

Declaração de Berlim da União Europeia dos Médicos Especialistas – (UEMS) - Secção de Doenças Infecciosas (ID)

/5

- /7 Risco cardiovascular estimado em doente com VIH

- /12 Importância da colonização nasal por *Staphylococcus aureus* metilino-resistente numa enfermaria de Medicina

- /20 O Panorama da Sífilis Congénita num Hospital Nível III

- /26 Febre persistente com hemoculturas negativas

- /31 Síndrome da Algália Roxa

- /34 Endocardite por *Serratia marcescens*: relato de um caso clínico e revisão da literatura





Ficha Técnica

/ Propriedade, Edição e Publicidade

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

/ Diretor

Prof. Doutor Saraiva da Cunha

/ Paginação

Glauco Magalhães

/ Revisão

Dra. Margarida Baldaia

/ Impressão

Papelmunde

/ Depósito legal

246017/06

/ ISSN 0870-1571

/ ISSN 2183-671X (edição digital)

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

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

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

Indexada no Índice das Revistas Médicas Portuguesas.

Corpos Sociais da SPDIMC

/ Direção

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

/ Assembleia-Geral

Presidente – Prof.ª Dra. Maria Helena Ramos
Vice-Presidente – Prof.ª Dra. Maria Lurdes Santos
Secretária – Dra. Ana Cláudia Santos

/ Conselho Fiscal

Presidente – Prof. Dr. Saraiva da Cunha
Vice-Presidente – Dra. Graça Ribeiro
Vogal – Dra. Célia Oliveira

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

/ Diretor

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

/ Diretor Honorário

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

/ Editor

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

/ Conselho Científico

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

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

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

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

Prof. Doutor Fernando Maltez
Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

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

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

Dra. Graça Ribeiro
Assistente Hospitalar Graduado Sénior (aposentado)

Prof.ª Dra. Helena Ramos

Centro Hospitalar do Porto; Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Prof.ª Doutora Lurdes Santos

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

Dra. Maria José Manata

Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

Doutor Nuno Marques

Hospital Garcia de Orta

Dra. Patrícia Pacheco

Hospital Fernando da Fonseca

Dra. Rosário Serrão

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

Prof. Doutor Rui Sarmento e Castro

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar;
Centro Hospitalar do Porto

Prof.ª Doutora Teresa Marques

Faculdade de Medicina da Universidade Nova de Lisboa;
Aposentada

/ Comissão de Honra Nacional

Dr. Abílio Morgado (Lisboa)

Dr. Alves Pereira (Porto)

Dr. A. Rocha Marques (Porto)

Dr. António Vieira (Coimbra)

Dr. António Malhado (Lisboa)

Prof. Doutor António Melo-Silvestre (Coimbra)

Prof. Doutor Armando Porto (Coimbra)

Dr. Carlos Araújo (Lisboa)

Prof. Doutor David Morais (Évora)

Dr. Jorge Nóbrega Araújo (Funchal)

Dr. José Neves (Lisboa)

Dr. José Poças (Setúbal)

Prof. Doutor Melo Cristino (Lisboa)

Prof. Doutor Mota Miranda (Porto)

Dr. Nogueira de Lemos (Coimbra)

Dr. Rui Proença (Lisboa)

/ Comissão de Honra Internacional

Prof. Dr. Evelio Perea (Espanha)

Prof. Dr. J. Pedreira Andrade (Espanha)

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

Prof. Dr. José Prieto (Espanha)

Prof. Dr. Juan Gestal Otero (Espanha)

Prof. Dr. Juan González-Lahoz (Espanha)

Prof. Dr. Juan Picazo (Espanha)

Prof. Dr. Luis Enrique Morano Amado (Espanha)

Prof. Dr. Roberto Focaccia (Brasil)

Prof. Dr. Rogério Pedro (Brasil)

Prof. Dr. Sérgio Cimerman (Brasil)

Prof. Dr. Vicent Soriano (Espanha)

01/RPDI

Janeiro > Abril 2019 / Vol. 15 > N.º 1



European Union Flag

EDITORIAL / EDITORIAL

- 5** Declaração de Berlim da União Europeia dos Médicos Especialistas – (UEMS) - Secção de Doenças Infecciosas (ID)

/ Prof. Jean Paul Stahl / Prof. Hilpi Rautelin / Prof Jesus Rodriguez Bano / Prof Andrew Ullman

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

- 7** Risco cardiovascular estimado em doente com VIH

/ Mariana Alves / Marisa Araújo / Daniela Lages / Cláudia Silva / Luís Caldeira

- 12** Importância da colonização nasal por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente numa enfermaria de Medicina

/ Silva, J. / Bernardo, I. / Jorge, C. / Sá, J. / Carrega, F. / Carvalho, E.
/ Evangelista, M. / Ascensão, M. / Vicente, L.

- 20** O Panorama da Sífilis Congénita num Hospital Nível III

/ Miranda, A.B. / Oliveira, J.F. / Neiva, F. / Alves, M.

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

- 26** Febre persistente com hemoculturas negativas

/ L. Flores / H. Moreira / M.J. Pinto / C. Gomes / C. Andrade / F. Friões

- 31** Síndrome da Algália Roxa

/ P. Neves Tavares / R. Lizardo Grácio / C. Duarte Santos / C. Falcão
/ P. Gonçalves Costa / D. Gomes / A. Ponteá

- 34** Endocardite por *Serratia marcescens*: relato de um caso clínico e revisão da literatura

/ R. Queirós / A. I. Barreira / M. Dinis Mesquita / A. Oliveira e Costa
/ J. Vaz Cunha / F. Guimarães

- 42** Agenda / Notebook

- 43** Checklist

EDITORIAL / EDITORIAL

Declaração de Berlim da União Europeia dos Médicos Especialistas – (UEMS) - Secção de Doenças Infecciosas (ID)

/ Prof. Jean Paul Stahl
President of UEMS, Infectious Disease Section

/ Prof. Hilpi Rautelin
President of UEMS, Section of Medical Microbiology

/ Prof Jesus Rodriguez Bano
President of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

/ Prof Andrew Ullman
UEMS, Infectious Disease Section

O colégio de doenças infecciosas da ordem dos médicos integra, desde a sua fundação, a UEMS-ID e subscreveu, inteiramente, a declaração de Berlim, tornada pública em conferência de imprensa nesta cidade em 20 de Setembro de 2019, aquando da reunião anual daquela secção da UEMS. Pela sua relevância e por solicitação do colégio de doenças infecciosas da ordem dos médicos transcrevemos, na sua versão original, este documento.

European Union of Medical Specialists

Declaration of Physicians Dedicated to the Diagnosis and Care of Patients with Infectious Diseases

As members of the medical profession and representatives of the leading medical societies of our countries, we welcome and support the World Medical Association's revised Declaration of Geneva, 2017.

In a similar way to national states, the European Union (EU) has responsibility for EU-wide laws and standards for health-related products and for services to patients. As citizens of Europe, we are fully committed to these goals and values of the EU, and we demand the very best medical management of patients throughout the world, including within Europe.

As specialists in infectious Diseases and Clinical/Medical Microbiology who practice medicine in Europe, we express our concerns regarding multiple important issues which seriously compromise both the care of individual patients and the wider public health which have not, in our view, yet been adequately addressed. An important additional effect of these issues will be the impact on the costs of provision of services by our national healthcare systems. If these issues are not addressed proactively, these costs will continue to rise significantly over the next few years.

All relevant parties need to be fully aware that infectious diseases do not recognize national borders and that collaborative and coordinated approach are essential with sufficiently high standards of medical care and in Public Health. In particular, multi-antimicrobial resistance, the emergence of new and even life-threatening infectious diseases, a lack of good-quality vaccines for key diseases, and inadequate expertise in international health migration medicine are current challenges for physicians throughout the world. Without adequate attention, the situation will clearly worsen.

While the new concept, "One World, One Health", is certainly a good start, the lack of physicians with appropriate and adequate training in diagnosis, treatment and prevention of infectious diseases is not addressed in this program. The new and formidable challenges can only be mastered across the entire continent of Europe if physicians dedicated to the care of patients suffering from infectious diseases are trained to a uniformly high level in the diagnosis, management, treatment and prevention of infectious diseases. We therefore urgently request support for a well-structured and uniformly high-quality post-graduate

training program for physicians working in Infectious Diseases and Clinical/Medical Microbiology in all of our countries.

Accordingly, we mandate our European and national representatives to strengthen the European ideal of further working together by endorsing uniform specialty training in both specialties throughout Europe.

Este documento, bem como um *press release* e a conferência de imprensa estão disponíveis em <https://uems-id.eu/2019/09/21/hallo-welt/>

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

Risco cardiovascular estimado em doente com VIH

Estimated cardiovascular disease risk in HIV-infected patients

/ Mariana Alves¹ / Marisa Araújo²
/ Daniela Lages² / Cláudia Silva²
/ Luís Caldeira²

¹ CHLN – Hospital Pulido Valente – Medicina III

² CHLN – Hospital Santa Maria – Serviço Doenças Infecciosas

Correspondência:

Mariana Alves

Alameda das Linhas de Torres, 117

1769-001 Lisboa

Email: marianaalves88@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

17/02/2019

Artigo aceite para publicação em

22/05/2019

/ Resumo

Introdução: As recomendações atuais preconizam a avaliação do risco de doença cardiovascular (DCV) em pessoas que vivem com VIH de forma rotineira e regular, usando modelos convencionais de predição de risco. No entanto, os calculadores de risco desenvolvidos na população geral podem ser imprecisos para estimar o risco de DCV em pessoas com VIH. O objetivo do estudo é avaliar o risco cardiovascular em pessoas com HIV utilizando diferentes calculadores de risco e comparar a ocorrência estimada e real de eventos cardiovasculares.

Métodos: Estudo longitudinal em pessoas com VIH com idades entre os 30 e os 75 anos, que frequentam consulta hospitalar num hospital terciário. Dados coletados a partir dos registos médicos durante um período de 5 anos. Os algoritmos de risco clínico (Framingham, modelo D:A:D completo e reduzido) foram calculados e comparados com a ocorrência real de eventos cardiovasculares durante o período de seguimento.

Resultados: Oitenta e sete pessoas com VIH foram incluídas; a mediana de idade foi de 44 anos, sendo 60,9% do sexo masculino. A mediana do risco foi de 2% para o *score* de Framingham, 3% para D:A:D completo e 2% para o D:A:D reduzido. Seis doentes (6,9%) apresentaram eventos cardiovasculares. A equação de Framingham apresenta uma forte correlação com o modelo completo D:A:D e correlação muito forte com o modelo D:A:D reduzido; os modelos D:A:D completo e reduzido apresentam uma correlação muito forte entre si.

Conclusão: Os calculadores de risco cardiovascular subestimaram o risco cardiovascular nesta população (6,9% vs 2,5-3,5%), embora as três pontuações apresentem uma correlação muito boa entre si.

Palavras-chave: VIH; risco cardiovascular; Terapia anti-retroviral; enfarte agudo do miocárdio; Doença cerebrovascular

/ Abstract

Background: Current guidelines recommend assessment of cardiovascular disease (CVD) risk in HIV-infected patients routinely and regularly, using conventional risk prediction models. However, cardiovascular risk score developed in non-HIV population may be inaccurate to estimate CVD risk in HIV-patients. The aim of the present study is to evaluate the prevalence of cardiovascular risk factors among HIV patients using different risk score and compare the estimated and real occurrence of cardiovascular events.

Methods: Cross-sectional study in HIV-infected patients aged between 30 and 75 years old attending the public HIV clinic in a tertiary Portuguese hospital. Data were collected from the medical records of the patients who attended in 2011. Medical records were reviewed during 5 years follow-up regarding the occurrence of new cardiovascular events. Clinical risk scores (Framingham, D:A:D full and reduced model) were calculated at baseline assessment and compared among each other and with the real occurrence of cardiovascular events during follow-up period.

Results: Eighty-seven HIV patients were included, median age was 44 years, 60.9% male. The median cardiovascular risk score was 2% for Framingham score, 3% for D:A:D full and 2% for D:A:D reduced model. Six patients (6.9%) presented cardiovascular events. Cardiovascular risk scores were significantly higher in these patients ($p < 0.05$). Framingham score presents a strong correlation with D:A:D full model and very strong correlation with D:A:D reduced model; D:A:D full and reduced model present a very strong correlation.

Conclusion: We observed that cardiovascular risk scores underestimated the cardiovascular risk in this population (6.9% vs 2.5-3.5%). Although the three scores present a very good correlation among themselves.

Keywords: HIV; Cardiovascular risk; Antiretroviral therapy; Acute myocardial infarction; Cerebrovascular disease

/ Background

Over the last decades, the increase in survival of people living with HIV has contributed to the emergence of cardiovascular and metabolic diseases.^{1,2,3,4,5} Although highly active anti-retroviral therapy (HAART) has reduced morbidity and mortality among HIV patients, it is recognized as independent cardiovascular risk factor.^{1,2,3,4,6}

A recent systematic review and meta-analysis conclude that HIV patients have a higher risk of death and vascular disease than uninfected population. The magnitude of the risk differs by region (USA HIV patients present a higher risk than European).⁷

HIV has been linked to arterial stiffness, pro-inflammatory activation, hypertension which may lead to vascular dysfunction.¹ The mechanism of the increased risk of cardiovascular disease (CVD) among people with HIV infection is multifactorial, mainly supported by dyslipidemia and insulin resistance.³

Observational studies have consistently demonstrated that HIV increases the risk of coronary heart disease, heart failure, ischemic stroke and sudden cardiac death.^{3,6} Although the majority of participants were men, another article confirms HIV-infected women also have an increased risk.⁸

Current guidelines recommend assessment of CVD risk routinely and regularly, using conventional risk prediction models, such as Framingham, or using prediction model tailored to the HIV-infected population, such as D:A:D model. However, cardiovascular risk score developed in non-HIV population may be inaccurate to estimate CVD risk in HIV-patients, since they do not take into account HIV-parameters (ie. HAART, chronic inflammation, immune activation).^{5,6}

D:A:D group developed a full model that incorporates TCD4 lymphocytes count and exposure to HAART and a reduced model that is based on conventional cardiovascular risk factors and TCD4 lymphocytes count only.⁶

The aim of this study is to evaluate the prevalence of cardiovascular risk factors among HIV patients attending an HIV clinic in Portugal, using different cardiovascular risk scores and to compare the estimated risk with the real occurrence of cardiovascular events.

/ Methods

A cohort study was conducted involving HIV-infected patients aged between 30 and 75 years old attending the public HIV clinic in a tertiary hospital.

The data were collected from the medical records of all patients who attended between January and December 2011 to their doctor's appointment (CS). The first medical appointment during 2011 for each patient was selected.

Patients were excluded if had no medical records from 2011, if were infected with HIV-2 and were younger than 30 or older than 75, due to inability to calculate cardiovascular risk score and if they had had previous cardiovascular event.

Data collected included demographic, analytical and therapeutic data required to calculate three cardiovascular risk scores (Framingham, D:A:D full and reduced model) – age, gender, history of smoking, family CVD history, diabetes, treatment with abacavir, years of exposure to nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTI) and Protease inhibitors (PI), Blood pressure lowering treatment, TCD4 lymphocytes count, systolic blood pressure, total cholesterol and HDL. For better characterization of the population nationality, ethnicity, age of diagnose and duration of disease, duration of HAART therapy and plasma VIH RNA level (viral load) were also collected.

Blood pressure was measured using a calibrated automated machine in a sitting position by the nurse team before medical appointment.

During 5 years follow-up (since 2011 till 2016) medical records were reviewed regarding the occurrence of new cardiovascular events (i.e., stroke, acute coronary syndrome, peripheral arterial disease).

Clinical risk scores were calculated and compared among each other and with the real occurrence of cardiovascular events.

Data analyses included descriptive statistics with numbers (proportions) for categorical variables and median (Q25–Q75) for continuous variables. Categorical variables were compared using a chi-squared test or Fisher exact test and quantitative variables by Mann-Whitney test. Continuous variables were correlated using Spearman correlation. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. Statistical analysis was performed in SPSS v21.

/ Results

Characteristics of the study population

Ninety-nine HIV-patients were analyzed, 12 patients were excluded due to age, HIV-2 infection or missing data. Eighty-seven patients included, median age was 44 [40–54] years, 60.9% were male, 74.7% were Portuguese. The majority of participants (88.5%) were on continuous HAART. The median time since diagnosis of HIV infection was 10 [7–12.25] years.

The study population's characteristics are presented in table 1.

Assessment of the 5-year risk of CVD and Cardiovascular events

The median cardiovascular risk score was 2% [1–4%] for Framingham score, 3% [1–5%] for D:A:D full and 2% [1–3%] for D:A:D reduced model (Table 1).

Six patients (6.9%) presented cardiovascular events – 5 coronary heart disease and 1 peripheral artery disease. No patient present stroke. Cardiovascular risk scores were significantly higher in these patients ($p < 0.05$). Five of the six patients were male and born in Portugal and age varies from 42 to 73 years old. Four of six were current smoker and one was previous smoker. None of them had type 2 diabetes mellitus and three had hypertension. All these patients had controlled infection with no detectable viral load and TCD4 lymphocytes > 200 cells. Two patients were previously exposed to abacavir, three patients were on protease inhibitors from 4 to 10 years and all patients were on nucleoside reverse transcriptase inhibitors from 7 to 14 years. Framingham score varies from 3.52% till 13.46%, DAD full from 3.01% till 15.97% and DAD reduced model from 3.01% till 8.56%.

Correlation among CVD risk scores

Regarding all population, Framingham score presents a strong correlation with D:A:D full model ($r=0.857$ $p < 0.0001$) and very strong correlation with D:A:D reduced model ($r=0.909$ $p < 0.0001$). D:A:D full and reduced model present a very strong correlation ($r=0.944$, $p < 0.0001$).

/ Discussion

The general objective of this study was to evaluate accuracy of CV risk scores for predicting cardiovascular events in HIV patients.

