities, DAA therapy alone is generally appropriate. In contrast, patients presenting with rapidly progressive glomerulonephritis, nephrotic syndrome, or severe cryoglobulinemic vasculitis should receive combined antiviral and immunosuppressive therapy, with or without plasma exchange according to the clinical presentation. Rituximab is currently recommended as the preferred immunosuppressive agent because it selectively depletes CD20-positive B lymphocytes, rapidly suppresses cryoglobulin production, and has demonstrated superior efficacy and safety compared with conventional cytotoxic therapy[6].

Current recommendations from the European Association for the Study of the Liver (EASL) further support the use of DAA therapy in patients with HCV infection and advanced kidney disease. Approved DAA regimens can be used without dose adjustment in patients with severe renal impairment, including those with an estimated glomerular filtration rate < 30 mL/min/1.73 m^2 and those receiving haemodialysis. Glecaprevir/pibrentasvir is a recommended pangenotypic regimen in this setting, with high sustained virological response rates and a favourable safety profile. In our patient, the marked reduction in kidney function at presentation, together with the antiviral efficacy, renal safety profile, and 8-week treatment duration, supported the choice of glecaprevir/pibrentasvir[7].

EASL recommendations also emphasise the need for multidisciplinary management of patients with severe HCV-associated immune complex-mediated extrahepatic manifestations. In patients with severe cryoglobulinemic vasculitis, particularly when there is significant renal involvement, rituximab may be considered in addition to antiviral therapy, with treatment decisions individualised according to disease severity and clinical presentation. In the present case, the rapidly progressive kidney dysfunction, nephrotic-range proteinuria, active urinary sediment, and crescent formation on kidney biopsy prompted multidisciplinary discussion between Nephrology and Infectious Diseases and supported the early use of rituximab alongside antiviral therapy[7].

The efficacy of rituximab in severe cryoglobulinemic vasculitis has been established by two landmark randomized controlled trials. De Vita *et al.* demonstrated significantly greater treatment retention and disease control with rituximab compared with conventional immunosuppressive therapy, while Sneller *et al.* confirmed its efficacy in patients with HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis who failed to achieve remission after antiviral therapy[8,9]. Subsequent observational studies consistently reported improvement in kidney function, reduction of proteinuria, resolution of active urinary sediment, and better control of systemic vasculitic manifestations following B-cell depletion[10–12].

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

An important aspect of the present case is the therapeutic sequencing. Because the patient presented with rapidly progressive kidney dysfunction, nephrotic-range proteinuria, active urinary sediment, and crescentic glomerulonephritis, immediate suppression of immune-mediated inflammation was considered essential to minimise irreversible nephron loss. High-dose methylprednisolone and rituximab were therefore initiated promptly, followed shortly thereafter by glecaprevir/pibrentasvir to eradicate the underlying viral trigger. Although current guidelines recommend combined immunosuppressive and antiviral therapy for severe disease, they do not define the optimal sequence or interval between these treatments. Therefore, therapeutic decisions should be individualised according to disease severity, clinical stability, and multidisciplinary assessment. In our patient, early control of the immune-mediated process followed by definitive antiviral therapy resulted in sustained virological response and marked, lasting improvement in kidney function[6].

Another noteworthy finding was the persistence of circulating cryoglobulins despite sustained virological response and marked clinical improvement. The laboratory reported cryoglobulins qualitatively as positive throughout follow-up but did not perform cryocrit determination or immunochemical characterisation. Recent studies have demonstrated that persistence of cryoglobulins after viral eradication is not uncommon, particularly in patients with long-standing disease or persistent B-cell clonal expansion, and does not necessarily indicate ongoing clinically significant vasculitis. Instead, clinical response, renal function, urinary findings, and viral clearance should guide therapeutic decisions and long-term monitoring[5,13–15].

This case also illustrates an important practical issue regarding HBV prevention in patients requiring urgent B-cell depletion. Although HBV vaccination before rituximab administration is desirable whenever feasible, delaying immunosuppressive therapy was considered inappropriate because of the severity of the renal disease. Following multidisciplinary discussion, rituximab was initiated without delay, and HBV vaccination was performed after completion of B-cell depletion. This individualised strategy balanced the immediate need to preserve kidney function against the potential reduction in vaccine immunogenicity associated with rituximab therapy[16].

Several limitations should be acknowledged. Cryoglobulins were reported only qualitatively as positive, without cryocrit measurement, immunofixation, or classification into cryoglobulin subtypes. Consequently, correlation between immunological activity and clinical evolution could not be fully assessed. In addition, electron microscopy lacked the classical organised microtubular appearance described in some cases of cryoglobulinemic glomerulonephritis. Nevertheless, the convergence of clinical manifestations, positive circulating cryoglobulins, active HCV infection, characteristic immune complex-mediated MPGN on kidney biopsy, and the favourable response to combined immunosuppressive and antiviral therapy strongly supports the diagnosis.

Overall, this case highlights the importance of integrating clinical, serological, virological, and pathological findings when managing HCV-associated cryoglobulinemic glomerulonephritis. More importantly, it illustrates that in patients presenting with severe immune-mediated renal injury, prompt initiation of closely sequenced immunosuppressive and antiviral therapy may preserve kidney function while achieving sustained virological response. Persistent cryoglobulin positivity should be interpreted cautiously and always within the context of the patient's overall clinical evolution rather than as an isolated marker of treatment failure.

Conclusion

This case highlights the diagnostic and therapeutic challenges of HCV-associated cryoglobulinemic glomerulonephritis in the era of direct-acting antivirals. Although viral eradication remains the cornerstone of treatment, patients presenting with rapidly progressive kidney dysfunction, nephrotic-range proteinuria, or crescentic glomerulonephritis require prompt recognition and a severity-based

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

therapeutic approach to prevent irreversible kidney injury.

Our patient achieved sustained virological response together with marked and durable improvement in kidney function following combined immunosuppressive and antiviral therapy, supporting the role of early B-cell depletion in carefully selected patients with severe immune-mediated renal disease. The persistence of circulating cryoglobulins despite sustained clinical and renal remission further emphasises that virological, immunological, and renal responses may follow different trajectories and should be interpreted within the overall clinical context rather than as isolated markers of treatment success or failure.