As key findings, we observed that CV risk scores underestimated the cardiovascular risk in this population (6.9% vs 2.5–3.5%). Although, the three scores present a very good correlation among themselves. Our population is constituted by middle-aged man, under HAART and with 5 to 22 years of disease. It is interesting to note that none of the patients had cerebrovascular event. In Portugal, distinctly to other European countries, cerebrovascular events are more frequent than coronary heart disease⁹. This could be related to an increased predisposition of HIV-patients to cardiac events comparing to cerebrovascular events.

TABLE 1 – POPULATION CHARACTERISTICS (N=87)

Age (median (Q25;Q75))	44 (40; 54)
Male gender (%)	60.9%
Nationality	
Portugal	74.7%
Angola	10.3%
Cape Verde	5.7%
Mozambique	4.6%
Guinea-Bissau	3.4%
(Unknown)	1.1%
Antihypertensive treatment (%)	9.6%
Systolic Blood pressure (median (Q25;Q75)) mmHg	120 (109; 133)
Diabetes mellitus (%)	4.8%
Cholesterol (median (Q25;Q75))	
Total cholesterol (mg/dL)	185,5 (157.75; 217,5)
High density lipoprotein (mg/dL)	46 (37.75; 56)
Smoke status (%)	
Former smoker	7.4 %
Smoker	46.9%
Family history of premature cardiovascular disease	3.4%
Years since HIV diagnosis (median (Q25;Q75))	10 (7; 12.5)
Antiretroviral therapy (%)	88.5%
Abacavir exposure	16%
NRTI	
Number of patients	79
Years of treatment (median (Q25;Q75))	7.5 (5; 9)
PI	
Number of patients	44
Years of treatment (median (Q25;Q75))	2 (0; 6)
TCD4 lymphocytes	
Absolute count (median (Q25;Q75))	595.3 (380; 756,8)
Percentage	28 (20; 34)
Undetected viral load (%)	73.3%
Cardiovascular risk score	
5 year Framingham score (median (Q25;Q75))	2 (1;4) %
DAD full model (median (Q25;Q75))	3 (1; 4) %
DAD reduced model (median (Q25;Q75))	2 (1; 3%)
Cardiovascular events 5 years follow-up	
Coronary heart disease (%)	5.7%
Peripheral artery disease (%)	1.15%
Stroke (%)	0 %

NRTI: nucleoside reverse-transcriptase inhibitors; PI Protease inhibitors.

Recent article regarding African population present an even lower estimated cardiovascular risk using Framingham and DAD score, 0.7% [0.2–2%] and 0.6% [0.3–1.3%]. This could be related to the relatively young age of their participants (44.4±9.8 years) and the high proportion of females (80%).³

As known, HIV population have a higher CV risk. It is documented an increased risk of arterial coronary disease in HIV patients, and at a younger age when compared with the general population.¹⁰ Hypertension is common among HIV infected individuals and is more prevalent in older and obese adults. Previous study indicated that a similar pattern of behavior for hypertension and comorbidities in HIV patients in comparison to the general population.¹ No significant association was also found between the HIV RNA level or TCD4 lymphocytes count and hypertension in this population.¹ Some studies reported a higher incidence of diabetes mellitus in HIV patients with exposure to HAART, four times higher when compared with non-HIV patients.¹¹

We should also consider pathophysiologic mechanisms related to the virus, based on the immunodeficiency persistence, immune dysregulation, and inflammation virus-related.¹²

Additionally, HAART cause metabolic changes that gives an additional risk to these patients, such as metabolic syndrome.¹³ Therefore, HAART contributes, on one hand, to reduce the endothelial damage, but on the other hand, to endothelial activation through metabolic changes in glucose and lipids.¹⁴

The present study has some limitation. There are many cardiovascular risk factors that are not included in the analyzed scores and could be important in global cardiovascular risk of HIV patients (ex: obesity, hepatitis C status, alcohol and cocaine use). The present study was done in a single outpatient clinic, based on medical records that were analyzed retrospectively. Although there were no missing data, since medical records were very informative affirming or denying cardiovascular risk factors and the occurrence of cardiovascular events.

On the other hand, the study also has several strengths. It was conducted with population undergoing clinical follow-up and having reliable information on HAART use. It includes a 5 years follow-up which gives information about the real occurrence of cardiovascular events.

Despite the low value of the cardiovascular risk score, 6.9% (6 patients) presented cardiovascular events. Although specific HIV-risk score seems to be comparable to general cardiovascular risk scores, as Framingham score, in our population the real occurrence of cardiovascular event was higher than the estimated risk. Further research is needed, with larger sample size to confirm our results and look for other cardiovascular variable that are not considered in currently cardiovascular risk estimation. However, these data reinforce the need to prevent cardiovascular disease in these patients by adopting healthy lifestyle habits, screening and early treatment of comorbidities.

/ References

- Antonello VS, Antonello IC, Grossmann TK, Tovo CV, Pupo BB, Winckler Lde Q. Hypertension—an emerging cardiovascular risk factor in HIV infection. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9(5):403–7.
- Paisible AL, Chang CC, So-Armah KA, Butt AA, Leaf DA, Budoff M, et al. HIV infection, cardiovascular disease risk factor profile, and risk for acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;68(2):209–16.
- Noumegni SR, Bigna JJ, Ama Moor Epse Nkegoum VJ, Nansseu JR, Assah FK, Jingi AM, et al. Relationship between estimated cardiovascular disease risk and insulin resistance in a black African population living with HIV: a cross-sectional study from Cameroon. *BMJ Open.* 2017;7(8):e016835.
- Costa LA, Almeida AG. Cardiovascular disease associated with human immunodeficiency virus: a review. *Rev Port Cardiol.* 2015 Jul-Aug;34(7-8):479–91.
- Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014; 35(21):1373–81.
- Martin-Iguacel R, Llibre JM, Friis-Moller N. Risk of Cardiovascular Disease in an Aging HIV Population: Where Are We Now? *Curr HIV/AIDS Rep.* 2015 Dec;12(4):375–87.
- Gutierrez J, Albuquerque ALA, Falzon L. HIV infection as vascular risk: A systematic review of the literature and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(5):e0176686.
- Womack JA, Chang CC, So-Armah KA, Alcorn C, Baker JV, Brown ST, et al. HIV infection and cardiovascular Disease in Women. *J Am Heart Assoc.* 2014 Oct 16;3(5):e001035.
- Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J.* 2016;37(42):3182–3183.
- Escárcega RO, Franco JJ, Mani BC, Mussini C, Marchetti G, Bellagamba R, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic human immunodeficiency virus infection. *Int J Cardiol.* 2014; 175:1–7.
- Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicentre AIDS cohort study. *Arch Intern Med.* 2005; 165:1179–84.
- Kuller LH, Tracy R, Bellosso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med.* 2008; 5:e203.
- Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA, et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet.* 1999; 353:2093–9.
- Calza L, Manfredi R, Pocaterra D, Chiodo F. Risk of premature atherosclerosis and ischemic heart disease associated with HIV infection and antiretroviral therapy. *J Infect.* 2008; 57:16–32.

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

Importância da colonização nasal por *Staphylococcus aureus* metilino-resistente numa enfermaria de Medicina

Importance of nasal colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a medical ward

/ Silva, J.¹ / Bernardo, I.³ / Jorge, C.¹
/ Sá, J.¹ / Carrega, F.¹ / Carvalho, E.¹
/ Evangelista, M.¹ / Ascensão, M.¹
/ Vicente, L.^{1,2}

¹ Medicina Interna no Centro Hospitalar Cova da Beira

² Medicina Interna e Unidade de Infeciologia do Centro Hospitalar Cova da Beira

³ USF Ribeiro Sanches – ACES Amadora

Correspondência:

João Silva

Enfermaria de Medicina 2/Dr. Garcia de Oliveira,
Centro Hospitalar Cova da Beira, Hospital Pêro da
Covilhã, Quinta do Alvito,

6200-251 Covilhã, Castelo Branco

Telefone: 00351 275 330 000

Email: joaomsilva71@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por
qualquer entidade.

Artigo recebido em
27/03/2019

Artigo aceite para publicação em
29/08/2019

/ Resumo

Introdução: A colonização por *Staphylococcus aureus* metilino-resistente (*MRSA*) está frequentemente associada a infeção, a qual é responsável pelo aumento da morbilidade e mortalidade.

Os autores pretenderam avaliar a prevalência da colonização, fatores de risco, o seu impacto na demora de internamento e na mortalidade e ainda a correlação com infeção por *MRSA*.

Métodos: Estudo retrospectivo, com revisão dos processos dos doentes internados numa enfermaria de Medicina entre 1 de janeiro e 30 de junho de 2017. Documentaram-se os fatores de risco para colonização e indicações para pesquisa segundo a Norma DGS 018/2014. Pesquisou-se *MRSA* por *PCR* de secreções nasais colhidas por médicos ou enfermeiros no primeiro dia de internamento. Definiu-se infeção por *MRSA* quando documentada clínica sugestiva e isolado *MRSA* em cultura. Usou-se *IBM-SPSS*®v25 para análise estatística.

Resultados: Analisaram-se 613 episódios de internamento, nos quais se identificaram fatores de risco para colonização em 333 (54,3%). Realizou-se zaragatoa em 194, sendo 38,1% positivas. Verificou-se que os doentes colonizados tinham mais infeção por *MRSA* (OR:7,9; IC:1,7-37,4; $p=0,008$), sem maior demora de internamento ($p=0,365$) nem mortalidade ($p=0,845$).

Conclusão: O controlo de fatores de risco para colonização nasal é importante na prevenção de infeção por *MRSA*, mas não influencia a demora de internamento nem a mortalidade.

Palavras-chave: *Staphylococcus aureus* metilino-resistente; Colonização nasal; Portugal

/ Abstract

Introduction: Colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is often associated with infection, which is responsible for increased morbidity and mortality.

The authors sought to evaluate the prevalence of colonization, risk factors, their impact on hospitalization delay and mortality and also the correlation with MRSA infection.

Methods: Retrospective study with review of the procedures of patients hospitalized in a medical ward between January 1 and June 30, 2017. The colonization risk factors according to DGS 018/2014 in the process were documented. MRSA was screened by PCR of nasal secretions collected by physicians or nurses on the first day of admission. MRSA infection was defined when documented clinically suggestive and isolated MRSA in culture. We used IBM-SPSS® v25 for statistical analysis.

Results: 613 hospitalization episodes were analyzed, in which 333 (54.3%) risk factors for colonization were identified. A swab was performed in 194, being 38.1% positive. It was found that colonized patients had more MRSA infection (OR: 7.9; CI: 1.7-37.4; $p=0.008$), with no longer hospital stay ($p=0.365$) or mortality ($p=0.845$).

Conclusion: The control of risk factors for nasal colonization is important in the prevention of MRSA infection but does not influence hospitalization delay or mortality.

Keywords: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA); Nasal colonization; Portugal

/ Introdução

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) é um agente ubíquo que pode fazer parte da flora comensal da pele e mucosas^{1,2}. O primeiro isolamento de estirpes de *S. aureus* metilino-resistente (MRSA) foi descrito em 1961, tendo posteriormente aumentado a sua prevalência a nível hospitalar e na comunidade². A prevalência de colonização por *S. aureus* varia entre 20% e 40% consoante as séries^{1,3}. Os indivíduos podem classificar-se como portadores (colonizados) e não portadores (não colonizados)⁴. As narinas são o principal local onde ocorre a colonização por MRSA, e a descolonização nasal está associada à eliminação do agente do organismo⁵.

Sabe-se que indivíduos colonizados com MRSA têm maior probabilidade de desenvolver bacteriemia (odds ratio de 7,06, IC 95% 4,06–10,84) quando comparados com a população colonizada com estirpes sensíveis de *S. aureus*^{4,6,7,8}. Está também documentado que os doentes colonizados por MRSA tem maior morbilidade, mortalidade e internamentos mais longos, comparativamente com os doentes não colonizados, com os consequentes aumentos de custos diretos e indiretos^{9,10}. No entanto, os doentes podem estar colonizados e não desenvolverem doença.

Um estudo prospetivo e multicêntrico de 2003 realizado nos EUA, que incluiu 1100 doentes infetados com MRSA, documentou que em 85% destes existia pelo menos um fator de risco para colonização nasal. Os fatores de risco considerados foram: infeção

documentada após 48h de internamento, história pregressa de internamento, cirurgia, diálise, residência em Lar, presença de dispositivos invasivos ou presença de infeção passada por MRSA. Dos restantes 15%, não foi determinado nenhum fator de risco em 12% e os registos foram inconclusivos em 3%⁷.

Dada a premência de controlo da infeção por MRSA, vários países adotaram estratégias de controlo. A adesão às medidas de controlo de infeção é fundamental na interrupção da transmissão por MRSA¹¹. Em Portugal, uma norma da Direção-Geral da Saúde (NOC 018/2014) tipifica os principais fatores de risco e regulamenta os métodos de rastreio e o protocolo de descolonização nasal¹².

Os principais fatores de risco revistos na literatura são:

- Internamento superior a 48h nos 6 meses anteriores¹²
- Uso de antibióticos superior a 48h nos 6 meses anteriores¹²
- Hemodiálise¹²
- Internamento em Unidade de Cuidados Continuados / Residência em Lar¹²
- Presença de dispositivos invasivos¹²
- Presença de feridas crónicas¹²
- Colonização prévia por MRSA¹²

- Permanência em Unidade de Cuidados Intensivos¹²
- Infecção por VIH¹³
- Cirurgia prévia⁵
- Alterações anatómicas nasais⁵
- Infecção viral das vias aéreas superiores⁵
- Associação com HLA DR3⁵
- Injeções intravenosas repetidas⁵

Desde a aplicação da norma, verificou-se uma diminuição da percentagem de estirpes resistentes em Portugal¹⁴.

/ Objetivos

Pretendeu-se identificar a prevalência dos fatores de risco para a colonização nasal segundo a Norma DGS 018/2014 nos doentes internados numa enfermaria de Medicina, avaliar a prevalência de colonização nos doentes com fatores de risco para colonização supracitados, avaliar a correlação entre colonização nasal e infecção por *MRSA* e avaliar o impacto da colonização nasal na mortalidade.

/ Material e métodos

Foram revistos os processos dos episódios de internamento no período entre 1 de janeiro de 2017 e 30 de junho de 2017 na Enfermaria de Medicina Garcia de Oliveira do Centro Hospitalar Cova da Beira. Os dados clínicos foram recolhidos a partir dos processos eletrónicos.

Definiram-se os fatores de risco (FR) para colonização por *MRSA*, com base na Norma DGS 018/2014¹²:

1. Internamento superior a 48h nos 6 meses precedentes
2. Uso de antibióticos superior a 48h nos 6 meses precedentes
3. Hemodiálise (HD)
4. Internamento em Unidade de Cuidados Continuados (UCC)/ Residência em Lar
5. Presença de dispositivos invasivos
6. Presença de feridas crónicas
7. Colonização prévia por *MRSA*
8. Permanência em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI)

Considerou-se aplicável o ponto 4. (*Internamento em UCC/ Residência em Lar*) quando residentes nestas instituições.

Excluíram-se os doentes frequentadores de centros de dia e/ou beneficiários de apoio domiciliário.

Considerou-se aplicável o ponto 7. (*Colonização prévia por MRSA*) quando documentado isolamento de *MRSA* na zaragatoa nasal por *Polymerase Chain Reaction* (PCR) no passado.

Considerou-se aplicável o ponto 8. (*Permanência em UCI*) quando o doente foi transferido para a enfermaria no episódio de internamento.

Consideraram-se todos os episódios de internamentos relativos a cada doente (uma vez que o doente pode apresentar diferentes fatores de risco para colonização em diferentes internamentos).

Considerou-se que os doentes com um ou mais fatores de risco para colonização por *MRSA* foram candidatos a realização de zaragatoa para deteção de colonização por *MRSA*, exceto os doentes colonizados crónicos. As zaragatoas foram realizadas por médicos ou enfermeiros no Serviço de Urgência ou à entrada na Enfermaria de Medicina, nas primeiras 24 horas de internamento. Colheu-se amostra de secreções nasais em uma narina. A pesquisa de *MRSA* foi realizada por *PCR*.

Considerou-se conhecer o estado de colonização dos doentes quando realizaram zaragatoa nasal no episódio de internamento e quando eram doentes colonizados crónicos. Em cada episódio de internamento, classificou-se o doente como colonizado ou não colonizado. Os doentes estão colonizados quando se documenta zaragatoa nasal positiva para *MRSA* e não colonizados quando se documenta zaragatoa nasal negativa para *MRSA*. Os doentes colonizados crónicos têm zaragatoa nasal positiva por método cromogénico após tentativa de descolonização recomendada na NOC 018/2014. Estes doentes não têm indicação para realizar zaragatoa nasal em internamentos posteriores¹² e são classificados como colonizados em internamentos subsequentes. Nos restantes doentes considerou-se desconhecido o estado de colonização.

Definiu-se infecção respiratória por *MRSA* quando estão documentados, no processo de internamento, a clínica, alterações sugestivas em telerradiografia do tórax e isolamento de *MRSA* em expetoração, secreções brônquicas e/ou hemocultura de duas amostras de sangue. Assumiu-se infecção urinária quando estão documentados em processo de internamento a clínica sugestiva de infecção urinária e isolamento de *MRSA* em urocultura e hemocultura. Considerou-se bacteriemia quando foi isolado *MRSA* em hemocultura de duas amostras de sangue periférico de dois membros.

As variáveis qualitativas são descritas de acordo com as suas frequências. As variáveis quantitativas são descritas como médias e respetivos desvios-padrão ou medianas (em caso de coeficiente de variabilidade > 50%). A comparação entre grupos, com base em variáveis qualitativas, foi feita com o teste *chi-quadrado*.

A comparação entre variáveis quantitativas e qualitativas foi feita com testes não paramétricos, nomeadamente teste de *Mann-Whitney*. Calculou-se *odds ratio* (OR) por Regressão Logística Binominal, com Intervalo de Confiança para 95%. Considerou-se significância estatística quando $p < 0,05$. Realizou-se a análise estatística com *IBM SPSS Statistics Subscription*® versão 25.