Finally, this case underscores the importance of integrating clinical, serological, virological, and histopathological findings in the management of HCV-associated cryoglobulinemic glomerulonephritis and highlights the value of a multidisciplinary, individualised treatment strategy. Further prospective studies are needed to better define the optimal integration and timing of immunosuppressive and antiviral therapies in patients with severe HCV-associated glomerular disease.

Author Contributions

Francisca Fonseca: Conceptualisation; Data Curation; Formal Analysis; Writing – Original Draft.

Beatriz Mendes: Formal Analysis; Writing – Original Draft; Data Curation.

Patrícia Domingues: Data Curation; Formal Analysis; Writing – Original Draft.

Elsa Lourenço: Data Curation; Formal Analysis.

Elsa Soares and Karina Soto: Writing – Review & Editing; Supervision.

Funding

No funding was received for this study.

Ethics Statement

This study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki.

Written informed consent was obtained from the patient for publication of clinical details and images.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis—a new look at an old entity. *N Engl J Med.* 2012;366(12):1119–1131. https://doi.org/10.1056/NEJMra1108178
2. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33(6):355–374. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2003.10.001
3. Rossi D, Sciascia S, Fenoglio R, Ferro M, Baldovino S, Kamgaing J, et al. Cryoglobulinemic glomerulonephritis: clinical presentation and histological features, diagnostic pitfalls and controversies in the management. State of the art and the experience on a large monocentric cohort treated with B cell depletion therapy. *Minerva Med.* 2021;112(2):162–174. https://doi.org/10.23736/S0026-4806.20.07076-7
4. Cacoub P, Saadoun D. Hepatitis C virus infection induced vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008;35(1–2):30–39. https://doi.org/10.1007/s12016-007-8070-x
5. Gragnani L, Fognani E, Piluso A, Boldrini B, Urraro T, Fabbrizzi A, et al. Long-term effect of HCV eradication in patients with mixed cryoglobulinemia: a prospective, controlled, open-label, cohort study. *Hepatology.* 2015;61(4):1145–1153. https://doi.org/10.1002/hep.27623
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Hepatitis C Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(6S):S129–S205. https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.07.013
7. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series. *J Hepatol.* 2020;73(5):1170–1218. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

8. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, Mazzaro C, Scaini P, Lenzi M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):843–853. https://doi.org/10.1002/art.34331

9. Sneller MC, Hu Z, Langford CA. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):835–842. https://doi.org/10.1002/art.34322

10. Ferri C, Cacoub P, Mazzaro C, Roccatello D, Scaini P, Sebastiani M, et al. Treatment with rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia syndrome: results of multicenter cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2011;11(1):48–55. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.07.005

11. Petrarca A, Rigacci L, Caini P, Colagrande S, Romagnoli P, Vizzutti F, et al. Safety and efficacy of rituximab in patients with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia and severe liver disease. *Blood*. 2010;116(3):335–342. https://doi.org/10.1182/blood-2009-11-253948

12. Roccatello D, Sciascia S, Baldovino S, Rossi D, Alpa M, Naretto C, et al. Improved (4 plus 2) rituximab protocol for severe cases of mixed cryoglobulinemia: a 6-year observational study. *Am J Nephrol*. 2016;43(4):251–260. https://doi.org/10.1159/000445841

13. Kondili LA, Monti M, Quaranta MG, Gragnani L, Panetta V, Brancaccio G, et al. A prospective study of direct-acting antiviral effectiveness and relapse risk in HCV cryoglobulinemic vasculitis by the Italian PITER cohort. *Hepatology*. 2022;76(1):220–232. https://doi.org/10.1002/hep.32281

14. Santoriello D, Pullela NK, Uday KA, Dhupar S, Radhakrishnan J, D'Agati VD, et al. Persistent hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic glomerulonephritis in patients successfully treated with direct-acting antiviral therapy. *Kidney Int Rep*. 2018;3(4):985–990. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.03.016

15. Muro K, Toda N, Yamamoto S, Yanagita M. The successful treatment of a case of HCV-associated cryoglobulinemic glomerulonephritis with rituximab, direct-acting antiviral agents, plasmapheresis and long-term steroid despite serologically persistent cryoglobulinemia. *Intern Med*. 2021;60(4):583–589. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.5461-20

16. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, Bingham CO, Calabrese L, Cappelli LC, et al. 2022 American College of Rheumatology guideline for vaccinations in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(3):449–464. https://doi.org/10.1002/acr.25045

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Imagens em Doenças Infeciosas
Imagens em Doenças Infeciosas / Images in Infectious Diseases 2026 – Volume 20 – Número 2

Plasmodium falciparum in a Gram-stained blood culture smear

Plasmodium falciparum em esfregaço de hemocultura corado pelo Gram

Yuliana O. Eremina[1†,2,3], Maria Helena Silva Gonçalves[1], Maria Dolores Pinheiro[1].

[1] Clinical Pathology Department, Unidade Local de Saúde de São João, Porto, Portugal
[†] Current affiliation: Clinical Pathology Department, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal
[2] EPIUnit – Public Health Institute, University of Porto, Porto, Portugal
[3] Laboratory for Integrative and Translational Investigation in Population Health (ITR), Porto, Portugal

Autor correspondente: Yuliana O. Eremina Email: yuliana.eremina@ulsm.min-saude.pt

DOI: 10.65332/rpdi.v20.155 Recebido: 05 jul 2026 Aceite: 31 ago 2026 Publicado: 18 set 2026

Case Presentation

A 57-year-old Portuguese man, living in Luanda (Angola) for the past four years, presented to the emergency department after two weeks of fever and two days of vomiting. Physical examination revealed tachypnoea and jaundice of the skin and sclerae. Blood tests showed mild anaemia, hepatic and renal dysfunction, and an elevated C-reactive protein level (252 mg/L); rapid antigen-detection test for malaria was positive for *Plasmodium falciparum* and blood film showed trophozoites with 20.0% parasitaemia.

Blood cultures (two BD BACTEC™ Plus Aerobic/F culture bottles) analysed in the BD BACTEC™ 9240 system became positive after 20 hours of incubation. Gram-stained smear showed no bacteria or fungi but revealed sparse ovoid forms. These forms, showing intense staining at one pole, raised suspicion of *Plasmodium falciparum* trophozoites (figure 1, arrows) and were identified on a Wright-stained smear (figure 2, arrows).

No bacterial growth was detected from blood cultures. The patient was successfully treated with artesunate and artemether-lumefantrine and was asymptomatic at two months of follow-up.

The earliest reported cases of *Plasmodium falciparum*-associated false-positive blood cultures were described in Johannesburg, South Africa[1]. Similar cases were later reported in France, the Netherlands[2], the United States of America[3], and Chile[4]. All cases were attributed to imported malaria. Parasitaemia ranged from 1.8% to 19.0%, and time to blood culture positivity ranged from 3.7 to 42 hours. The positive signal has been attributed to CO_2 production resulting from the metabolic activity of *Plasmodium falciparum*, potentially through anaerobic glycolysis and/or the mitochondrial tricarboxylic acid cycle, triggering the fluorescence sensor[1,3]. This phenomenon has also been described with blood culture systems other than the BACTEC™ 9240, suggesting that *Plasmodium falciparum*-associated false-positive blood culture signals may be under-recognised or under-reported in clinical practice, particularly in malaria-endemic areas. Recognition and correct interpretation of this finding may facilitate

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

malaria diagnosis and, especially, help to avoid unnecessary antibiotic use. Only three previously reported cases included similar images[2–4]. Awareness of this unusual finding may be particularly helpful in the context of increasing international migration.

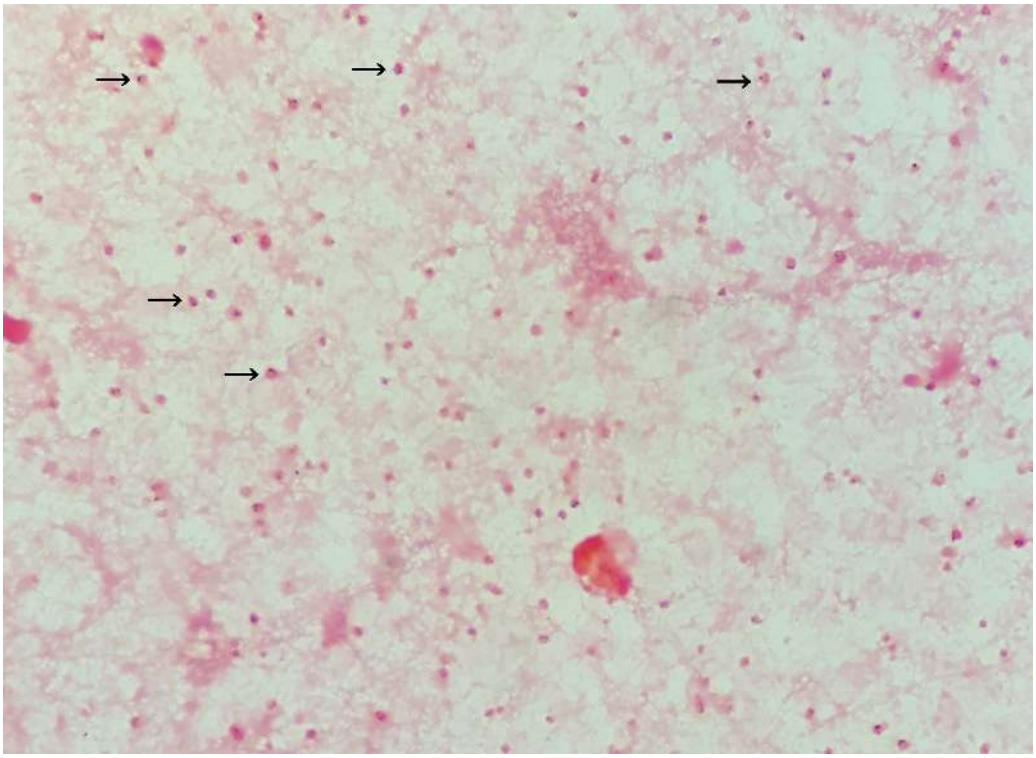


Figure 1. Gram-stained smear (×1000) from a blood culture bottle flagged positive, showing *P. falciparum* trophozoites (arrows).

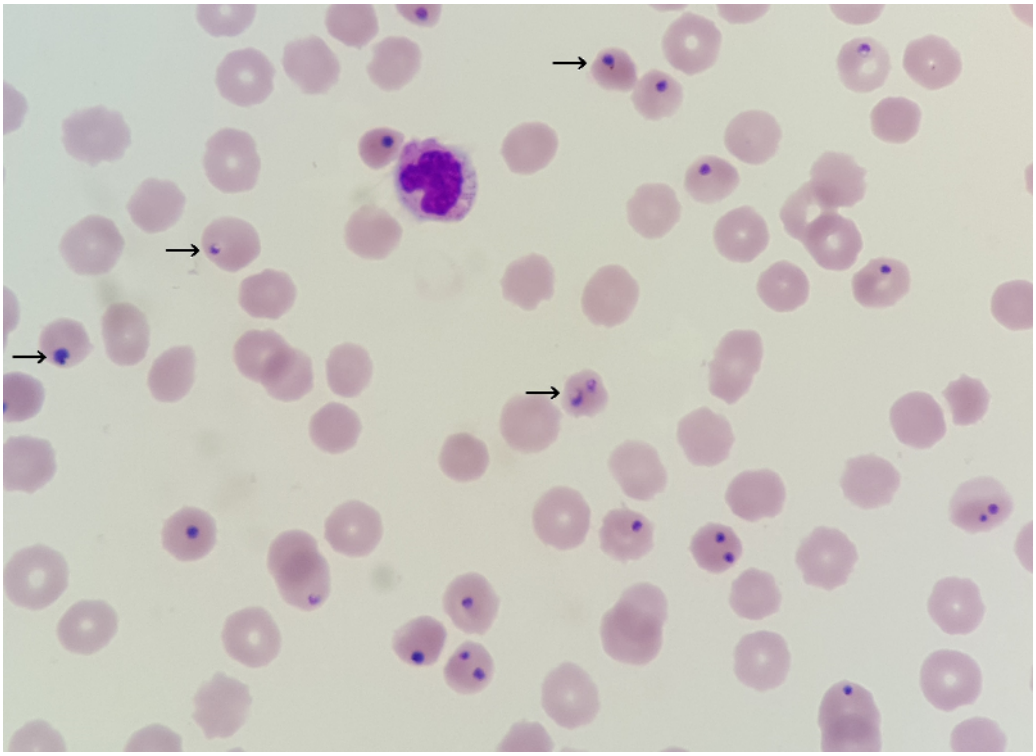


Figure 2. Wright-stained smear (×1000) from the same blood culture bottle, showing *P. falciparum* trophozoites (arrows).