/ Resultados

Caracterização da população internada

Foram revistos 613 episódios de internamento referentes ao período de 1 de janeiro de 2017 a 30 de junho de 2017, que correspondem a 532 doentes (dos quais, 54 tiveram dois internamentos, 12 tiveram três internamentos e 1 teve quatro internamentos). A maioria dos internamentos correspondeu a doentes do género feminino (n=320; 52,2%) com idade média de $77 \pm 15,1$ anos, sendo a mediana da demora de internamento 9 dias.

Identificou-se um ou mais fatores de risco para colonização por *MRSA* em 333 internamentos, o que corresponde a 54,3% do total de internamentos (333/613).

Dos internamentos em que se identificou um ou mais fatores de risco (n=333), 45,6% dos doentes correspondem a indivíduos do género masculino (152/333) (Gráfico I). Os fatores de risco para colonização por *MRSA* mais frequentemente descritos foram: *uso de antibiótico nos 6 meses precedentes* (59,5%; 198/333), *internamento superior a 48h nos 6 meses precedentes* (52,6%; 175/333) e *residência em Lar* (52%; 173/333) (Tabela I). Identificou-se a mediana de fatores de risco para colonização por internamento como 2. Em 10 internamentos verificou-se que os doentes eram portadores crónicos, pelo que não tiveram indicação para realizar pesquisa por zaragatoa nasal. Realizou-se zaragatoa nasal em 60% (194/323) dos internamentos em que se documentou indicação para efetuar zaragatoa nasal* (Fig. I.). Considerou-se desconhecido o estado de colonização de 409 doentes.

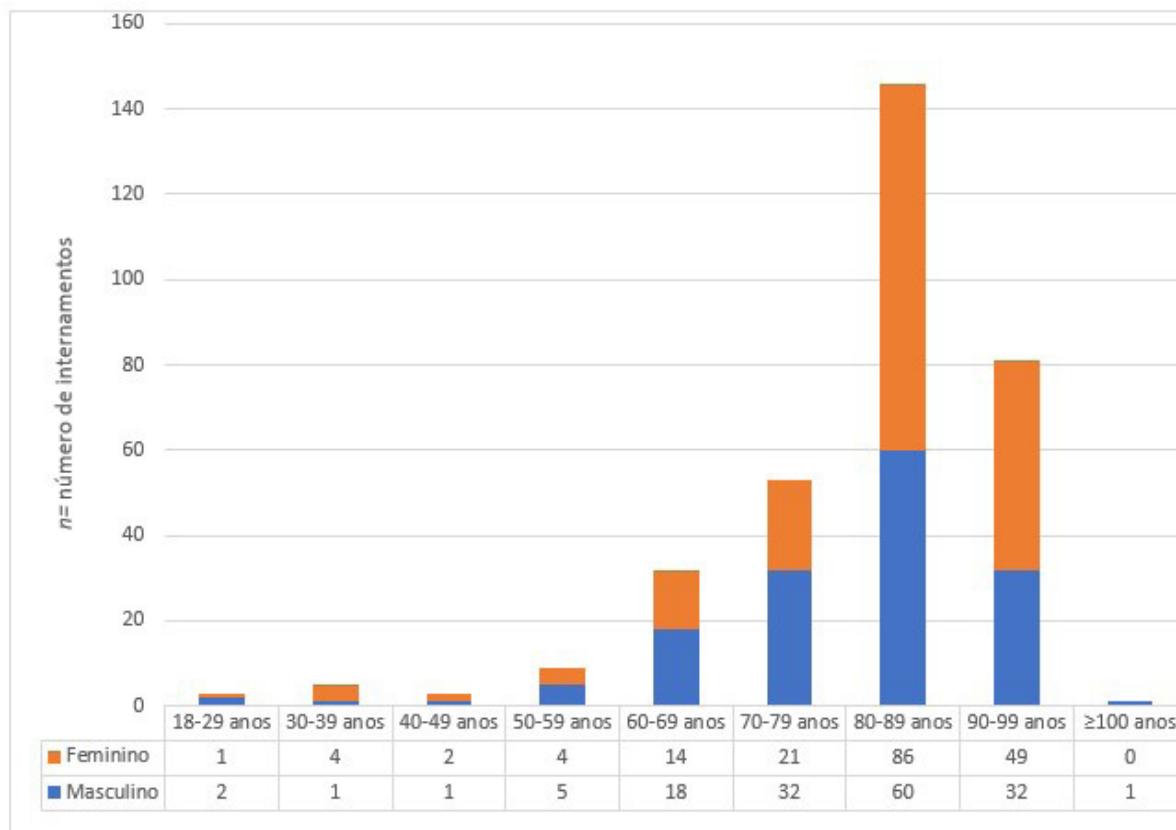


Gráfico I – Caracterização dos doentes internados por episódio de internamento com um ou mais fatores de risco para colonização

* Considerou-se que os doentes tinham indicação para realizar zaragatoa nasal quando se identificou um ou mais fatores de risco para colonização nasal durante o internamento (n=333), excluindo os doentes colonizados crónicos (n= 10). Portanto, considerou-se existir indicação para realização de zaragatoa nasal em 323 episódios de internamento.

TABELA I – NÚMERO DE EPISÓDIOS DE INTERNAMENTO EM QUE SE REGISTOU CADA FATOR DE RISCO (N= 333)	
FATOR DE RISCO	NÚMERO DE INTERNAMENTOS COM FR
Uso de antibióticos superior a 48h nos 6 meses precedentes	198
Internamento superior a 48h nos 6 meses precedentes	175
Residência em Lar	173
Presença de feridas crónicas	51
Presença de dispositivos invasivos	49
Colonização prévia por MRSA	46
Internamento em Unidade de Cuidados Continuados	11
Permanência em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI)	3
Hemodiálise (HD)	1

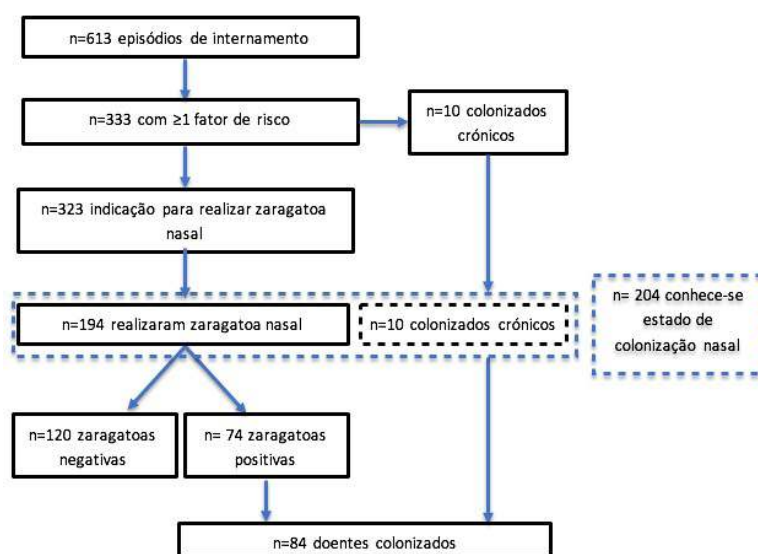


Figura I – Diagrama de organização do estudo

Determinou-se o estado de colonização dos doentes em 204 internamentos (194 que realizaram zangaratoa e os 10 correspondentes a portadores crónicos).

Avaliou-se a influência dos principais fatores de risco na colonização. Para isso documentou-se a frequência de cada fator de risco nos internamentos nos quais era conhecido o estado de colonização (Tabela II).

Documentou-se colonização em 84 doentes, dos quais 10 eram colonizados crónicos e 74 cujo resultado da zangaratoa foi positivo (Fig. I). A prevalência de colonização nasal nos doentes em que era conhecido o estado de colonização (n=204) foi de 41,2% (84/204). Dos 204 doentes em que se conhecia o estado de colonização,

verificou-se que os não colonizados (n=120) tiveram demora de internamento mediana de 9 dias e os colonizados (n=84) tiveram demora de internamento mediana de 10,5 dias (p=0,365).

Posteriormente avaliou-se a influência dos fatores de risco mais comuns na colonização através de Regressão Logística Binominal (Tabela III). Verificou-se que a *residência em Lar* (OR: 2,45; IC: 1,1-5,1; p=0,017), o *uso de antibiótico nos 6 meses precedentes* (OR: 2,24; IC: 1,1-4,7; p=0,035) e a *colonização prévia por MRSA* (OR: 7,32; IC: 3,1-17,3; p<0,001) aumentam a taxa de colonização por MRSA. Não se verificou aumento da probabilidade de colonização nos doentes que tiveram *internamento superior a 48h nos 6 meses precedentes* (OR: 0,52; IC: 0,2-1,1; p=0,081) e *presença de feridas crónicas* (OR: 1,92; IC: 0,8-4,4; p=0,117).

TABELA II – NÚMERO DE INTERNAMENTOS NOS QUAIS SE CONHECIA O ESTADO DE COLONIZAÇÃO EM QUE SE DOCUMENTOU CADA FATOR DE RISCO (N=204)

FATOR DE RISCO	NÚMERO DE INTERNAMENTOS COM FR
<i>Residência em Lar</i>	142 (69,6%)
<i>Internamento superior a 48h nos 6 meses precedentes</i>	121 (59,3%)
<i>Uso de antibióticos superior a 48h nos 6 meses precedentes</i>	116 (56,9%)
<i>Colonização prévia por MRSA</i>	41 (20,1%)
<i>Presença de feridas crônicas</i>	37 (18,1%)
<i>Presença de dispositivos invasivos</i>	29 (14,2%)
<i>Internamento em Unidade de Cuidados Continuados</i>	11 (5,4%)
<i>Permanência em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI)</i>	2 (0,9%)
<i>Hemodiálise (HD)</i>	0 (0,0%)

TABELA III – INFLUÊNCIA DE CADA FATOR DE RISCO NA COLONIZAÇÃO POR MRSA

FATOR DE RISCO	ODDS RATIO	p=	IC 95%
<i>Uso de antibióticos superior a 48h nos 6 meses precedentes *</i>	2,24	0,035	1,1 – 4,7
<i>Internamento superior a 48h nos 6 meses precedentes</i>	0,52	0,081	0,2 – 1,1
<i>Residência em Lar *</i>	2,45	0,017	1,1 – 5,1
<i>Colonização prévia por MRSA *</i>	7,32	<0,001	3,1 – 17,3
<i>Presença de feridas crônicas</i>	1,92	0,117	0,8 – 4,4

Nota: Avaliou-se a influência de fatores de risco com $n \geq 30$ (Tabela II).

* Com significado estatístico, $p < 0,05$; R quadrado Nagelkerke = 0,253; IC: Intervalo de Confiança para 95%.

Documentou-se infecção por MRSA em 12 dos 204 internamentos em que se conhecia o estado de colonização dos doentes. Documentou-se infecção respiratória em 10 e infecção urinária em 2. Dos doentes com infecção respiratória, documentou-se bacteriemia em 3. Os doentes infetados tinham idades entre 70 e 99 anos. Destes, 10 estavam colonizados, o que corresponde a 11,9% (10/84) do total de colonizados. Os 2 doentes infetados mas não colonizados correspondem a 1,6% (2/120) dos não colonizados. Verificou-se que pode existir associação entre colonização nasal e infecção por MRSA ($p=0,002$) com *odds ratio* de 7,9 (IC 1,7-37,4; $p=0,008$).

Documentou-se infecção por MRSA em dois doentes em que se desconhecia o estado de colonização. Os dois doentes apresentavam um ou mais fatores de risco para colonização por MRSA, mas não eram colonizados crônicos e não foi realizada zaraçatona nasal.

Faleceram durante o internamento 32 doentes, dos 204 em que era conhecido o estado de colonização. Destes, 14 estavam

colonizados e 18 não estavam colonizados. Faleceram 16,7% (14/84) dos doentes colonizados e 15% (18/120) dos não colonizados, sem diferença estatística entre grupos ($p=0,845$).

Dos 14 doentes colonizados que faleceram, em 3 a causa de morte foi infecção respiratória por MRSA. Não se registaram mortes por infecção por MRSA em doentes não colonizados (0/18). Os restantes doentes faleceram por outros motivos não relacionados com infecção por MRSA (29/32).

/ Discussão e limitações

Os resultados mostram que a população internada ($n=613$) estudada é envelhecida ($77 \pm 15,1$ anos) e que uma parte significativa (54,3%; 333/613) apresenta múltiplos fatores de risco para colonização.

A taxa de prevalência de colonização na população com fatores de risco foi de 41,2% (84/204). O valor é superior à incidência determinada pelo estudo de Carvalho *et al.*¹⁵ analisar os crité-rios,

implicações e possíveis estratégias. Material e Métodos: Recolha prospectiva de dados sobre os doentes admitidos num Serviço de Medicina em cinco semanas não consecutivas. Resultados: A amostra inclui 224 doentes, maioritariamente do género feminino, com média de idades de 76 anos. A maioria (60,3%).

Os fatores de risco para colonização mais frequentes são semelhantes aos descritos na literatura(16)at Hospital Geral de Santo Antonio (HGSA, embora se tenha documentado aumento do risco de colonização apenas para *residência em Lar e uso de antibiótico nos 6 meses progressos*. Também se documentou a associação entre colonização nasal por *MRSA* e infeção por *MRSA*. Não se verificou diferença significativa na mortalidade intra-internamento entre doentes colonizados e não colonizados.

É importante salientar que a prevalência calculada está subestimada por só ter sido realizada zaragatoa em 60% (n= 194/323) dos internamentos dos doentes com indicação para pesquisa de *MRSA*. Esta taxa resulta de falhas da aplicação do protocolo, pela não identificação de fatores de risco que motivem a realização de zaragatoa à entrada do internamento ou pela não realização da zaragatoa mesmo quando foram identificados fatores de risco. Os dados refletem a dificuldade de aplicação da norma nas enfermarias, dadas as limitações nos recursos humanos que impossibilitam a realização da zaragatoa no tempo adequado. Os dados alertam-nos também para a necessidade de formação contínua com vista a sensibilizar e aumentar a adesão dos profissionais. Salienta-se também que a regressão logística não foi ajustada para todas as variáveis (consideraram-se apenas os fatores de risco mais frequentes e não foram consideradas outras comorbilidades), pelo que o modelo estatístico não justifica a totalidade dos resultados obtidos.

Não obstante as limitações, consideramos que o trabalho contribuiu para o mapeamento epidemiológico a nível regional e nacional da colonização por *MRSA*, com implicações na saúde pública. Consideramos por isso importante a replicação deste estudo com o objetivo de comparação de prevalências.

/ Conclusões

O trabalho alerta para a importância que a pesquisa sistemática de *MRSA* em doentes com fatores de risco tem na prevenção de infeção em ambiente hospitalar. Os dados suportam que a *residência em Lar e o uso de antibiótico nos 6 meses progressos* são os principais fatores de risco que podem influenciar a colonização nasal.

Conflitos de interesses

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de financiamento

Os autores declaram a inexistência de fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Princípios Éticos, Direito à Privacidade e Consentimento Informado

Cumpriram-se os princípios éticos e legais consignados na Declaração de Helsínquia (com as emendas de Tóquio 1975, Veneza 1983, Hong-Kong 1989, Somerset West 1996, Edimburgo 2000 e Fortaleza 2013), nas *Guidelines for Good Clinical Practice* da Organização Mundial da Saúde e o Regulamento Geral de Proteção de Dados 2016/679. O trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar Cova da Beira. Garantiu-se o anonimato dos dados recolhidos.

/ Bibliografia

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe: Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Reproduction. 2009. 208 p.
2. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*. 2004;32(8):470–85.
3. Almeida ST, Nunes S, Paulo ACS, Faria NA, de Lencastre H, Sá-Leão R. Prevalence, risk factors, and epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carried by adults over 60 years of age. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(3):593–600.
4. Hamdan-Partida A, González-García S, De La E, García R, Bustos-Martínez J. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* can persist in the throat. *Int J Med Microbiol*. 2018;15(1):19–26.
5. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 1997;10(3):505–20.
6. Kim MW, Greenfield BK, Snyder RE, Steinmaus CM, Riley LW. The association between community-associated *Staphylococcus aureus* colonization and disease: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 21 de dezembro de 2018.
7. Naimi TS, Ledell KH, Como-sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Johnson SK, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Am Med Assoc*. 2003;290(22):2976–84.
8. Bhalla A, Aron DC, Donskey CJ. *Staphylococcus aureus* intestinal colonization is associated with increased frequency of *S. aureus* skin of hospitalized patients. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2007;7(1):105.
9. Hetem DJ, Derde LPG, Empel J, Mroczkowska A, Orczykowska-Kotyła M, Kozińska A, et al. Molecular epidemiology of *MRSA* in 13 ICUs from eight European countries. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(1):45–52.
10. Jacobsson G, Dashti S, Wahlberg T, Andersson R. The epidemiology of and risk factors for invasive *Staphylococcus aureus* infections in

western Sweden. *Scand J Infect Dis*. 1 de Janeiro de 2007;39(1):6–13.

11. Uhlemann A-C, Dordel J, Knox JR, Raven KE, Parkhill J, Holden MTG, et al. Molecular tracing of the emergence, diversification, and transmission of *S. aureus* sequence type 8 in a New York community. *Proc Natl Acad Sci*. 6 de Maio de 2014;111(18):6738 LP–6743.

12. Direção-Geral da Saúde. Prevenção e Controlo de Colonização e Infecção por *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina (MRSA) nos Hospitais e Unidades de Internamento de Cuidados Continuados Integrados. Direção-Geral de Saúde. 2015;1–24.

13. Andreatos N, Shehadeh F, Pliakos EE, Mylonakis E. The impact of antibiotic prescription rates on the incidence of RSA bloodstream infections: a county-level, U.S.-wide analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;10(5):522–6.

14. ECDC. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). European Centre for Disease Prevention and Control. 2015. 1–120 p.

15. Carvalho AS, Monteiro FB, Cruz I, Monteiro N, Cardoso M, Mendes R, et al. Estudo Prospectivo de Colonização por *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina um Serviço de

Medicina Interna: População, Factores de Risco e Implicações. Prospective Study of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization in an Internal M. *Rev da Soc Port Med Interna*. 2014;24(3):208–16.