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Author Contributions

Yuliana O. Eremina: Conceptualization, Validation, Writing – original draft, Writing – review & editing, Visualization.

Maria Helena Silva Gonçalves: Validation, Writing – review & editing.

Maria Dolores Pinheiro: Conceptualization, Validation, Writing – review & editing, Visualization, Supervision.

Funding

No funding was received for this study.

Ethics Statement

This study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki.

The images presented are anonymized laboratory findings (blood culture).

Conflicts of Interest

All authors report no conflicts of interest relevant to this article.

References

1. McCarthy KM, Frean J, Loakes J, Liebowitz LD. Growth and maturation of *Plasmodium falciparum* in BacT/Alert blood culture system. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1999;93(3):272–274. https://doi.org/10.1016/S0035-9203(99)90019-6.

2. de Vries JJ, van Assen S, Mulder AB, Kampinga GA. Positive blood culture with *Plasmodium falciparum*: case report. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;76(6):1098–1099. https://doi.org/10.4269/ajtmh.2007.76.1098.

3. Aesif SW, Swierzbinski MJ, Keiser JF. Positive blood culture results after *Plasmodium falciparum* diagnosis. *Lab Med.* 2014;45(2):e89–e91. https://doi.org/10.1309/LM8BLDCRH6WT0VPP.

4. Weitzel T, Porte L. *Plasmodium falciparum* and blood cultures: 'rings' a bell? *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(8):1097–1098. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.024.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Imagens em Doenças Infeciosas
Imagens em Doenças Infeciosas / Images in Infectious Diseases 2026 – Volume 20 – Número 2

Amoebic Liver Abscess: simultaneous intestinal and hepatic infection

Abcesso hepático amebiano: envolvimento intestinal e hepático concomitante

Daniela Rodrigues da Silva[1], Rita Patrocínio de Jesus[1].

[1] Serviço de Doenças Infeciosas, Unidade Local de Saúde Amadora/Sintra, Amadora, Portugal

Autor correspondente: Daniela Rodrigues da Silva Email: daniela98silva@hotmail.com

DOI: 10.65332/rpdi.v20.156 Recebido: 16 jul 2026 Aceite: 17 set 2026 Publicado: 26 set 2026

Case Presentation

A 27-year-old man from Cape Verde, who had recently arrived in Portugal, already symptomatic and seeking medical care, presented to the emergency department with a one-month history of right upper-quadrant abdominal pain, diarrhoea and weight loss.

Laboratory testing showed thrombocytosis (platelet count, 722 x 10^9/L), leukocytosis (13.1 x 10^9/L; 70.0% neutrophils), C-reactive protein of 18 mg/dL, gamma-glutamyl transferase 214 International Units per litre (IU/L; reference range 40–130) and alkaline phosphatase 163 IU/L (reference range $\leq$ 60); other liver parameters were within normal range. HIV, hepatitis B, and hepatitis C serologies were negative.

Abdominal contrast-enhanced computed tomography (CT) revealed a large (11 x 9 x 15 cm), homogeneous, hypodense hepatic collection extending to the subhepatic lateral abdominal wall, consistent with a liver abscess (figure 1a). Stool microscopy revealed cysts morphologically compatible with *Entamoeba spp. (histolytica or dispar)*, while stool polymerase chain reaction (PCR) confirmed *E. histolytica*. Serology for *E. histolytica* (IgG) was also positive. Ultrasound-guided drainage yielded greyish, "anchovy-paste"-like material (figure 1b). Direct microscopic examination of the aspirate did not identify trophozoites, and bacterial cultures were negative; PCR of the aspirate confirmed *E. histolytica*.

The patient received metronidazole 750 mg every 8 hours for 10 days followed by paromomycin 500 mg every 8 hours for 7 days (approximately 25-–30 mg/kg/day). Symptoms resolved completely, and post-treatment stool PCR for *E. histolytica* was negative. Follow-up CT performed 9 months after treatment showed complete radiological resolution of the abscess.

Liver abscess is the most common extraintestinal manifestation of *Entamoeba histolytica* infection and predominantly affects young men from endemic regions[1,2]. Since intestinal infection precedes hepatic dissemination, most patients with amoebic liver abscess do not have detectable concurrent intestinal infection at presentation, making the simultaneous detection of *E. histolytica* in stool and liver abscess aspirate a noteworthy finding[1,3,4].

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

This case highlights the importance of considering *E. histolytica* in the differential diagnosis of liver abscesses, particularly in patients with a history of residence in or travel to endemic areas, and illustrates the characteristic "anchovy-paste" aspirate associated with amoebic liver abscess. In addition to serology, early stool PCR may provide a rapid, non-invasive means of diagnosis, particularly in patients with gastrointestinal symptoms or when percutaneous drainage is not indicated or feasible, or is delayed. The combination of epidemiological history with microbiological and molecular findings is essential for establishing a timely diagnosis, particularly in non-endemic settings[1,2].