16. Amorim ML, Vasconcelos C, Oliveira DC, Azevedo A, Calado E, Faria NA, et al. Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Nasal Colonization Among Patients and Healthcare Workers in a Portuguese Hospital: A Pre-intervention Study Toward the Control of MRSA. *Microb Drug Resist*. 2009;15(1):19–26.

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

O Panorama da Sífilis Congénita num Hospital Nível III

The Panorama of Congenital Syphilis in a Level III Hospital

/ Miranda, A.B. ¹ / Oliveira, J.F. ²/ Neiva, F. ³ / Alves, M. ⁴

¹ Interna de formação específica de Medicina Geral e Familiar, USF São João de Braga – ACeS Cávado I

² Interna de formação específica de Medicina Geral e Familiar, USF Manuel Rocha Peixoto – ACeS Cávado I

³ Assistente Hospitalar de Pediatria, Serviço de Pediatria do Hospital de Braga

⁴ Assistente Hospitalar de Pediatria, Serviço de Pediatria do Hospital de Braga

Correspondência:

Ana Barroso Miranda

Praça Cândido Costa Pires, R/C, 4715-402 Braga

Telefone: 915244972

Email: ana.miranda@arsnorte.min-saude.pt

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

10/07/2019

Artigo aceite para publicação em

18/09/2019

/ Resumo

Objetivos: Os principais objetivos deste estudo foram calcular a prevalência de recém-nascidos com risco de sífilis congénita no Hospital de Braga entre 1 de janeiro de 2006 e 31 de dezembro de 2017, assim como colher e analisar parâmetros clínicos do seguimento materno e dos recém-nascidos com suspeita diagnóstica.

Métodos: Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo e descritivo. Definiram-se como recém-nascidos com risco de sífilis congénita aqueles cujas mães tiveram positividade em testes não treponémicos e treponémicos durante a gravidez. A prevalência foi calculada através da proporção de casos relativamente ao número de nados-vivos.

Resultados: Obteve-se um total de 57 recém-nascidos com risco de sífilis congénita no período em estudo, com uma prevalência de 1,63%. A gravidez foi considerada bem vigiada em 57,9% dos casos. O tratamento da sífilis materna foi adequado em 33,3% dos casos. Relativamente aos recém-nascidos, a maioria era de termo e tinha peso adequado à idade gestacional. Vinte e nove foram tratados com penicilina.

Conclusões: Neste estudo, o valor encontrado para a prevalência de recém-nascidos com risco de sífilis congénita foi inferior à verificada num estudo realizado noutra maternidade portuguesa. Contudo, a sífilis congénita permanece um problema de Saúde Pública por solucionar.

Palavras-chave: Sífilis Congénita; Sífilis; Doenças Infecciosas; Gravidez

/ Abstract

Aim: *The aim of this study is to calculate the prevalence of newborns at risk of congenital syphilis at the Braga Hospital between January 1, 2006 and December 31, 2017, as well as to collect and analyze clinical parameters of maternal follow-up and newborns with diagnostic suspicion.*

Methods: *An observational, retrospective and descriptive study was performed. Newborns at risk for congenital syphilis were defined as those whose mothers had positive non-treponemal and treponemal tests during pregnancy. Prevalence was estimated through the proportion of cases and live births.*

Results: *During the 12 years, a total of 57 newborns at risk of congenital syphilis were detected, and a prevalence of 1.63 ‰ was obtained. Pregnancy was well monitored in 57.9% of cases. Treatment of maternal syphilis was adequate in 33.3% of the cases. With respect to newborns, most were full term and had an appropriated weight. Twenty-nine were treated with penicillin.*

Conclusions: *The prevalence of newborns at risk for congenital syphilis in our study was inferior to another determined in a study carried out in another Portuguese maternity. However, congenital syphilis remains a public health problem to be solved.*

Keywords: *Congenital Syphilis; Syphilis; Infectious Diseases; Pregnancy*

/ Introdução

A sífilis é uma infecção sexualmente transmitida, sendo o ser humano o único hospedeiro do *Treponema pallidum*. A sífilis congénita (SC) ocorre por transmissão do agente ao feto ou recém-nascido (RN). A infecção congénita pode conduzir a morte fetal, a prematuridade e a um vasto espectro de manifestações clínicas, sendo que apenas os casos severos são clinicamente aparentes ao nascimento. A maior parte dos casos de SC ocorre em crianças cujas mães não fizeram rastreio pré-natal, ou não cumpriram uma terapêutica eficaz da sífilis, previamente à concepção ou durante a gravidez¹.

Em 2014, na Europa, foram reportados 69 casos de SC referentes a 23 países/Estados-Membros, com uma taxa global de 2,3 casos/100 000 nados-vivos. Portugal foi o terceiro país que mais reportou, tendo-se registado um total de 10 casos (12,1 casos/100 000 nados-vivos)².

No nosso país, de acordo com os dados da Direção Geral de Saúde (DGS), o número de casos de SC tem-se mantido relativamente estável nos últimos anos, sendo que no período de 2010 a 2014 foram reportados 48 casos³. O rastreio da SC em Portugal é realizado de acordo com o Programa Nacional para a Vigilância da Gravidez de Baixo Risco que contempla a realização do teste *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) nos primeiro e terceiro trimestres⁴.

A penicilina é o fármaco de escolha no tratamento da sífilis, independentemente da sua forma de apresentação ou estágio, com eficácia documentada e baixa toxicidade. Na terapêutica da

SC poderá ser utilizada a penicilina G benzatínica intramuscular (dose única de 50 000 U/kg), a penicilina G aquosa intravenosa (50 000 U/kg a cada 12 horas se < 7 dias de vida ou a cada 8 horas se idade > 1 semana, até perfazer 10 dias de terapêutica) ou a penicilina G procaínica intramuscular (50 000 U/kg, toma única diária, durante 10 dias). A eficácia do tratamento é avaliada através da monitorização dos títulos dos testes não treponémicos – VDRL e Rapid Plasma Reagin (RPR) –, uma vez que os testes treponémicos permanecem sempre positivos⁵.

Apesar do rastreio amplo e do tratamento eficaz e barato, a ocorrência de casos de SC tem-se mantido estável. Por este motivo, a Organização Mundial de Saúde (OMS) tem definido uma estratégia mundial com o objetivo de eliminar a SC como problema preocupante de Saúde Pública⁶.

Com este estudo os autores pretendem calcular a prevalência de recém-nascidos (RN) com risco de SC num Hospital Nível III entre os anos de 2006 e 2017, assim como caracterizar a evolução da gestação, averiguar o tratamento realizado durante a gravidez nos casos de mães com serologia positiva e descrever a avaliação efetuada aos RN.

/ Material e métodos

Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo e descritivo através da consulta e análise de dados relativos aos processos clínicos das mães e dos RN com risco de SC, no período entre janeiro de 2006 e dezembro de 2017. Foram excluídos os RN com número de processo clínico inexistente na base de dados inicial e

RN filhos de mães com VDRL falso positivo. Foram incluídos os RN filhos de mães com sífilis materna (VDRL e testes treponêmicos positivos).

Definiram-se como casos de RN com risco de SC, todos os RN de mães com VDRL e teste treponêmico positivos durante a gravidez, tendo sido realizado o cálculo da prevalência através da proporção relativamente ao número de nados-vivos em cada um dos anos e para o conjunto dos 12 anos.

Avaliaram-se também estes casos quanto aos critérios de notificação do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SINAVE) de caso provável (critérios clínicos e critérios laboratoriais de caso provável ou ligação epidemiológica) e de caso confirmado (critérios laboratoriais de confirmação de caso)⁷.

Foi realizada uma estratificação dos RN quanto à avaliação do risco de SC, de acordo com as seguintes orientações do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)⁸:

- **SC comprovada ou altamente provável:** qualquer RN com exame físico compatível com SC, ou VDRL superior a quatro vezes o título materno, ou presença de positividade em microscopia de campo escuro ou fluorescência de anticorpos, em lesões ou fluidos corporais;
- **SC possível:** RN com exame físico normal e VDRL inferior ou igual a quatro vezes o título materno em grávida não tratada, tratada inadequadamente ou sem documentação do tratamento, ou com tratamento com fármacos não recomendados, ou com tratamento realizado menos de quatro semanas antes do parto;
- **SC pouco provável:** RN com exame físico normal e VDRL inferior ou igual a quatro vezes o título materno em grávida com tratamento apropriado para o estágio da infeção, realizado mais de quatro semanas antes do parto e sem evidência de recidiva ou reinfeção (elevação dos títulos de VDRL ou títulos persistentemente elevados após tratamento);
- **SC improvável:** RN com exame físico normal e VDRL inferior ou igual a quatro vezes o título materno em grávida tratada antes da gravidez e com títulos estáveis e baixos (VDRL inferior a 1:2 ou RPR < 1:4) antes e durante a gravidez e parto.

Para melhor avaliação do risco do RN de acordo com os presentes critérios, foram também caracterizados o tratamento materno e a resposta ao mesmo⁵:

- **Adequada:** tratamento com penicilina, na dose e tempos indicados para o estágio de infeção materna;
- **Terapêutica inadequada:** tratamento com antibiótico que não penicilina ou tratamento num período inferior a quatro semanas antes do parto;
- **Resposta inadequada à terapêutica:** diminuição dos títulos de VDRL inferior a quatro vezes ou aumento dos títulos

posteriormente a tratamento adequado, sugerindo reinfeção ou recaída.

Foram também estudados parâmetros epidemiológicos, antecedentes pessoais, vigilância e complicações na gravidez, parto e período neonatal quanto a informação clínica relevante. Foram ainda avaliados os exames auxiliares de diagnóstico realizados, assim como a terapêutica realizada ao RN. A gestação foi classificada como vigiada quando existia pelo menos uma consulta médica em cada trimestre de gravidez e foi realizada avaliação ecográfica e serológica.

O presente estudo foi submetido à Comissão de Ética do Hospital de Braga, tendo obtido parecer positivo.

/ Resultados

No período em análise, ocorreram 34 695 partos, e a pesquisa de VDRL foi realizada em 103 RN. Após aplicados os critérios de inclusão e exclusão, obteve-se um total de 57 RN com risco de SC.

O cálculo da taxa de prevalência de RN com risco de SC para o conjunto dos 12 anos referido, foi de 1,63%. Houve uma prevalência máxima de 3,03% em 2006, com decréscimo até uma prevalência mínima de 0,39%, em 2013, e posteriormente, novo aumento, com pico de 2,03%, em 2016 (Figura 1).

Tendo em consideração os critérios do SINAVE, ao longo do tempo de análise, 11 foram classificados como "SC provável", 29 como "SC confirmada" e 17 não tinham critérios para notificação. A taxa de SC confirmada ou provável para o conjunto dos 12 anos foi de 1,14%; a maior taxa ocorreu em 2006, com decréscimo ao longo dos anos, novo pico em 2016 e queda em 2017 (Figura 2), tal como se verificou quando foram utilizados os critérios do CDC.

Fazendo a caracterização materna, verificou-se que 12,5% das grávidas tinham idade menor ou igual a 20 anos, 44,6% entre 21 e 30 anos, 37,5% entre 31 e 40 anos e 5,4% mais de 40 anos. Quanto à presença de outras infeções sexualmente transmissíveis, constatou-se um caso de coinfeção pelos vírus da imunodeficiência humana (VIH) e da hepatite C e uma outra grávida infetada por VIH. A maioria das grávidas selecionadas (77,2%) não tinha antecedentes pessoais conhecidos prévios, destacando-se apenas as perturbações depressivas e a obesidade como os mais frequentemente relatados.

Foram identificados comportamento aditivos em 21 grávidas, sendo que 29,8% (n=17) apresentavam consumo de tabaco, 5,3% (n=3) consumo de álcool e 1,8% (n=2) consumo de drogas. Foi possível colher dados relativos à escolaridade em apenas 30 grávidas (52,6% da totalidade), sendo que destas, 53,3% (n=16) tinham o ensino básico, 36,7% (n=11) o ensino secundário e 10,0% (n=3) o ensino primário.

A gravidez foi bem vigiada em 57,9% (n=33), mal vigiada em 21,0% (n=12) e não vigiada em 5,3% (n=3). Em 15,8% (n=9) a

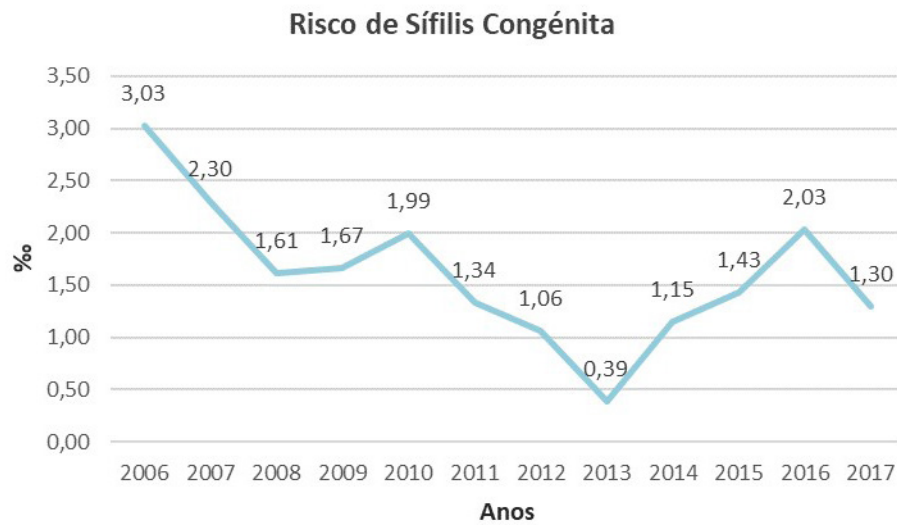


Figura 1 – Taxa de Recém-Nascidos com Risco de Sífilis Congénita no período estudado.

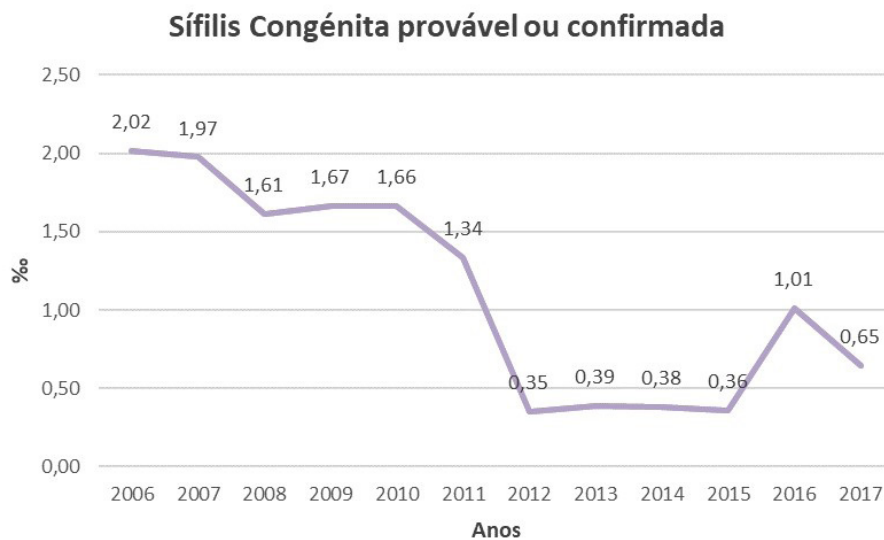


Figura 2 – Recém-Nascidos com Sífilis Congénita provável ou confirmada segundo os critérios do SINAVE no período estudado.

informação era insuficiente quanto a este parâmetro. Títulos de VDRL positivos na preconcepção foram encontrados em 1,8%, no primeiro trimestre em 43,9%, no segundo trimestre em 21,0%, no terceiro trimestre em 26,3%; não foi possível obter essa informação em 7,0%. Da informação colhida (n=55), o parto foi vaginal em 58,2% e por cesariana em 41,8%.

Do total de RN, 54,4% eram do género masculino. Em relação ao peso ao nascimento (n=50), 84,0% tinham peso adequado à idade

gestacional, 10,0% tinham baixo peso para a idade gestacional e 6,0% eram grandes para a idade gestacional. A idade gestacional foi em média 38,7 semanas, com mínimo de 32 e máximo de 41 semanas.

O tratamento da sífilis materna foi adequado em 33,3%, falhou em 31,6%, não estava documentado em 12,3% e foi inadequado (menos do que quatro semanas antes do parto) em 8,8%; restantes casos sem informação que permitisse conclusões (n=8).

Quinze RN (26,3%) tinham manifestações precoces de SC, 49,1% eram assintomáticos e havia informação insuficiente em 24,6%. A maioria dos RN sintomáticos tinha icterícia (80,0%; n=12). Foram ainda identificados casos de conjuntivite purulenta (n=1), alterações cutâneas (n=2) e rinite (n=1), sendo de realçar que um dos RN apresentava mais do que uma manifestação clínica típica de SC precoce.

Os exames complementares de diagnóstico (n=55) foram realizados em 53 RN. Destes, obtiveram-se resultados normais em 77,4% (n=41) e anormais em 22,6% (n=12). O exame complementar de diagnóstico mais vezes solicitado (n=52) foi o hemograma com fórmula leucocitária, que apenas estava alterado em quatro casos. A ecografia transfontanelar (n=36) demonstrou alterações em 2 RN, a punção lombar (n=27) em 12 RN, a radiografia torácica (n=8) sem alterações em qualquer RN avaliado e a radiografia dos ossos longos (n=17) sem evidência de alterações.

Dos RN em que foi possível recolher a informação de tratamento realizado ou não (n=52), a maioria fez tratamento com penicilina (n=29; 55,8%). Destes, segundo os critérios de avaliação do CDC, 1 tinha SC improvável, 7 SC pouco provável, 18 SC possível e 3 altamente provável. Dos não tratados (n=23), nenhum foi classificado como SC improvável, 11 tinham SC pouco provável, 8 SC possível e 0 altamente provável, não sendo possível fazer a classificação em 4 RN.