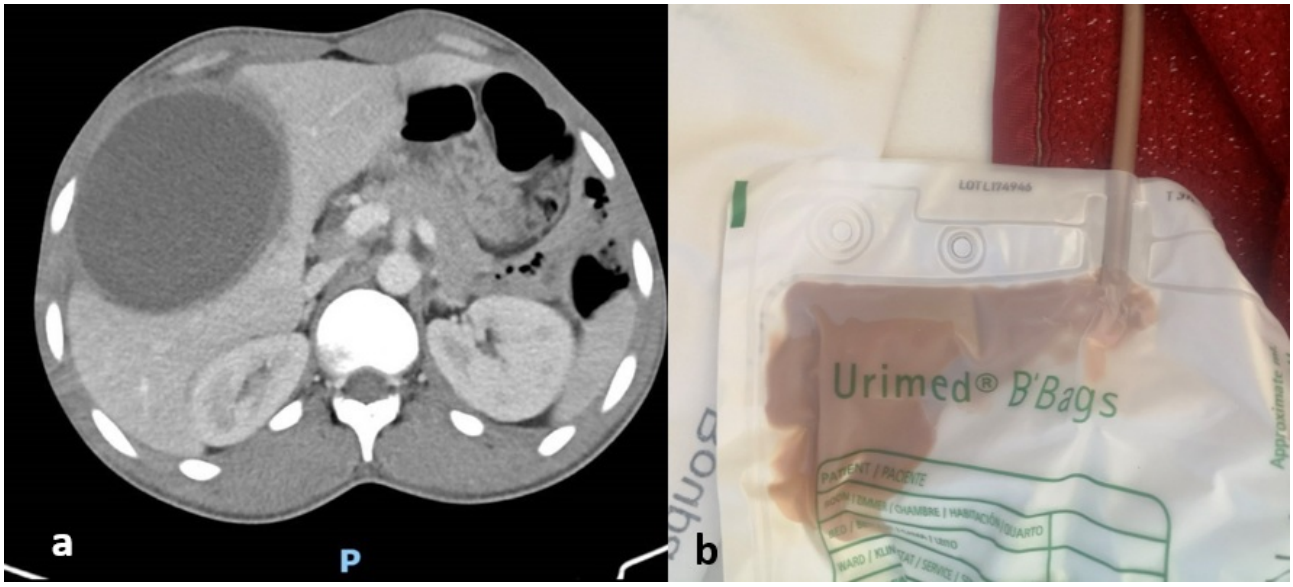


Figure 1. (1a) Contrast-enhanced abdominal computed tomography showing a large (11 x 9 x 15 cm) homogeneous hypodense abscess occupying the right hepatic lobe. (1b) Ultrasound-guided percutaneous drainage yielding the characteristic "anchovy-paste" aspirate of an amoebic liver abscess.

Author Contributions

Daniela Rodrigues da Silva: Conceptualization, Validation, Data collection and analysis, Writing – original draft.

Rita Patrocínio de Jesus: Conceptualization, Writing – review & editing, Supervision.

Funding

No funding was received for this study.

Ethics Statement

This study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from the patient for publication of clinical details and images.

Conflicts of Interest

All authors report no conflicts of interest relevant to this article.

References

1. Kantor M, Abrantes A, Estevez A, Schiller A, Torrent J, Gascon J, et al. *Entamoeba histolytica*: updates in clinical manifestation, pathogenesis, and vaccine development. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;2018:4601420. https://doi.org/10.1155/2018/4601420.

2. Kumanan T, Sujanitha V, Sreeharan N. Amoebic liver abscess: a neglected tropical disease. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(2):160–162. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30696-6.

3. Wuerz T, Kane JB, Boggild AK, Krajden S, Keystone JS, et al. A review of amoebic liver abscess for clinicians in a nonendemic setting. *Can J Gastroenterol.* 2012;26(10):729–733. https://doi.org/10.1155/2012/852835.

4. Shirley DAT, Haque R, Moonah SN. *Entamoeba* species, including amebic colitis and liver abscess. In: Blaser MJ, Cohen JI, Holland SM, et al., editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2026. Chapter 278.

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Imagens em Doenças Infeciosas
Imagens em Doenças Infeciosas / Images in Infectious Diseases 2026 – Volume 20 – Número 2

Exuberant oral plaques as a manifestation of secondary syphilis

Placas orais exuberantes como manifestação de sífilis secundária

Catarina Reis[1].

[1] Serviço de Estomatologia, Unidade Local de Saúde Gaia Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

Autor correspondente: Catarina Reis Email: granadilha@gmail.com

DOI: 10.65332/rpdi.v20.149 Recebido: 08 set 2026 Aceite: 26 set 2026 Publicado: 28 set 2026

Case Presentation

A 50-year-old woman was referred to the Stomatology Department for painful whitish oral plaques persisting for six months, despite treatment with fluconazole. Examination revealed thick, bulky white plaques involving the buccal mucosa and soft palate (figure 1). Three months earlier, she had developed a copper-coloured maculopapular rash on the trunk, associated with arthralgia and patchy alopecia.

The rapid plasma reagin (RPR) was reactive at 1:1024, with a positive treponemal test (ECLIA), while HIV screening was negative.

The differential diagnosis included oral candidiasis, lichen planus, herpes simplex infection, squamous cell carcinoma, and secondary syphilis. An incisional biopsy was performed, and immunohistochemical staining demonstrated numerous *Treponema pallidum* organisms within the epithelium, confirming secondary syphilis with oral involvement.

The patient received a single intramuscular dose of benzathine penicillin G (2.4 million units), with complete resolution of the oral lesions within several weeks. No recurrence was observed during 17 months of clinical follow-up. The RPR titre declined from 1:1024 at baseline to 1:16 at 4 months, 1:8 at 9 months, and 1:2 at 16 months, remaining stable at 20 months of serological follow-up.

Oral manifestations of secondary syphilis are uncommon and may be clinically heterogeneous, presenting as mucous patches or as erythematous, erosive, ulcerative, or plaque-like lesions that can mimic infectious, inflammatory, or neoplastic conditions[1–3]. Although diagnosis is primarily based on clinical and serological findings, histopathology and direct detection of *T. pallidum* can be particularly useful in atypical presentations[4].

This case highlights the importance of considering secondary syphilis in the differential diagnosis of persistent or atypical oral lesions, particularly when accompanied by systemic manifestations suggestive of disseminated treponemal infection.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0



Figure 1. Thick, whitish plaques with partially defined borders involving the soft palate, with adjacent erythema.

Author Contributions

Catarina Reis: Conceptualization, Validation, Writing – original draft, Writing – review & editing, Visualization.

Funding

No funding was received for this study.

Ethics Statement

This study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki.

The patient provided written informed consent for publication of clinical details and image.

Conflicts of Interest

The author reports no conflicts of interest relevant to this article.

References

1. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. *Oral and maxillofacial pathology.* 4th ed. St Louis: Elsevier; 2015.
2. Rohban J, Saad G, Khalil G, Manhal W. Oral manifestations secondary syphilis. *Cureus.* 2026;18(2). https://doi.org/10.7759/cureus.103185.
3. Lampros A, Seta V, Gerhardt P, Isnard C, Husson C, Dupin N. Oral forms secondary syphilis: illustration pitfalls by the great imitator. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(2):348–353. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.089.
4. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočnik M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(3):574–588. https://doi.org/10.1111/jdv.16946.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Cartas ao Editor
Cartas ao editor / Letters to the Editor 2026 – Volume 20 – Número 2

O Estado Atual das Doenças Infeciosas no Mundo e o seu Impacto Global

The Current State of Infectious Diseases Worldwide and Their Global Impact

Ricardo Correia Abreu[1].

[1] Serviço de Doenças Infeciosas, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal

Autor correspondente: Ricardo Correia Abreu Email: rca.learning@outlook.com

DOI: 10.65332/rpdi.v20.152 Recebido: 19 mai 2026 Aceite: 01 jun 2026 Publicado: 01 set 2026

As doenças infeciosas sempre acompanharam a humanidade, moldando não apenas a história da medicina, mas também a trajetória das sociedades. Desde as grandes epidemias da antiguidade, passando pela peste negra na Idade Média, pela pandemia de gripe de 1918, até à pandemia de COVID-19 – ainda tão presente na memória coletiva –, os microrganismos têm mostrado a sua impressionante capacidade de adaptação e a sua aptidão em condicionar o destino de povos e nações. No século XXI, muitos acreditaram que a medicina moderna, com os antibióticos, antivirais e vacinas, teria vencido grande parte dessas ameaças. Contudo, a realidade é bem mais complexa: as doenças infeciosas continuam a ser uma das principais causas de morte e de incapacidade no mundo, e o seu impacto global extravasa a esfera da saúde, atingindo também a economia, a política, o ambiente e a forma como as comunidades interagem entre si.

Atualmente, morrem todos os anos milhões de pessoas em todo o mundo de doenças que poderiam ser prevenidas ou tratadas, como a tuberculose, a malária ou outras infeções respiratórias. Apesar dos progressos, estas doenças permanecem desproporcionalmente concentradas em países de baixo e médio rendimento, refletindo as desigualdades sociais e económicas que caracterizam a saúde global. A tuberculose, por exemplo, continua a ser uma das infeções mais letais, responsável por mais de um milhão de óbitos por ano, sendo particularmente preocupante o crescimento de formas multirresistentes, que dificultam o tratamento e exigem terapias longas e dispendiosas. A malária, por sua vez, ainda assola regiões inteiras da África subsaariana, afetando sobretudo crianças pequenas e grávidas, mesmo após décadas de campanhas de prevenção. O vírus da imunodeficiência humana (VIH) representa outro desafio central: embora a introdução da terapêutica antirretrovírica tenha transformado esta infeção numa doença crónica controlável, ainda existem milhões de pessoas sem acesso ao tratamento, sobretudo em zonas onde os sistemas de saúde são frágeis.

Para além destas doenças já conhecidas, o mundo tem enfrentado um fenómeno crescente de doenças

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

emergentes e reemergentes. O vírus Ébola, identificado pela primeira vez em 1976, tem provocado surtos recorrentes em comunidades da África Ocidental e Central, revelando como os sistemas de vigilância e resposta rápida ainda são insuficientes em muitas regiões. Mas nenhum exemplo é mais marcante do que a pandemia de COVID-19. Em poucos meses, um novo coronavírus conseguiu atravessar fronteiras, desafiar os sistemas de saúde dos países mais ricos e provocar uma disrupção global sem precedentes em tempos recentes. Para além das mortes e da sobrecarga hospitalar, a pandemia mostrou a fragilidade das cadeias de abastecimento, revelou desigualdades no acesso a vacinas e gerou um impacto económico que afetou quase todos os setores da sociedade. Apesar de ter impulsionado a ciência — como se viu no desenvolvimento rápido das vacinas de ARNm — a COVID-19 também deixou claro que o mundo não estava preparado para responder de forma equitativa a uma crise desta dimensão.

Outro problema silencioso, mas cada vez mais reconhecido, é a resistência aos antimicrobianos. Durante décadas, os antibióticos foram considerados um triunfo absoluto da medicina moderna, permitindo tratar infeções outrora fatais e tornando seguras cirurgias e tratamentos oncológicos. Hoje, porém, a utilização excessiva e muitas vezes inadequada destes medicamentos, tanto em humanos como na produção animal, criou um cenário preocupante: bactérias resistentes que já não respondem aos fármacos de primeira linha. Estima-se que milhões de mortes por ano estejam associadas a este fenómeno, e se nada for feito, o mundo poderá regressar a uma era em que uma simples infeção urinária ou uma pneumonia poderia matar. Esta realidade ameaça não apenas a saúde individual, mas todo o sistema de cuidados modernos, porque coloca em risco procedimentos médicos que dependem da eficácia dos antibióticos, como transplantes, cesarianas ou tratamentos de quimioterapia.

As doenças infeciosas não afetam todos por igual. O seu peso está fortemente condicionado por fatores socioeconómicos, geográficos e até culturais. Em países desenvolvidos, onde existe acesso a antibióticos, vacinas e saneamento básico, muitas doenças que antes causavam mortalidade em massa foram controladas. Já em países em desenvolvimento, a combinação de pobreza, falta de infraestrutura sanitária, conflitos armados e sistemas de saúde frágeis cria um terreno fértil para a propagação de surtos. Isto é visível, por exemplo, em crises humanitárias nas quais populações deslocadas vivem em campos sem acesso a água potável e cuidados médicos mínimos, aumentando o risco de cólera, sarampo ou outras infeções. Para além disso, o fenómeno das migrações e as viagens internacionais facilitam a disseminação rápida de agentes patogénicos, tornando qualquer surto local num potencial problema mundial.