/ Discussão

A OMS tem definida uma estratégia mundial para eliminar a SC, considerando-a um problema de Saúde Pública⁶. No entanto, continua a verificar-se elevado número de casos de sífilis na gravidez, o que condiciona que ocorram casos de RN com risco de SC.

Considera-se de extrema importância uma avaliação pré-concepcional adequada e seguimento apropriado das grávidas, uma vez que a SC é uma doença infecciosa evitável e que pode ser tratada eficazmente com penicilina. Nos 12 anos estudados, 12% dos casos de sífilis materna não tinham o tratamento documentado, 33% tinham resposta inadequada à terapêutica e em 9% o tratamento foi realizado nas últimas quatro semanas antes do parto. O reconhecimento destes dados permite que os profissionais de saúde estejam mais alerta para os casos de sífilis materna, de forma a melhorar a sua orientação. Neste estudo determinou-se uma taxa de prevalência de RN em risco de SC de 1,64% num período 12 anos, inferior à verificada num estudo realizado numa outra maternidade portuguesa entre 1993 e 2004 (5,6%)⁹.

A sífilis materna não parece ter influenciado o tempo gestacional (80,7% dos RN foram de termo), nem a antropometria ao nascimento (84% dos RN eram adequados para a idade gestacional).

As manifestações precoces ocorreram em 26,3% dos casos, sendo na sua maioria a icterícia. Uma vez que a icterícia pode estar presente em variadíssimas situações (benignas ou patológicas), não se poderá excluir um fator de viés na sua valorização. Este grupo de RN sintomáticos teria sido possivelmente maior se o tratamento não tivesse sido realizado de forma tão eficiente.

Dos RN não tratados, todos foram classificados como SC pouco provável ou possível; destes, um teve manifestações oftalmológicas e alterações no hemograma *a posteriori* e outro teve alterações na punção lombar.

Não existem ECD que detetem todos os casos de SC em RN assintomáticos, e por isso parece correto tratar todos os RN com SC pouco provável, possível ou altamente provável de acordo com os critérios do CDC. Nos casos de SC improvável, é perentória uma vigilância médica regular pelo Pediatra ou Médico de Família.

Como limitações deste estudo, são de referir: o facto de se tratar de um estudo retrospectivo, a ausência de dados em alguns parâmetros avaliados, situações de escassez de informação nos processos clínicos informáticos quando se recua a anos mais remotos e a dificuldade em verificar a ocorrência de manifestações tardias nos RN de risco.

/ Conclusões

A prevalência de RN em risco de SC determinada neste estudo foi inferior à verificada em estudo idêntico realizado numa outra maternidade portuguesa entre 1993 e 2004. O facto de a maioria das grávidas ter tido uma gravidez vigiada e ter efetuado tratamento pode ter sido determinante no que se refere à diminuição do risco para os RN, reforçando a importância da vigilância pré-natal. No entanto, a SC persiste ainda como um problema de Saúde Pública preocupante, apesar do tratamento eficaz e barato disponível. Os cuidados pré-natais são cruciais na deteção da infeção materna, sendo que o tratamento adequado das mulheres infetadas pode virtualmente eliminar os casos de sífilis congénita.

Agradecimentos

As autoras agradecem ao Serviço de Pediatria do Hospital de Braga o seu acolhimento e à Diretora de Serviço, Dr.ª Almerinda Pereira, ter autorizado e apoiado a realização deste estudo. Um agradecimento especial à Dr.ª Liliana Pinheiro pela revisão. Agradecem também ao serviço de Patologia Clínica, nas pessoas da Dr.ª Juliana Almeida e da Diretora de Serviço, Dr.ª Alexandra Estrada, a ajuda no fornecimento de dados. Por último, agradecem aos seus orientadores de formação, Dr.ª Maria João Botelho e Dr. Ramon Areas, a dedicação e apoio incondicionais.

/ Bibliografia

1. Dobson SR. Congenital syphilis: Clinical features and diagnosis. [Internet] UpToDate. [Atualizado 29 jan 2019; citado maio 2019]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/congenital-syphilis-clinical-features-and-diagnosis>.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Congenital syphilis. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2016. Stockholm: ECDC; 2018.
3. Pinto CS, Bordalo A, Albuquerque MJ, Nascimento M, Vicêncio PO. Doenças de Declaração Obrigatória. 2016; 1: 74.
4. Direção-Geral de Saúde. Programa Nacional para a Vigilância da Gravidez de Baixo Risco. 2015.
5. Dobson, S. Congenital syphilis: Evaluation, management, and prevention. [Internet] UpToDate. [Atualizado 08 out 2018; citado maio 2019]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/congenital-syphilis-evaluation-management-and-prevention>.
6. Organização Mundial de Saúde. Eliminação mundial da sífilis congénita: fundamento lógico e estratégia para acção. 2008; 1-46.
7. Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SINAVE). Orientação para Autoridades de Saúde e Unidades de Saúde Pública. 2015; 83-84.
8. Workowski, KA, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports. 2015; 64(RR3); 71-78.
9. Jacinto S, Henriques M, Ferreira T, Carvalhosa G, Costa T, Valido AM. A sífilis congénita ainda existe! Análise retrospectiva de 12 anos de uma grande maternidade. Acta Pediátrica Portuguesa. 2007:65-8.

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Febre persistente com hemoculturas negativas

Persistent fever with negative blood cultures

/ L. Flores¹ / H. Moreira¹ / M.J. Pinto¹
/ C. Gomes¹ / C. Andrade¹ / F. Friões¹

¹ Centro Hospitalar Universitário de São João,
Porto, Portugal

Correspondência:

Luís Flores

Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto

Tel.: 225512100

Email: luisqfs@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por
qualquer entidade.

Artigo recebido em

29/01/2019

Artigo aceite para publicação em

31/03/2019

/ Resumo

A síndrome febril persistente, sem causa etiológica aparente, pode constituir um desafio, mas a história clínica cuidada muitas vezes ajuda no diagnóstico. Apresentamos o caso de um homem de 73 anos, com endocardite de válvula protésica, após dois episódios de possível endocardite infecciosa, nos seis meses anteriores. As hemoculturas foram repetidamente negativas, assim como o ecocardiograma transtorácico. Os estudos serológicos para os agentes mais comuns eram negativos. Finalmente, o ecocardiograma transesofágico mostrou um abscesso periaórtico e foi identificado DNA de *Coxiella burnetii* no sangue periférico. No mesmo dia, iniciou-se uma associação de doxiciclina com lexfloxacina, tendo o doente melhorado sustentadamente. Foi proposta reintervenção para substituição da bioprótese valvular, mas, devido ao alto risco cirúrgico, optou-se por não submeter o doente a nova cirurgia. Ao fim de dois anos de antibioterapia, foram suspensos os fármacos, mantendo-se o doente em vigilância, sem sinais clínicos ou analíticos de recidiva. Este caso sublinha a importância de se identificar o agente de uma endocardite infecciosa, já que as recidivas são frequentes quando os antibióticos não são dirigidos ao agente em causa.

Palavras-chave: Endocardite; Válvula protésica; *Coxiella burnetii*; Febre persistente

/ Abstract

Febrile illness without an initially obvious aetiology can be challenging, but a careful clinical history can enlighten the diagnosis. We present a case of a 73-year-old male with a prosthetic valve endocarditis, after two possible infective endocarditis in the previous six months. Blood cultures were repeatedly negative, as was transthoracic echocardiogram. Blood serologies were not helpful. Finally, a transoesophageal echocardiogram revealed a periaortic valve abscess and DNA of *Coxiella burnetii* was identified in peripheral blood. In the same day, an association of doxycycline and levofloxacin was initiated, with sustained improvement. Prosthetic valve replacement was considered but postponed because of high surgical risk. Both antibiotics were stopped two years after the diagnosis. The patient is in close follow-up without evidence of clinical or analytical relapse. This case stresses the importance of identifying the agent of an infective endocarditis, as relapses are common when antibiotics are not directed to the culprit microorganism.

Keywords: Endocarditis; Prosthetic valve; *Coxiella burnetii*; Persistent fever

/ Introduction

Febrile illness without an initially obvious aetiology can be challenging in patients with several comorbidities. Many exams can be ordered, but a careful clinical history and physical examination are crucial, mainly when the symptoms do not seem to fit. In most patients with persistent fever, distinguishing characteristics will lead to the diagnosis or the fever will ultimately vanish spontaneously. Fever of unknown origin (FUO) is defined as temperature equal or superior to 38.3°C, for more than three weeks, that remains undiagnosed after a hospital work-up. FUO can be classified in four groups: infectious, malignant/neoplastic, rheumatic/inflammatory and miscellaneous disorders, such as drug fever or familial periodic fever syndromes. There is no standard approach to this diagnostic challenge. Individual risk factors and epidemiologic data will determine the most useful tests. Nonspecific tests often provide useful diagnostic clues.¹

Infective endocarditis is one of the possible aetiologies for persistent fever, but usually it is diagnosed in less than three weeks. Patients with a prosthetic heart valve are at increased risk for endocarditis, as are patients with previous infective endocarditis.²

Blood cultures are the mainstay for the diagnosis of infective endocarditis. Guidelines from the European Society of Cardiology and American Heart Association recommend that, at least, three sets should be taken with half-hour of interval, as it will detect 96% of the episodes of bacteraemia.^{2,3} The detection rate can exceed 99% with four blood cultures.³ Despite this, etiologic diagnoses cannot be obtained in 5 to 69.7% cases of infective endocarditis (highly variable by country), the so named blood culture-negative infective endocarditis. Up to 74% of these cases arises because of previous antibiotic therapy.⁴ When true blood

culture-negative infective endocarditis is being considered, agents such as fungi or fastidious bacteria should be tested according to epidemiology and risk factors of the patient. The European Society of Cardiology guidelines for infective endocarditis suggests systematic serological testing for *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Aspergillus* spp., *Mycoplasma pneumonia*, *Brucella* spp. and *Legionella pneumophila*, according to local epidemiology, followed by specific polymerase chain reaction (PCR) assays for *Tropheryma whippelii*, *Bartonella* spp. and fungi (*Candida* spp. and *Aspergillus* spp.).² Blood PCR can also be considered for the diagnosis of more common bacteria, that normally grow in blood cultures, in patients who received recent antibiotic courses.^{4,5}

/ Case description

A 73-year-old man was admitted to our medical ward after ten days of low-grade fever and night sweats. He was prescribed cefixime the week before, because of productive cough, with no improvement.

Two years before, he was submitted to aortic valve replacement with a bioprosthetic valve, because of severe aortic stenosis, and coronary artery bypass graft. His post-operative period was complicated by post-pericardiotomy syndrome, that eventually was resolved, and he was doing well until six months before this presentation.

At that time, the patient was admitted in another hospital for persistent fever. There was no identified agent on blood cultures, no signs of endocarditis in transthoracic echocardiogram (no information about transoesophageal echocardiography), but a new zone of renal infarction was noted on computed tomography (CT) scan. He received gentamicin and vancomycin during 4 weeks for

infectious endocarditis, with resolution of fever. After this hospitalization, he never recovered from kidney injury, developing stage 4 chronic kidney disease.

Two months after this hospitalization, he was readmitted in a second hospital for persistent fever. Methicillin-resistant *Staphylococcus haemolyticus* were isolated in blood cultures (no information about the timing of collection and number of blood cultures) and echocardiogram showed a periaortic valve abscess. Gentamicin and linezolid were started and the patient had a new surgery where bioprosthetic valve was replaced. No agent was isolated in the culture of valve tissue. Because of new evolving pancytopenia, linezolid was replaced by daptomycin (total treatment time was between 6 to 8 weeks). Patient recovered progressively until the present admission. A recent ambulatory echocardiogram reported a small periprosthetic leak, without other relevant valvular abnormalities, vegetations or dysfunction.

His past medical history was relevant for hypertension, diabetes mellitus, that was controlled with diet, and prostatic benign hyperplasia. He had undergone cholecystectomy, after acute lithiasic pancreatitis, and appendectomy, in the remote past. When he was 20-years-old, he received treatment for malaria, at the war in Angola. He had previous smoking habits (30 pack-years), drank moderate quantities of alcohol and did not use illicit drugs. His medications included aspirin, perindopril, dutasteride and tamsulosin; he had no known allergies.

He was a retired teacher that lived all his life in a city, but frequently spent some weekends in a farm house with dogs, chickens and sheep. He had not travelled outside Portugal for more than ten years.

In the emergency department of our hospital, the patient reported a feeling of fever and nights sweats, occasionally, in the last year, even when he was at home between hospitalizations. His cough was low productive. He denied headache, sore throat, dyspnea, thoracic or abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, dysuria, arthralgias or rash. On physical examination, the temperature was 38.0°C, the pulse 58 beats per minute, the blood pressure 127/56 mm Hg, the respiratory rate 18 breaths per minute, and the oxygen saturation 99% while he was breathing ambient air. The patient was emaciated but did not appear acutely ill. Pulmonary auscultation was unremarkable, but a systolic ejection murmur (grade 2/6) was noted in the precordium. The abdomen was non-distended, with normal bowel sounds and no tenderness on palpation. The spleen was palpable. There were no skin lesions or lymphadenopathy.

Blood tests were relevant for anemia (8.8 g/dL), leukopenia (3560/ μ L), thrombocytopenia (59 000/ μ L), mild C-reactive protein elevation (28 mg/L) and erythrocyte sedimentation rate of 97 mm/h, hyponatremia of 128 mEq/L, with no other electrolyte abnormality, and creatinine of 2.7 mg/dL (similar to the last blood tests). Blood levels of glucose, liver enzymes, lactic acid, lactate

dehydrogenase, creatine phosphokinase, thyroid-stimulating hormone and urinalysis were normal.

Chest radiograph was normal. Abdominopelvic ultrasound revealed homogeneous splenomegaly, disclosing other relevant findings. Electrocardiogram showed sinus bradycardia (54 bpm) with a first-degree atrioventricular block. After blood cultures were collected, patient was admitted in our medical ward. As he was stable, no antibiotic was initiated at this time.

New transthoracic echocardiogram exposed the already known mild-to-moderate periprosthetic leak, without sign of endocarditis. Antibodies for human immunodeficiency virus and antinuclear antibodies were negative. Blood cultures were repeatedly negative (a total of three sets were collected in different days), while the patient had fever, normally at the afternoon, once to twice a day (maximum of 38.7°C). Blood levels of C-reactive protein, cell-counts and renal function were steady. As the patient was stable, antibiotics were postponed.

Computed tomography (CT) scan of chest, abdomen and pelvis revealed a new peripheral splenic infarction, an old renal infarction zone and splenomegaly and mild homogeneous hepatomegaly, with no masses, adenomegaly or other relevant findings. Respiratory samples were persistently negative for acid-fast bacilli or *Mycobacterium tuberculosis* DNA (and later, cultures for mycobacteria were negative). Polyclonal hypergammaglobulinemia was noted on serum protein electrophoresis and immunofixation. Bone marrow examination showed nonspecific reactive findings.

Non-palpable purpura on his feet developed during hospital stay. At this time, rheumatoid factor antibodies were positive. The results from serologic testing for antibodies to phase II *Coxiella burnetii* antigens were reported, by the laboratory, as ambiguous (assay for phase I antibodies were not available), so blood was collected for detection of *C. burnetii* by DNA amplification. Wright reaction, antibodies for *Bartonella* spp, *Mycoplasma* spp, *Legionella*, cytomegalovirus and parvovirus B19 were negative.

Finally, a transoesophageal echocardiogram was made, that revealed a periaortic valve abscess and the periprosthetic leak, without vegetations or relevant prosthesis dysfunction. At the same time, *Coxiella burnetii* DNA identification on peripheral blood was positive.

Modified Duke criteria for definitive endocarditis diagnosis was met, with positive results only for *Coxiella burnetii*, in a patient that had contact with sheep. This agent could also explain the pancytopenia and splenomegaly, even though bone marrow examination didn't have the typical findings of this infection.

An association of doxycycline 100mg q12h and levofloxacin 500mg q48h (dose adjusted to renal function) was initiated, with sustained apyrexia and progressively lower C-reactive protein.

Patient global condition improved with time, and valve replacement was postponed because of the high surgical risk. High titers of phase I antibodies were measured in the first ambulatory consultation, in another hospital, two months after the antibiotic therapy was started, and were progressively lower during the next months. Both antibiotics were stopped two years after the diagnosis. The patient is still on follow-up, with regular echocardiogram and *Coxiella burnetii* phase I antibodies, in another hospital, with no evidence of clinical or analytical relapse after one year without antimicrobial therapy.

/ Discussion

This patient had an intriguing sequence of prosthetic valve endocarditis in a relatively short period of time. Even though the previous events were not treated at our hospital, criteria for possible infective endocarditis were met, despite the negative or unreliable report of microbiological studies in both. Nevertheless, signs and symptoms of infective endocarditis were, at least, temporarily resolved after antibiotic administration. In our hospital, blood cultures were repeatedly negative, but cefixime course was terminated a few days before admission and could have spoiled those attempts to isolate an agent, as antibiotic administration is the main cause of blood culture negative infective endocarditis.⁴

The suspicion for infectious endocarditis was present from the beginning. However, as there was pancytopenia, splenomegaly, night sweats and fever, we initially also suspected of an hematological implication, that complementary exams ruled out. Infection by *Mycobacterium tuberculosis* was another strong possibility. We didn't test the patient for malaria as we didn't think that a so persistent low-grade fever without other dysfunctions, several decades after the primary infection, would be explained by this disease.

Depending on local epidemiology, *Coxiella burnetii* is a not so rare cause of endocarditis.⁵ Moreover, modified Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis includes, as a major criterion, a single positive blood culture for *Coxiella burnetii* or anti-phase I IgG antibody titer $\geq 1:800$.^[6] As there are few laboratories providing kits for anti-phase I IgG antibodies, DNA detection by polymerase chain reaction (PCR) can be an alternative. Usually, this is done directly in the valve tissue, although there are case reports of such use in peripheral blood.⁷

Anti-phase II IgG antibodies titer for *Coxiella burnetii* are recommended just for the diagnosis of acute infection. For chronic infection anti-phase II antibodies are unreliable as those titers can remain high, can become lower with time or be in an intermediate ambiguous value, as our patient. But this titer was a clue, that made us ask the laboratory for an assay phase I antibodies and, because it was not possible, to ask for DNA detection by PCR. Later, the high titers of phase I antibodies,

ordered in another hospital, reinforced the diagnosis of chronic infection.^{8,9}

This patient had sporadic contact with sheep and dogs that gave the epidemiologic context for *Coxiella burnetii* and *Bartonella henselae*. *C. burnetii* can survive for long periods of time in the environment, can be transmitted by aerosol and is highly infectious.⁸ Therefore, close contact with animals is not required to be infected with this microorganism.