O impacto das doenças infeciosas ultrapassa em muito as estatísticas de mortalidade. Elas têm consequências sociais e económicas profundas. Uma infeção grave pode retirar um trabalhador da sua atividade durante semanas ou meses, gerando perda de rendimento e afetando famílias inteiras. A nível macroeconómico, surtos como o da COVID-19 mostraram como uma doença pode paralisar indústrias, provocar recessões e alterar o comércio internacional. Os custos diretos incluem hospitalizações, medicamentos e programas de prevenção; os indiretos incluem o absentismo laboral, a perda de produtividade e até o impacto psicológico prolongado nas comunidades afetadas. Não é exagero afirmar que as doenças infeciosas podem condicionar a estabilidade política e económica de países inteiros, sobretudo quando os sistemas de saúde já são frágeis e não conseguem responder à pressão de uma epidemia.

Um aspeto frequentemente esquecido é o estigma associado a algumas doenças infeciosas. O VIH é talvez o exemplo mais conhecido: para além do impacto clínico, esta infeção carrega um peso social que, em muitos contextos, resulta em discriminação e exclusão. Pessoas que vivem com o VIH podem ser afastadas de empregos, famílias ou comunidades, não por incapacidade física, mas pelo preconceito enraizado em torno da doença. Esse estigma é, por si só, um obstáculo ao con-

trolo das infeções, porque leva muitos a evitar o teste e o tratamento, perpetuando a cadeia de transmissão. Situações semelhantes ocorrem com a tuberculose e até com a COVID-19, onde em várias partes do mundo pessoas infetadas foram alvo de rejeição ou marginalização.

Apesar de tantos desafios, o panorama não é apenas de ameaça. Há razões para otimismo. As campanhas de vacinação continuam a ser uma das ferramentas mais eficazes da saúde pública. Do sarampo à poliomielite, passando pela própria COVID-19, a imunização em massa já salvou milhões de vidas. O investimento em investigação científica tem produzido avanços notáveis, como a terapia antirretrovírica para o VIH, os novos tratamentos para a hepatite C que permitem a cura e o desenvolvimento de medicamentos inovadores contra a malária. Além disso, a digitalização e o uso de *big data* permitem hoje uma vigilância epidemiológica mais rápida e eficiente, capaz de detetar surtos antes que se transformem em epidemias.

O futuro do combate às doenças infeciosas passa por uma visão integrada, muitas vezes descrita pelo conceito *One Health*. Esta abordagem reconhece que a saúde humana está interligada com a saúde animal e ambiental. Muitos dos vírus emergentes têm origem zoonótica, como demonstram, entre outros, o Ébola, o VIH ou os coronavírus, ultrapassando a barreira entre espécies, através de contactos cada vez mais frequentes, resultado da desflorestação, da urbanização descontrolada e do comércio de animais selvagens. Ao compreender que a saúde não é isolada, mas parte de um ecossistema complexo, torna-se possível planear respostas mais abrangentes e sustentáveis.

Outro ponto fundamental será o reforço da cooperação internacional. Doenças infeciosas não conhecem fronteiras, e por isso nenhum país pode enfrentar sozinho estas ameaças. A partilha de informação científica, a colaboração em programas de vacinação global e o apoio financeiro e técnico a países em desenvolvimento são elementos-chave para evitar que surtos locais se tornem pandemias globais. A COVID-19 mostrou tanto o melhor como o pior desse espírito colaborativo: se por um lado houve cooperação científica sem precedentes, por outro, o acesso desigual a vacinas revelou como os interesses nacionais podem prevalecer sobre a solidariedade global.

Em resumo, as doenças infeciosas continuam a ser um desafio incontornável para a humanidade, mesmo num tempo em que a medicina e a tecnologia fizeram progressos que há poucas décadas pareciam improváveis. Recordam-nos a vulnerabilidade humana face a organismos microscópicos, mas também a capacidade de resposta e inovação que caracteriza a nossa espécie. O impacto global destas doenças não se mede apenas em vidas perdidas, mas também em desigualdades reforçadas, economias fragilizadas e sistemas de saúde testados ao limite. O futuro dependerá de como o mundo consegue aprender com as crises passadas, investir em prevenção e investigação e, sobretudo, garantir que o acesso aos avanços da ciência é equitativo e universal. Porque enquanto houver comunidades sem acesso a cuidados básicos de saúde, a ameaça das doenças infeciosas continuará a pairar sobre todos nós, lembrando-nos que na saúde global ninguém está verdadeiramente protegido até que todos estejam.

Referências bibliográficas

1. World Health Organization. Global Health Estimates [Internet]. Geneva: WHO; [cited 2026 Aug 3]. Available from: https://www.who.int/data/global-health-estimates.
2. Naghavi M, et al. Global burden associated with 85 pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Infect Dis.* 2024;24(8). Available from: https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(24)00158-0/fulltext.
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2024 [Internet]. Geneva: WHO; 2024. Available from: https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024.
4. World Health Organization. World malaria report 2024 [Internet]. Geneva: WHO; 2024. Available from: https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2024.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

5. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics - Fact sheet [Internet]. Geneva: UNAIDS; 2026. Available from: https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet.

6. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629–655. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0.

7. Jesudason T, et al. Impact of vaccines in reducing antimicrobial resistance. *Lancet Microbe*. 2025. Available from: https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(24)00308-2/fulltext.

8. World Health Organization. Global report on infection prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2022. https://www.who.int/publications/i/item/9789240051164.

9. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations, United Nations Environment Programme, World Organisation for Animal Health. One Health Joint Plan of Action (2022–2026): working together for the health of humans, animals, plants and the environment. Geneva: World Health Organization; 2022. https://www.who.int/publications/i/item/9789240059139.

10. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. Geneva: WHO. Available from: https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19.

11. Micah AE, Su Y, Bachmeier SD, Chapin A, Cogswell IE, Crosby SW, et al. Health sector spending and spending on HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria, and development assistance for health: progress towards Sustainable Development Goal 3. *Lancet*. 2020;396(10252):693–724. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30608-5.

12. Mills JP, Marchaim D. Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: infection prevention and control update. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35(4):969–994. https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.08.001.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

In memoriam 2026 – Volume 20 – Número 2

In Memoriam: Professor Doutor António Meliço-Silvestre

In Memoriam: A Tribute to Professor António Meliço-Silvestre

Professor Doutor Saraiva da Cunha

Autor correspondente: Professor Doutor Saraiva da Cunha Email: saraivainf@netcabo.pt

DOI: 10.65332/rpdi.v20.157 Recebido: 12 jul 2026 Aceite: 17 jul 2026 Publicado: 28 ago 2026



Professor Doutor António Abel Garcia Meliço-Silvestre (1946–2026)

O Professor Doutor António Abel Garcia Meliço-Silvestre nasceu no dia 29 de setembro de 1946 e faleceu no dia 8 de junho de 2026. Médico especialista em Medicina Interna, Cardiologia e Doenças Infeciosas, foi diretor do Serviço de Doenças Infeciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

entre 1985 e 2003. O impulso que soube transmitir aos que o acompanharam ao longo de todos aqueles anos, o dinamismo e a criatividade que o caracterizavam, a inquietude do pensamento e os valores éticos e humanistas que perfilhava, foram luzes orientadoras para muitos de nós.

O Professor Doutor Meliço-Silvestre, um visionário, preparou o Serviço de Doenças Infeciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra para os grandes desafios que veio a enfrentar. Desde a pandemia de infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH), em que teve a oportunidade de tratar os primeiros doentes em Portugal, o Serviço sempre se posicionou na primeira linha da assistência aos doentes com patologia infeciosa.

Entre 1988 e 1996, o Professor Doutor Meliço-Silvestre foi presidente do Conselho de Administração dos Hospitais da Universidade de Coimbra, acumulando o cargo de Diretor Clínico nos anos de 1990 a 1996.

Também foi por sua iniciativa, em consonância com as preocupações humanistas com os mais pobres e desfavorecidos, particularmente com as populações martirizadas de África, que se desenrolou um projeto inédito e de grande alcance social, que se materializou no envolvimento dos Hospitais da Universidade de Coimbra no programa de cooperação com o Hospital Escolar Dr. António Agostinho Neto, em S. Tomé e Príncipe, que permitiu que muitos profissionais de saúde se deslocassem para aquelas ilhas em missão de cooperação e que deixou marcas profundas em todos os que nela participaram.

A par da carreira hospitalar, há que destacar uma carreira universitária excecional. Licenciou-se em Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra em 1970, a que se seguiram as provas de doutoramento (em 1982) e as provas de agregação (em 1986). Regeu a Cadeira de Doenças Infeciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra desde 1990 até 2016, ano em que atingiu a idade de jubilação. Tomou posse em 1993 como Professor Catedrático de Medicina Interna – Subgrupo de Doenças Infeciosas e Parasitárias – da mesma Faculdade. Para além de uma atividade docente e de investigação notável, teve um contributo essencial na governação da sua Faculdade e da sua Universidade, assumindo múltiplos cargos nos diversos órgãos de gestão. O Professor Doutor Meliço-Silvestre foi diretor do Laboratório de Microbiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, presidente do Conselho Científico, presidente da Assembleia da Faculdade de Medicina e membro do Conselho Geral da Universidade de Coimbra.

Na Ordem dos Médicos integrou o Colégio de Cardiologia (1976), o Colégio de Medicina Interna (1976) e o Colégio de Doenças Infeciosas (1992). Possuía também a Competência em Gestão de Serviços de Saúde. Foi coordenador do Conselho Nacional de Ensino e Educação Médica da Ordem dos Médicos entre 2003 e 2005 e presidente do Colégio de Doenças Infeciosas da Ordem dos Médicos entre 2003 e 2006.

Dedicou-se ao associativismo médico e integrou os corpos diretivos de várias sociedades científicas. Foi presidente da Direção da Sociedade Portuguesa de Doenças Infeciosas em dois mandatos, entre 1996 e 1998 e entre 2003 e 2005. Foi também presidente da Assembleia Geral desta Sociedade entre 2007 e 2010. Presidiu à Direção da Associação Portuguesa para o Estudo Clínico da SIDA (APECS) nos anos de 1995 a 1997 e da European Society of Chemotherapy – Infectious Diseases, em dois mandatos consecutivos, entre 2004 e 2008.

O Professor Doutor Meliço-Silvestre teve uma prolífica produção científica, com inúmeros artigos científicos e textos de opinião nas mais diversas revistas nacionais e internacionais. Foi editor de vários livros e autor de editoriais e de capítulos de livros em que abordou temas muito diversos. Após a governação da Revista Portuguesa de Doenças Infeciosas ter transitado da anterior Cooperativa Editora Infecon para a Sociedade Portuguesa de Doenças Infeciosas e Microbiologia Clínica, o Professor Doutor Meliço-Silvestre foi o seu diretor durante os anos de 2003 a 2017.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Como reconhecimento da sua grande envolvência e dedicação aos doentes com infeção por VIH, entre 2003 e 2005, o Professor Doutor Meliço-Silvestre foi coordenador da Comissão Nacional de Luta contra a SIDA.

Académico Emérito da Academia Nacional de Medicina de Portugal e Sócio Correspondente da Academia Portuguesa das Ciências foi condecorado pela Presidência da República, em 2010, como Grande-Oficial da Ordem do Mérito. O Ministro da Saúde, por sua vez, atribuiu-lhe o prémio de Serviços Distintos do Ministério da Saúde, grau ouro, no decurso das cerimónias do Dia Mundial da Saúde, que se comemorou no dia 7 de abril de 2015.

Assim, é com grande tristeza e pesar que vemos partir um amigo, distinto médico e professor universitário que muito engrandeceu as instituições que serviu. O seu contributo para o progresso da Infeciologia portuguesa nunca será esquecido.

Professor Doutor Saraiva da Cunha

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0