In this case, there were some abnormalities that pointed to *C. burnetii*: history of endocarditis with negative blood cultures, splenomegaly and hepatomegaly, relative bradycardia, pancytopenia, polyclonal gammopathy and high erythrocyte sedimentation rate.^{1,8}

Actual guidelines state that patients with endocarditis (by *C. burnetii*) should receive doxycycline (100 mg twice daily) and hydroxychloroquine (200 mg three times daily) for at least 24 months for prosthetic valve infections.^{9,10} We preferred an alternative regimen with levofloxacin instead of hydroxychloroquine, because plasma levels of hydroxychloroquine should be monitored when high doses of hydroxychloroquine are used for a very long time in patients with chronic kidney disease, and patient follow-up would be in another hospital. At that time, the adverse effects of levofloxacin appeared, to us, potentially less toxic than hydroxychloroquine, and with easier posology for the patient. There is more recent evidence that this regimen can be a safe alternative.¹⁰

In addition to medical treatment, a surgical strategy is recommended for prosthetic valve endocarditis complicated by abscess formation with difficult-to-treat organisms. Patients with good response to antibiotics and seem to be at high surgical risk, can be managed conservatively with close follow-up.²

We cannot be sure that the previous episodes of infection were caused by *C. burnetii*, but these sequence of infections in six months in a patient with risk factors for chronic *C. burnetii* infection, made us think that those were episodes of relapses of this agent.⁹ Antimicrobial therapy with vancomycin and gentamicin were used in the first episode. This is an appropriate empiric regimen for community acquired native valves or prosthetic valves endocarditis (more than one year after surgery), but the four-week duration may have been too short, in a patient with a prosthetic valve. The duration also depends of the causing microorganism², that was not identified in the first episode. In the second episode, gentamicin and linezolid or daptomycin were used, directed to methicillin-resistant staphylococci. Of all these agents, only linezolid is known to have *in vitro* bacteriostatic activity against *C. burnetii*.¹¹ But even non-clinical significant bacteriostatic activity of other agents could have decreased the infective load of *C. burnetii*, as the prosthetic valve replacement probably did. Quinolones, rifampin, macrolides and cotrimoxazole are alternative treatments for *C. burnetii*, that we don't know for

sure if they weren't used between those hospitalizations.¹² It is also possible that the patient has had a coinfection with *C. burnetii* and other agent, such as methicillin-resistant *Staphylococcus haemolyticus*, as described in 6.5% of patients with *C. burnetii* endocarditis in previous studies.¹³

This case stresses the importance of identifying the agent of an infective endocarditis and the use of other tools, such as

serological testing and DNA amplification, when microorganism don't grow in blood cultures. Some patients with indication for surgery, but with high surgical risk, can survive with medical treatment only.

/ References

1. Cunha BA, Lortholary O, Cunha CB. Fever of unknown origin: a clinical approach. *Am J Med.* 2015 Oct;128(10):1138.
2. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015 Nov 21;36(44):3075-3128.
3. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol.* 2007 Nov;45(11):3546-8.
4. Lamas CC, Fournier PE, Zappa M, Brandão TJ, Januário-da-Silva CA, Correia MG et al. Diagnosis of blood culture-negative endocarditis and clinical comparison between blood culture-negative and blood culture-positive cases. *Infection.* 2016 Aug;44(4):459-66.
5. Fournier PE, Thuny F, Richet H, Lepidi H, Casalta JP, Arzouni JP et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis.* 2010 Jul 15;51(2):131-40.
6. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000 Apr;30(4):633-8.
7. Fournier PE, Gouriet F, Casalta JP, Lepidi H, Chaudet H, Thuny F et al. Blood culture-negative endocarditis: Improving the diagnostic yield using new diagnostic tools. *Medicine (Baltimore).* 2017 Nov;96(47):e8392.
8. Raoult D1, Marrie T. Q fever. *Clin Infect Dis.* 1995 Mar;20(3):489-95.
9. Anderson A, Bijlmer H, Fournier PE, Graves S, Hartzell J, Kersh GJ et al. Diagnosis and management of Q fever - United States, 2013: recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. *MMWR Recomm Rep.* 2013 Mar 29;62(RR-03):1-30.
10. van Roeden SE, Bleeker-Rovers CP, de Regt MJA, Kampschreur LM, Hoepelman AIM, Wever PC, Oosterheert JJ. Treatment of Chronic Q Fever: Clinical Efficacy and Toxicity of Antibiotic Regimens. *Clin Infect Dis.* 2018 Feb 10;66(5):719-726.
11. Gikas A, Spyridaki I, Scoulica E, Psaroulaki A, Tselentis Y. In vitro susceptibility of *Coxiella burnetii* to linezolid in comparison with its susceptibilities to quinolones, doxycycline, and clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Nov;45(11):3276-8.
12. Kersh GJ. Antimicrobial therapies for Q fever. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013 Nov;11(11):1207-14.
13. Roveery C, Granel B, Casalta JP, Lepidi H, Habib G, Raoult D. Coinfection with *Coxiella burnetii* in infectious endocarditis. *Clin Microbiol Infect.* 2009 Dec;15 Suppl 2:190-1.

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Síndrome da Algália Roxa

Purple Urine Bag Syndrome

/ P. Neves Tavares¹ / R. Lizardo Grácio¹
/ C. Duarte Santos¹ / C. Falcão¹
/ P. Gonçalves Costa¹ / D. Gomes¹
/ A. Ponte¹

¹ Serviço de Medicina 1 – Centro Hospitalar de Leiria – Leiria, Portugal

Correspondência:

Pedro Neves Tavares

Endereço: Medicina 1 – Rua das Olhalvas, 2410-

197 Leiria, Portugal

Telefone: 244 817000

Email: pedronevestavares@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

23/07/2019

Artigo aceite para publicação em

29/08/2019

/ Resumo

A síndrome da algália roxa é uma entidade pouco frequente caracterizada pela presença de urina de cor roxa após cateterização vesical. O aumento da frequência desta síndrome e o facto de ser potencialmente alarmante para os conviventes implicam o seu reconhecimento e abordagem célere. Apresenta-se o caso de uma mulher de 73 anos, algaliada cronicamente, trazida ao serviço de urgência por depressão do estado de consciência. Ao exame físico, sem alterações de relevo para além da presença de urina roxa no saco coletor. Foi feito o diagnóstico de infeção do trato urinário, tendo-se observado, após três dias de terapêutica com amoxicilina e acido clavulânico, a resolução completa da cor roxa da urina. Esta alteração na cor da urina é causada pela atividade enzimática característica de algumas bactérias Gram negativo.

Palavras-chave: Síndrome da algália roxa; infeção urinária; cateterização urinária

/ Abstract

Purple urine bag syndrome is a rare condition, in which the patient has a purple-colored urine following urinary catheterization. The increasing incidence of this syndrome and the potentially alarming symptoms lead to the need of fast recognition and treatment. The authors present a case of a 73-year-old female, with chronic urinary catheterization, that was brought to the emergency department due to decreased mental status. Purple urine was observed in the urine bag. The diagnosis of urinary tract infection was made and after three days of antibiotic treatment with amoxicillin and clavulanic acid the purple coloration in the urine resolved. This purple pigmentation is due to the enzymatic activity characteristic of some Gram-negative bacteria.

Keywords: purple urine bag syndrome; urinary tract infection; urinary catheterization

/ Introdução

A síndrome da algália roxa foi descrita pela primeira vez em 1978 por Barlow e Dickson¹. É uma entidade clínica pouco comum e a sua prevalência exata não é conhecida. Estudos recentes mostram incidências que podem chegar aos 9,6%, sendo mais elevada em populações com maiores índices de dependência e utilização de cateteres urinários de longa duração^{2,3}. Tendo em conta o aumento da utilização de cateteres urinários e maiores índices de dependência na população dos países ocidentais, espera-se uma maior incidência desta síndrome, tornando essencial o seu reconhecimento.

/ Caso clínico

Apresenta-se o caso de uma mulher de 73 anos, institucionalizada em lar, algaliada cronicamente, que foi trazida ao Serviço de Urgência por depressão do estado de consciência. Apresentava antecedentes de diabetes *mellitus* tipo 2 e obstipação crônica; estava algaliada cronicamente, desde há quatro meses, por incontinência vesical. Na admissão no serviço de urgência apresentava-se hemodinamicamente estável e com temperatura auricular de 37,6°C. O exame físico não apresentava alterações de relevo para além de urina de cor roxa no saco coletor e tubuladura (fig. 1). Analiticamente apresentava elevação dos parâmetros inflamatórios (leucócitos 11 200/mm³, neutrófilos 9800 mm³ e PCR 13,1 mg/dL), sem outras alterações de relevo. O estudo sumário de urina apresentava pH 7.9, leucocitúria e nitritos positivos. Foi feito o diagnóstico de infeção do trato urinário, tendo sido colhida amostra de urina para estudo microbiológico e iniciada terapêutica empírica com amoxicilina/ácido clavulânico, após substituição do cateter vesical. No estudo microbiológico foi isolada *Klebsiella pneumoniae* sensível à antibioterapia em curso. Ao fim de três dias de antibioterapia, objetivou-se resolução completa da cor roxa da urina.



Figura 1 – Saco coletor com urina de cor roxa

/ Discussão

Esta síndrome clínica é em geral benigna, mas potencialmente alarmante para familiares e profissionais de saúde. É mais frequente em mulheres de idade avançada, com elevado grau de dependência, com algaliação crónica e obstipação^{4,5}. A alteração na cor da urina é causada pela atividade da indoxil sulfatase e

indoxil fosfatase que, em meio alcalino, degradam sulfato indoxil em metabolitos de cor vermelha (indorrubina) e azul (indigo)³. Estas enzimas são produzidas por bactérias Gram negativo, estando descrita a sua produção por *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Morganella* e *Enterobacter spp*⁶.

/ Bibliografia

1. Barlow GB DJ. Purple urine bags. Lancet (London, England). 1978;28:220-1.
2. Su F-H, Chung S-Y, Chen M-H, Sheng M-L, Chen C-H, Chen Y-J, et al. Case analysis of purple urine-bag syndrome at a long-term care service in a community hospital. Chang Gung Med J. 2005 Sep;28(9):636-42.
3. Dealler SF, Hawkey PM, Millar MR. Enzymatic degradation of urinary indoxyl sulfate by *Providencia stuartii* and *Klebsiella pneumoniae* causes the purple urine bag syndrome. J Clin Microbiol. 1988 Oct;26(10):2152-6.
4. Su F-H, Chung S-Y, Chen M-H, Sheng M-L, Chen C-H, Chen Y-J, et al. Case analysis of purple urine-bag syndrome at a long-term care service in a community hospital. Chang Gung Med J [Internet]. 2005;28(9):636-42.
5. Lin C-H, Huang H-T, Chien C-C, Tzeng D-S, Lung F-W. Purple urine bag syndrome in nursing homes: Ten elderly case reports and a literature review. Clin Interv Aging [Internet]. 2008 Dec;3(4):729-34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2682405/>.
6. Meekins PE, Ramsay AC, Ramsay MP. Purple Urine Bag Syndrome. West J Emerg Med [Internet]. 2012 Dec 12;13(6):499-500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3555583/>.

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Endocardite por *Serratia marcescens*: relato de um caso clínico e revisão da literatura

A complicated case of *Serratia marcescens* infective endocarditis

/ R. Queirós¹ / A. I. Barreira¹
/ M. Dinis Mesquita¹ / A. Oliveira e Costa¹
/ J. Vaz Cunha¹ / F. Guimarães¹

¹ Serviço de Medicina Interna, Hospital de Vila Real – Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro

Correspondência:

Rita Queirós
Urbanização “O Professor”, Rua Professor Manuel
Gonçalves Grilo, n.º 87, 5000-402 Vila Real
Tlf.: (+351) 925088590
Email: ritareiqueiros@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em
18/07/2019

Artigo aceite para publicação em
16/10/2019

/ Resumo

Introdução: A endocardite infecciosa por *Serratia marcescens* é uma entidade rara e frequentemente fatal que apresenta uma relação histórica com a toxicofilia endovenosa. Nas últimas décadas a maioria dos casos tem-se referido a doentes com morbilidades crónicas que procuram cuidados de saúde. Quando envolve válvulas de localização esquerda, apresenta alta frequência de episódios embólicos, destruição valvular e refratariedade à terapêutica médica isolada. Cirurgia valvular associada à antibioterapia tem sido recomendada como pedra basilar do tratamento.

Caso clínico: Os autores reportam o caso de um utilizador de drogas endovenosas com endocardite infecciosa da válvula mitral por *Serratia marcescens*. Este caso foi complicado por embolização cerebral e esplénica, mas apresentou evolução clínica favorável apenas sob antibioterapia.

Conclusão: É expectável um maior número de casos de endocardite infecciosa por este agente no futuro, com o aumento da população cronicamente doente frequentemente exposta aos serviços de saúde. Ainda não existe recomendação específica sobre a melhor opção antimicrobiana.

Palavras-chave: Endocardite infecciosa; *Serratia marcescens*; Embolização séptica

/ Abstract

Introduction: *Serratia marcescens* infective endocarditis is a rare and often fatal entity which presents a historical relationship with intravenous drug use. In the last decades, most of case-reports are related to patients affected by a sort of chronic morbidities who seek healthcare. When left-sided it presents a high rate of embolic events, valve destruction and refractoriness to isolated medical therapy. Valve surgery associated to antibiotic therapy has been recommended as the cornerstone of management.

Case report: The authors report a case of an intravenous drug addict with mitral valve infectious endocarditis by *Serratia marcescens*. This case was complicated with cerebral and splenic embolization but had favorable clinical evolution under antibiotic therapy alone.

Conclusion: It is expected a higher number of cases of infectious endocarditis by this agent in the future with the increase of chronically ill population frequently exposed to healthcare services. There is currently no specific recommendation of the best antimicrobial option.

Keywords: *Infective endocarditis; Serratia marcescens; Septic embolization*

/ Introdução

A endocardite infecciosa (EI) por *Serratia marcescens* é uma entidade rara e frequentemente fatal¹. Historicamente foi considerada responsável por casos de EI em utilizadores de drogas endovenosas (UDEV), após surtos ocorridos nos anos setenta do século passado na Baía de São Francisco nos Estados Unidos^{2,3}. Desde então a maioria dos casos reportados associa-se a doentes com morbilidades médicas crónicas ou submetidos a cirurgia cardíaca, que regularmente contactam com cuidados de saúde diferenciados^{1,4,5}. Apresenta predomínio de envolvimento valvular esquerdo, alta frequência de episódios embólicos, destruição valvular e refratariedade à terapêutica médica isolada^{1,2}. Recomenda-se consideração precoce de cirurgia cardíaca de substituição valvular associada à terapêutica antibiótica como pedra basilar no tratamento⁶. Nos referidos surtos, a taxa de mortalidade em doentes tratados apenas com antibioterapia atingiu os 90% na EI de válvulas esquerdas, em especial devido a insuficiência cardíaca (IC) ou embolia cerebral^{2,3}. Nos casos de EI por *Serratia* relatados nas últimas décadas, a mortalidade desceu significativamente, mas mantém-se acima de um quinto¹.

/ Caso clínico

Homem de 45 anos com história de toxicod dependência endovenosa de heroína e cocaína, atualmente em programa de substituição com metadona e com suspeita de manter consumos ativos, recorreu ao Serviço de Urgência por febre intermitente com três semanas de evolução, associada a astenia e mialgias, sem sintomas focalizados. Dos antecedentes, destaque para infeção por

vírus da hepatite B resolvida após seroconversão espontânea e infeção crónica por vírus da hepatite C tratada com peginterferão alfa e ribavirina com erradicação virológica. Apresentava IC de etiologia valvular com classe funcional I da *New York Heart Association* (NYHA) com fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada e insuficiência da válvula mitral (IVM) de grau ligeiro após dois episódios remotos de EI (o primeiro aos 23 anos, por *Staphylococcus aureus*, e o segundo aos 26 anos, por *Streptococcus mitis*).

À admissão encontrava-se febril (temperatura 41°C), com mau estado geral, pálido e hipotenso; a auscultação cardíaca evidenciava um sopro holossistólico grau III/VI de maior intensidade no foco mitral com irradiação axilar (assumido no contexto dos episódios prévios de EI), sem outras alterações relevantes ao exame objetivo. Analiticamente apresentava anemia normocítica normocrómica, leucocitose com neutrofilia, elevação das enzimas de colestase hepática e da proteína C reativa (Quadro I); exame sumário de urina sem leucocitúria. Realizou telerradiografia de tórax, sem alterações pleuro-parenquimatosas (inclusive imagens sugestivas de consolidação ou derrame pleural) ou da silhueta cardíaca. A ecografia abdominal revelou hepatomegalia homogénea e esplenomegalia heterogénea. Após colheita de hemoculturas (HC), urocultura e marcadores serológicos microbianos (Quadro I), iniciou empiricamente ceftriaxona 2g 24/24h e foi admitido no serviço de Medicina Interna para investigação de febre de foco indeterminado.

Ao segundo dia de internamento, apresentou agitação psicomotora, inicialmente interpretada como provável síndrome de privação. No dia seguinte observou-se deterioração do estado de

QUADRO I – RESULTADOS ANALÍTICOS

HEMOGRAMA		VALORES DE REFERÊNCIA
Hemoglobina (g/dL)	9,22	13 – 18
Leucócitos/uL	11800 (84,6% neutrófilos)	4000 – 11000
Plaquetas/uL	252000	150000 – 400000
BIOQUÍMICA		
Glicose (mg/dL)	87	74 – 106
Ureia (mg/dL)	38	<50
Creatinina (mg/dL)	0,8	0,7 – 1,3
Sódio (mEq/L)	131	135 – 147
Potássio (mEq/L)	4,8	3,7 – 5,1
AST (U/L)	44	<40
ALT (U/L)	36	<41
G-GT (U/L)	420	10-49
Fosfatase alcalina (U/L)	394	40-130
Desidrogenase láctica (U/L)	364	135 – 225
Bilirrubina total (mg/dL)	0,6	<1,2
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,2	<0,3
Proteína C reativa (mg/dL)	21,7	<0,5
Pró-BNP (pg/mL)	401,3	<120
EXAME SUMÁRIO DE URINA		
Nitritos	Negativos	
Leucócitos/campo	5 – 10	2 – 3
Eritrócitos/campo	0 – 2	0 – 2
SEROLOGIAS		
Antigénio HBs	Não reativo	
Anticorpo Anti HBc	Reativo	
Anticorpo Anti HCV	Reativo	
ARN VHC	Não detetável	
Anticorpo VIH1 e 2	Não reativo	
Sífilis	Não reativo	
Atc. <i>Citomegalovirus</i>	IgG reativo, IgM não reativo	
Atc. <i>Virus Epstein-Barr</i>	IgG reativo, IgM não reativo	
Atc. <i>Rickettsia conorii</i>	IgG reativo, IgM não reativo	
Reação de <i>Widal</i>	Negativa	
Reação de <i>Wright</i>	Negativa	
Toxoplasmose	IgG reativo, IgM não reativo	
Leishmania	IgG e IgM não reativo	
Leptospira	IgG e IgM não reativo	
HEMOCULTURAS (admissão)	<i>Serratia marcescens</i> (4 frascos positivos)	
UROCULTURA (admissão)	<i>Serratia marcescens</i>	
HEMOCULTURAS (D4 internamento)	<i>Serratia marcescens</i> (4 frascos positivos)	
HEMOCULTURAS (D21 internamento)	Negativas	

consciência com prostração e aparecimento de sinais meníngeos. Realizou tomografia computadorizada (TC) craniocéfálica que mostrou múltiplas hipodensidades corticossubcorticais parietotemporais bilaterais sugestivas de lesões isquêmicas recentes (Fig. 1) e depois punção lombar, exibindo o líquido cefalorraquiano com leucocitose e proteinorraquia aumentadas (Quadro II). Posteriormente, a ressonância magnética cerebral confirmou múltiplos enfartes embólicos sem território arterial definido e com

componente hemorrágico associado (Fig. 2). Efetuou ecocardiograma, que identificou na válvula mitral duas vegetações na face auricular do folheto posterior, a maior com 11 mm de dimensão, e uma perfuração da comissura anterolateral. A TC abdominal mostrou áreas hipocaptantes periféricas sugestivas de enfartes esplênicos (Fig. 3). Isolou-se *Serratia marcescens* nas HC. Ante o diagnóstico de EI com embolização cerebral e esplênica,



Figura 1 – TC Craniocéfálica: Hipodensidades corticossubcorticais parietotemporais

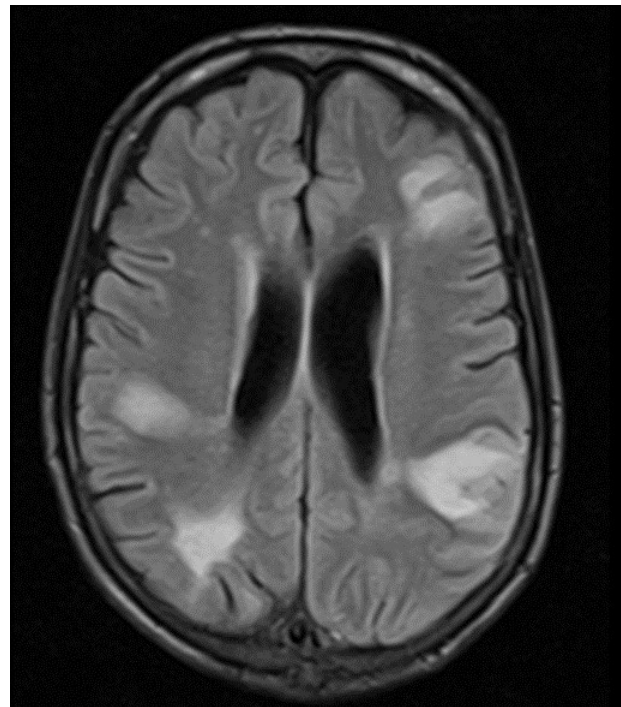


Figura 2 – RMN Cerebral: Múltiplas lesões corticossubcorticais em localização frontal à esquerda, temporal e parietal bilateralmente e occipital direita, emitindo hipersinal em T2

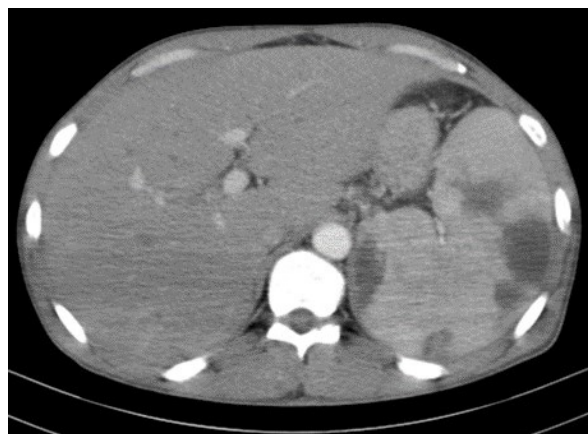


Figura 3 – TC Abdominal: No baço identificam-se áreas hipocaptantes periféricas sugestivas de múltiplos enfartes esplênicos

QUADRO II – ANÁLISE DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO

LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO		
Leucócitos/uL	210	0 – 5
Mononucleares	60%	
Polimorfonucleares	40%	
Glicose (mg/dL)	52	40 – 76
Proteínas (g/L)	0,79	<0,45
Exame bacteriológico	Negativo	
Exame micológico	Negativo	
Exame micobacteriológico	Negativo	
Pesquisa direta de B.A.A.R	Negativo	
ADN <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Negativo	

iniciou ceftazidima e gentamicina, segundo antibiograma, que cumpriu durante quatro semanas com recuperação. O ecocardiograma de controlo à terceira semana de antibioterapia dirigida demonstrou resolução das vegetações, manutenção da perfuração previamente descrita e agravamento da IVM com jato de regurgitação de grau moderado. A infeção foi resolvida apenas com antibioterapia. Manteve-se estável e assintomático sem necessidade de fármacos cardiotrópicos e sem sinais de IC, pelo que não necessitou de cirurgia valvular durante o internamento.

Um mês depois foi reavaliado em ambulatório, tendo-se constatado estabilidade clínica com apirexia sustentada e ausência de recidiva de sintomas. Repetiu HC, que foram negativas, e ecocardiograma, que documentou ausência de imagens sugestivas de vegetações ou sinais de agravamento da IVM.

Atualmente, cerca de 24 meses após o evento agudo, o doente mantém-se assintomático com IC em classe funcional I da NYHA, sob estratégia de vigilância clínica e ecocardiográfica, não se tendo verificado até ao momento necessidade de intervenção cirúrgica valvular.

/ Discussão/Conclusão

A *Serratia marcescens* é um bacilo Gram-negativo pertencente à família das *Enterobacteriaceae*⁵. Apesar de difundida no meio ambiente, não é um agente microbiano comum da flora fecal⁵. No Homem a maior parte das infeções por *Serratia* têm fonte exógena⁵. Infeções dos tratos urinário e respiratório e de feridas são as mais comuns, mas pode ser afetado qualquer local anatómico¹. Espécies de *Serratia* causam ocasionalmente infeções nosocomiais devido à contaminação de fluidos, formulações terapêuticas, desinfetantes, dispositivos médicos de uso endovenoso, respiratório ou urinário e superfícies em instalações

hospitalares^{5,7}. Ocasionalmente ocorrem surtos intra e inter-hospitalares, sendo as mãos dos profissionais o principal meio de transmissão^{5,7}.

Doentes com exposição frequente a cuidados diferenciados de saúde, por morbilidades crónicas, debilitantes ou estados de imunossupressão, e/ou necessidade de admissões e procedimentos invasivos diagnósticos e terapêuticos, estão em maior risco.

Embora a disseminação hematogénea por *Serratia* não seja infrequente, é muito rara a ocorrência de EI¹, provavelmente devido à baixa aderência das enterobactérias às superfícies valvulares. Os UDEV têm risco especial, bem como os doentes submetidos a cirurgia valvular ou a colocação de dispositivos endovasculares como *pacemakers* ou desfibriladores ou mesmo cateteres venosos centrais^{4,5}.

A EI por *Serratia marcescens* foi descrita pela primeira vez em 1951 e, até à atualidade, continua a ser muito rara¹. De facto, após os já referidos surtos associados aos UDEV em São Francisco, entre 1980 e 2016 só foram reportados cerca de vinte casos de EI por *Serratia* na literatura médica de língua inglesa, sendo apenas três dependentes de drogas endovenosas¹ (Quadro III). No estudo prospetivo *International Collaboration on Endocarditis* com 2761 casos de endocardite integrados ao longo de seis anos, só 49 (1,8%) foram devidos a bacilos Gram-negativo não-HACEK (*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* ou *Kingella* spp.), e destes apenas quatro (0,14% do total) se deveram a *Serratia marcescens*⁴. Neste estudo, entre os doentes com EI por bacilos Gram-negativo não-HACEK, identificou-se o contacto com os cuidados de saúde como importante fator de risco para EI por estes microrganismos (57%); apenas 4% eram UDEV⁴.

Devido ao limitado número de casos descritos de EI causada por bacilos Gram-negativo não-HACEK ainda não existe

QUADRO III – CASOS DE ENDOCARDITE INFECIOSA POR SERRATIA SPP. PUBLICADOS NA LITERATURA MÉDICA INGLESA DESDE 1980

ANO	LOCALIZAÇÃO	IDADE (ANOS)	FATORES DE RISCO	MICRO-ORGANISMO	VÁLVULA	ANTIBIOTERAPIA	DURAÇÃO (SEMANAS)	CIRURGIA	RESULTADO
1981	EUA	7 anos	Queimaduras extensas de terceiro grau, cateter venoso central	<i>S. marcescens</i>	VT	Cefotaxima	6	Não	Sobreviveu
1982	EUA	56 anos	Diabetes <i>mellitus</i> , DRCT, cirurgia abdominal	<i>S. marcescens</i>	VT, VP, VM, VA	Ampicilina + Tobramicina	NE	Não	Faleceu
1983	África do Sul	14 anos	Cirurgia valvular mitral por insuficiência mitral reumática	<i>S. marcescens</i>	VM	Ceftazidima	6	Sim ¹	Sobreviveu
1991	Espanha	29 anos 56 anos	Utilizador de drogas endovenosas Mediastinite pós-esternotomia	<i>S. marcescens</i> <i>S. liquefaciens</i>	VM, VA, VT? VA (prótese)	Ciprofloxacina Ciprofloxacina	4 4	Não Não	Sobreviveu Sobreviveu
1994	Reino Unido	50 anos	Linfoma não <i>Hodgkin</i> , cateter venoso central	<i>S. marcescens</i>	VM, VA	Azlocilina + Gentamicina	6	Não	Sobreviveu
1997	França	NE	NE	<i>Serratia</i> spp.	VA	NE	NE	Sim ²	NE
1998	EUA	27 semanas	Prematuridade	<i>S. marcescens</i>	Ventriculo direito	Cefotaxima + Gentamicina	NE	Não	Faleceu
2000	EUA	55 anos	Síndrome do intestino curto, cateter venoso central com tromboflebite supurativa	<i>S. liquefaciens</i>	Aurícula direita	Ceftriaxone	NE	Não	Sobreviveu
2007	Tailândia	41 anos	Utilizador de drogas endovenosas, cirrose	<i>S. liquefaciens</i>	VA	Impipenem – Cilastatina	NE	Não	Faleceu
2007	Multinacional	NE (n=4)	NE	<i>Serratia</i> spp.	NE	B-lactâmico + Fluoroquinolona (2/4), B-lactâmico + aminoglicosídeo (2/4)	NE	Sim, detalhes NE	Sobreviveu
2007	China	11 anos	Corpo estranho intracardiaco	<i>S. marcescens</i>	Aurícula direita e esquerda	Cefminox + Etimicina	NE	Sim ³	Sobreviveu
2007	EUA	43 anos	Esplenectomia	<i>S. marcescens</i>	VM	Cefepime + Gentamicina	6 + 2	Não	Sobreviveu
2009	EUA	67 anos	Pacemaker	<i>S. marcescens</i>	Fio do electrocateter	Meropenem + Gentamicina depois Ciprofloxacina	NE + 2	Sim ⁴	Sobreviveu
2012	Japão	85 anos	Diabetes <i>Mellitus</i>	<i>S. marcescens</i>	VM	Ceftazidima + Gentamicina	NE	Não	Faleceu
2013	Reino Unido	65 anos	Pós-operatório de procedimento de Bentall	<i>S. marcescens</i>	VA (prótese)	Meropenem + Ciprofloxacina + Gentamicina	NE	NE	Sobreviveu
2016	EUA	46 anos	Utilizador de drogas endovenosas	<i>S. marcescens</i>	VM	Meropenem	NE	Não	Faleceu

Adaptado de: Phadke VK, Jacob JT. Marvelous but Morbid: Infective endocarditis due to *Serratia marcescens*. *Infect Dis Clin Pract* (Baltim Md) 2016; 24(3): 143-150.

Abreviaturas: DRCT = doença renal crónica terminal, VA = válvula aórtica, VM = válvula mitral, VP = válvula pulmonar, VT = válvula tricúspide, NE = não especificado

¹ Cirurgia de substituição da válvula mitral, ² Cirurgia de substituição da válvula aórtica, ³ Extração do corpo estranho, ⁴ Remoção do *pacemaker*

recomendação específica sobre a melhor opção antimicrobiana^{1,6}. A escolha depende das suscetibilidades aos antibióticos do organismo causador. As diretrizes internacionais recomendam antibioterapia combinada com beta-lactâmico e um aminoglicosídeo ou fluoroquinolona durante seis semanas^{6,8}. Particularmente nos casos com atingimento valvular esquerdo, é recomendada a consideração de cirurgia precoce⁶. No referido estudo prospetivo os quatro doentes com EI por *Serratia* foram submetidos a cirurgia; todos sobreviveram à hospitalização index⁴. De salientar que, dos vinte casos revistos em 2016 (com mortalidade global de um quarto), pelo menos quatro doentes com afeção valvular esquerda sobreviveram sem cirurgia, um dos quais era utilizador de drogas endovenosas¹.

Como referido, as recomendações europeias e americanas já citadas preconizam a duração de seis semanas da terapêutica antibiótica para a EI por bacilos Gram-negativo não-HACEK. Esta recomendação baseia-se no estudo cooperativo internacional de EI publicado por Morpeth *et al.*⁴, onde se verificou uma duração média planeada de 42 dias desde a primeira toma até à alta hospitalar (intervalo interquartil de 38 a 42 dias). Em relação à EI por *Serratia*, a escassa experiência, sintetizada na revisão apresentada por Phadke e Jacob, mostra casos de sobrevivência com quatro e com seis semanas de tratamento antibiótico¹ (Quadro III). No caso particular agora apresentado, considerando a eficácia da combinação dos antibióticos utilizados, a evolução clínica favorável do paciente e as suas preferências, assumiu-se o tratamento de quatro semanas. A evolução subsequente parece confirmar que a terapêutica foi suficiente e adequada para a resolução clínica e ecocardiográfica, com o desaparecimento das vegetações.

A EI dos UDEV tem alguns aspetos característicos⁹. Salientam-se os fatores de risco relacionados com a contaminação da corrente sanguínea com agentes comensais da pele, flora oral e/ou organismos contaminantes da droga ou dos materiais usados para injeção. Além disso, algumas drogas ilícitas podem induzir dano endotelial valvular predispondo à infeção subsequente⁹.

A EI atinge o lado direito e esquerdo do coração em idêntica proporção, mas o envolvimento de válvulas esquerdas é associado a pior prognóstico^{9,10}. A toxicofilia com recurso à via endovenosa é

um fator de risco independente para EI recorrente (recaída ou reinfeção)^{9,11}. No que diz respeito à cirurgia por EI de válvula direita em UDEV, devido ao elevado risco de recidiva, é preferível a reparação em vez da substituição valvular⁶.

Em 13 a 44% dos doentes com EI ocorre embolização séptica, na maioria dos casos antes da apresentação clínica, mas podendo ocorrer após o início da antibioterapia¹². O cérebro é o órgão mais afetado (até 65% dos êmbolos sistémicos), sobretudo a artéria cerebral média¹³. Dos fatores de risco para embolização sistémica destacam-se: presença de vegetações nas válvulas esquerdas, principalmente na mitral; vegetações móveis superiores a 10 mm; infeção por fungos, *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus bovis*; fibrilhação auricular ou ocorrência de embolização prévia ao início da antibioterapia¹². O risco de embolização diminui após o início da antibioterapia, sendo raros eventos embólicos clinicamente importantes após duas semanas^{12,14}. O papel da cirurgia cardíaca precoce na prevenção da embolização sistémica é controverso, sendo recomendada em contextos selecionados: embolismo sistémico recorrente, vegetações grandes ou persistentes apesar da antibioterapia adequada, vegetações móveis superiores a 10 mm na válvula mitral ou aórtica quando acompanhadas de uma ou mais indicações relativas para cirurgia como a presença de regurgitação valvular severa ou evento embólico prévio^{6,15}. No nosso doente a perfuração valvular não resolveu, mas não ocorreu descompensação cardíaca, e os fenómenos embólicos foram frustes.

Os autores descrevem este caso pela raridade e pela melhoria clínica apenas com antibioterapia; simultaneamente alertam para a necessidade de pensar na *Serratia* perante EI associada ao uso de drogas endovenosas, nesta época de um diferente paradigma^{1,4}. Com o aumento da população cronicamente doente, debilitada e com exposição frequente a cuidados diferenciados de saúde, é previsível o aumento do número de casos no futuro. Dada a propensão de *Serratia marcescens* para causar doença invasiva frequentemente associada a morbilidade e mortalidade significativas, as infeções hospitalares por este microrganismo justificam o maior empenho na vigilância epidemiológica e implementação das práticas de controlo de infeção¹.

/ Bibliografia

1. Phadke VK, Jacob JT. Marvelous but Morbid: Infective endocarditis due to *Serratia marcescens*. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)* 2016; 24(3): 143-150.
2. Mills J, Drew D. *Serratia marcescens* Endocarditis: A Regional Illness Associated with Intravenous Drug Abuse. *Ann Intern Med* 1976; 84(1):29-35.
3. Cooper R, Mills J. *Serratia* Endocarditis: a follow up report. *Arch Intern Med* 1980; 140: 199-202.
4. Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AW, Pappas P, Levine D, *et al.* Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med* 2007; 147(12): 829-35.
5. Donnenberg MS. Enterobacteriaceae. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases* 7th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier; 2010: 2815-2833.
6. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, *et al.* Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132:1435-1486.
7. Yu VL. *Serratia marcescens*: Historical perspective and clinical review. *N Engl J Med* 1979; 16: 887-893.
8. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Zotti F, *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The

Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015; 36:3075-3123.

9. Sexton DJ, Chu VH. "Infective endocarditis in injection drug users". UpToDate. 2018. [consultado 2018 Mai 21] Disponível em: < <http://www.uptodate.com/online>>.

10. Mathew J, Addai T, Anand A, Morrobel A, Maheshwari P, Freels S. Clinical features, site of involvement, bacteriologic findings, and outcome of infective endocarditis in intravenous drug

users. *Arch Intern Med* 1995; 155:1641-48.

11. Alagna L, Park LP, Nicholson BP, Keiger AJ, Strahilevitz J, Morris A, et al. Repeat endocarditis: Analysis of risk factors based on International Collaboration on Endocarditis – Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(6): 566-75.

12. Spelman D. "Complications and outcome of infective endocarditis". UpToDate. 2018. [consultado 2018 Mai 21] Disponível em: < <http://www.uptodate.com/online>>.

13. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurological manifestations of infective endocarditis: a

17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2781-87.

14. Fabri J Jr, Issa VS, Pomerantzeff PM, Grinberg M, Barretto AC, Mansur AJ. Time-related distribution, risk factors and prognostic influence of embolism in patients with left-sided infective endocarditis. *Int J Cardiol* 2006; 110: 334-39.

15. Wang A. "Surgery for left-sided native valve infective endocarditis". UpToDate. 2018. [consultado 2018 Mai 21] Disponível em: < <http://www.uptodate.com/online>>.

**EVENTOS NACIONAIS DA
ESPECIALIDADE >>**

**/ 9º Encontro Nacional de Clínica de
Ambulatório VIH/Hospitais de Dia**

Porto
17 a 19 de Junho de 2020

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

Lisboa,
2 a 5 de Dezembro de 2020

**EVENTOS INTERNACIONAIS DA
ESPECIALIDADE >>**

**/ 30th European Congress of Clinical
Microbiology & Infectious Diseases**

Paris, France
18- 24 April, 2020

/ ASM Microbe 2020

Chicago, USA
June 18-22

/ 19th ESCMID Summer School

Lisboa,
27 de Junho a 4 de Julho de 2020

**/ 10thIAS Conference on HIV
Science (IAS 2019)**

San Francisco and Oakland, USA
6-10 July 2020

/ IDWeek 2020

Philadelphia, PA, USA
October 21-25, 2020

ERRATA / ERRATA

No artigo publicado na revista RPDI (Vol. 14, N.º 3, pag. 16-22), intitulado «Methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection and colonization in a Portuguese Internal Medicine ward» é referido na secção "Microbiological standards in our center" que as amostras são processadas através do sistema GeneXpert®, informação que não é correta. Os autores vêm por este meio retificar que este método é apenas utilizado nas amostras de rastreio por *Staphylococcus aureus* nasal, sendo as restantes amostras biológicas processadas pelos métodos convencionais (MALDI-TOF e antibiograma no VITEK®)."

**RPDI Revista Portuguesa
de Doenças Infecciosas**

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa
de Doenças Infecciosas
e Microbiologia Clínica

Checklist destinada aos Autores

Título do manuscrito:

Nome do primeiro Autor:

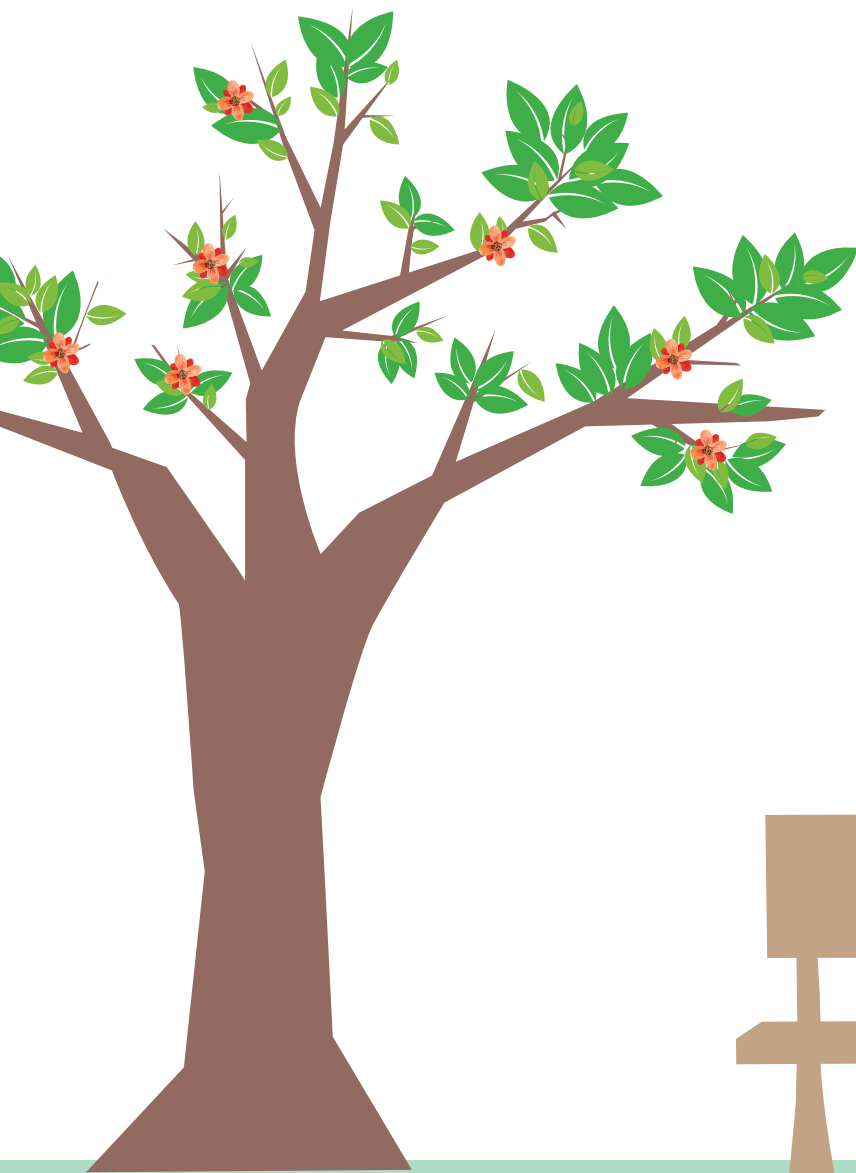
- O manuscrito não foi, nem vai ser, enviado para publicação em qualquer outro meio de divulgação médica.
- O Autor que consta no endereço postal será o responsável pela realização das eventuais correções que venham a ser propostas pelos revisores do artigo e aceites pelos Autores e também pela revisão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

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

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

(Assinatura do Primeiro Autor)

Data: / /



INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas pelo site da internet do INFARMED: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissao> ou e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

NOME DO MEDICAMENTO: Juluca 50 mg/25 mg comprimidos revestidos por película. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Cada comprimido contém dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir e cloridrato de rilpivirina equivalente a 25 mg de rilpivirina. **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS:** tratamento da infeção por VIH-1 em adultos com ARN VIH-1 <50 cópias/ml, num regime antirretrovírico estável durante, pelo menos, seis meses sem histórico de falência virológica e sem resistência conhecida ou suspeita de resistência a qualquer análogo não nucleósido inibidor da transcriptase reversa ou inibidor da integrase. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** Juluca deve ser prescrito por médicos experientes no controlo da infeção por VIH. **Posologia:** um comprimido uma vez por dia, à refeição. **Doses esquecidas:** tomar Juluca com uma refeição o mais rapidamente possível, desde que a próxima dose não esteja prevista no prazo de 12 horas. Neste caso, o doente não deve tomar a dose esquecida e deve, simplesmente, retomar o esquema posológico habitual. Se um doente vomitar no período de 4 horas após a toma, deverá tomar outro comprimido de Juluca com uma refeição. Se vomitar num período superior a 4 horas após ter tomado Juluca, não necessita de tomar outra dose de Juluca até à próxima toma do esquema posológico habitual. **Idosos:** os dados disponíveis são limitados. Não existe evidência de que os idosos requeiram uma dose diferente da dos adultos jovens. **Compromisso renal:** não é necessário ajuste da dose no compromisso renal ligeiro ou moderado. Em doentes com compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal, a associação de Juluca com um inibidor potente do CYP3A só deve ser utilizada se o benefício for superior ao risco. Não existem dados disponíveis em indivíduos que estão a fazer diálise, contudo, não se esperam diferenças na farmacocinética nesta população. **Compromisso hepático:** não é necessário ajuste da dose no compromisso hepático ligeiro ou moderado (Child-Pugh grau A ou B). Utilizar com precaução em doentes com compromisso hepático moderado. Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh grau C), por esse motivo Juluca não é recomendado nestes doentes. **População pediátrica:** a segurança e eficácia de Juluca em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. **Gravidez:** a segurança e eficácia de Juluca na gravidez não foram

ainda estabelecidas, pelo que a utilização de Juluca não é recomendada durante a gravidez. **Modo de administração:** Via oral, uma vez por dia **com uma refeição.**

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água e não mastigados ou esmagados. **CONTRAINDICAÇÕES:** hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes. **Administração concomitante:** com os seguintes medicamentos: dofetilida, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fentoina, rifampicina, rifapentina, inibidores da bomba de prótons (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol), dexametasona sistémica, exceto como tratamento de dose única, hipericão. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO:** **Transmissão do VIH:** embora uma supressão vírica eficaz com terapêutica antirretrovírica tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Para prevenir a transmissão devem ser tomadas precauções de acordo com as orientações nacionais. **Reações de hipersensibilidade:** foram notificadas reações de hipersensibilidade com dolutegravir, caracterizadas por erupção cutânea, alterações constitucionais, por vezes disfunção orgânica, incluindo reações hepáticas graves. Caso se desenvolvam sinais ou sintomas de reações de hipersensibilidade (incluindo, mas não limitado a, erupção cutânea grave ou erupção cutânea acompanhada de aumento das enzimas hepáticas, febre, mal-estar geral, fadiga, dor articular ou muscular, vesículas, lesões orais, conjuntivite, edema facial, eosinofilia, angioedema), Juluca deve ser imediatamente suspenso. Deve ser monitorizado o estado clínico incluindo transaminases hepáticas e bilirrubina. Após início de hipersensibilidade, a demora em suspender o tratamento com Juluca pode resultar numa reação alérgica com risco de vida. **Cardiovascular:** a doses supratêrapias (75 mg e 300 mg uma vez por dia), a rilpivirina tem sido associada ao prolongamento do intervalo QTc do ECG. A rilpivirina na dose recomendada de 25 mg uma vez por dia não está associada a um efeito clinicamente significativo no intervalo QTc. Juluca deve ser utilizado com precaução quando administrado concomitantemente com medicamentos com risco conhecido de *Torsade de Pointes*. **Infeções oportunistas:** os doentes devem ser alertados de que Juluca não é uma cura para a infeção por VIH e que podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção por VIH. Os doentes devem manter-se sob cuidadosa observação clínica por médicos experientes no tratamento das doenças associadas à infeção por VIH. **Osteonecrose:** foram notificados casos de osteonecrose em doentes com infeção por VIH avançada e/ou exposição prolongada a TARV, apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteróides, bifosfonatos, consumo de álcool, imunossupressão grave, um índice de massa corporal elevado). Os doentes devem ser alertados para procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de



VIIHV Healthcare, Unipessoal Lda., R. Dr. António Loureiro Borges, nº3, Arquiparque-Miraflores, 1499-013 Algés, Portugal. NIPC: 509117961

JULUCA é propriedade ou licença das empresas do grupo ViiV Healthcare.
©2019 empresas do grupo ViiV Healthcare ou sob licença



Janssen-Cilag Farmacéutica, Lda. Lagoas Park, Edifício 9, 2740-262 Porto Salvo, Portugal. NIPC: 500189412

Para doentes infetados por VIH-1 com carga vírica suprimida*

CONTINUAR O TRATAMENTO COM MENOS ANTIRRETROVÍRICOS

- O primeiro regime de 2 fármacos numa associação de dose fixa, com dolutegravir no centro da terapêutica^{1,2}
- Supressão virológica duradoura ao longo de 3 anos²

APROVADO



*JULUCA é indicado para o tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (VIH-1) em adultos com carga vírica suprimida (ARN VIH-1 <50 cópias/ml), num regime antirretrovírico estável durante, pelo menos, seis meses sem histórico de falência virológica e sem resistência conhecida ou suspeita de resistência a qualquer análogo não nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa ou inibidor da integrase.¹

DTG 50 mg + RPV 25 mg (bioequivalente a JULUCA) utilizado nos estudos SWORD.^{1,2}

movimentos. Doentes com hepatite B ou C: não estão disponíveis dados clínicos em doentes com coinfeção por hepatite B. Estão disponíveis dados limitados em doentes com coinfeção por hepatite C. Foi observada uma maior incidência de aumentos dos valores das análises hepáticas (Grau I) em doentes tratados com dolutegravir e rilpivirina coinfectados com hepatite C em comparação com aqueles que não estavam coinfectados. Recomenda-se a monitorização da função hepática em doentes com coinfeção por hepatite B e/ou C. **Interações medicamentosas:** Juluca não deve ser administrado com: outros antirretrovíricos para o VIH, com antagonistas dos recetores H2 (recomenda-se que estes medicamentos sejam administrados 12 horas antes ou 4 horas após Juluca), antiácidos (recomenda-se que estes medicamentos sejam administrados 6 horas antes ou 4 horas após Juluca. Os suplementos de cálcio ou ferro ou multivitaminas devem ser administrados concomitantemente com Juluca, à refeição ou 6 horas antes ou 4 horas após a toma de Juluca. O dolutegravir aumentou as concentrações de metformina; deve considerar-se um ajuste de dose de metformina quando se inicia e interrompe a administração concomitante de Juluca, neste caso, é importante monitorizar a função renal; esta combinação pode aumentar o risco de acidose láctica em doentes com compromisso renal moderado. A redução da dose da metformina deve ser fortemente considerada. Juluca não deve ser tomado com qualquer outro medicamento contendo dolutegravir ou rilpivirina, exceto em caso de administração concomitante com rifabutina. **Síndrome de Reativação Imunitária:** em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunitária grave na altura da instituição da terapêutica antirretrovírica combinada (TARC), pode surgir uma reação inflamatória a patógenos oportunistas assintomáticos ou residuais e causar situações clínicas graves ou agravamento dos sintomas. Tipicamente, tais reações foram observadas nas primeiras semanas ou meses após o início da TARC. Exemplos relevantes são retinite por citomegalovírus, infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Quaisquer sintomas inflamatórios devem ser avaliados e o tratamento instituído quando necessário. Foi também notificada a ocorrência de perturbações autoimunes (tais como doença de Graves e hepatite autoimune) no contexto de reconstituição imunitária, contudo, o tempo de início é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer vários meses após o início do tratamento. **Excipientes:** Juluca contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento. **Efeitos indesejáveis: Resumo do perfil de segurança:** Os dados de segurança clínica com Juluca são limitados. As reações adversas mais frequentemente notificadas foram diarreia (2%) e cefaleia (2%). A reação adversa mais grave vista num doente individual, foi uma reação de hipersensibilidade que incluiu erupção cutânea e efeitos hepáticos graves. **Doenças do sangue e do sistema linfático:** frequentes diminuição do número de glóbulos brancos, da hemoglobina e das plaquetas **Doenças do sistema**

imunitário Pouco frequente Hipersensibilidade, Desconhecido síndrome de reconstituição imunitária **Doenças do metabolismo e da nutrição** muito frequentes aumento do colesterol total e LDL frequentes diminuição do apetite, aumento dos triglicéridos **Perturbações do foro psiquiátrico** muito frequentes Insónia, frequente sonhos anormais, depressão, perturbações do sono, humor depressivo, ansiedade Pouco frequente Ideação suicida ou tentativa de suicídio (principalmente em doentes com história pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica) **Doenças do sistema nervoso** Muito frequente Cefaleia, Tonturas Frequentes sonolência **Doenças gastrointestinais** Muito frequente Náuseas, diarreia, aumento da amilase pancreática Frequentes Vômitos, flatulência, dor e desconforto abdominal, aumento da lipase, xerostomia **Afeções hepatobiliares** muito frequentes aumento das transaminases frequentes aumento da bilirrubina Pouco frequente Hepatite raro insuficiência hepática aguda **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos** Frequentes Erupção cutânea, prurido **Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos** Pouco frequente Artralgia, mialgia **Perturbações gerais e alterações no local de administração** Frequentes Fadiga **Exames complementares de diagnóstico** Frequentes Aumentos da ALT e/ou AST e CPK. Alterações nos parâmetros bioquímicos laboratoriais Quando administrados com outros medicamentos antirretrovíricos, dolutegravir e rilpivirina têm sido associados a aumentos na creatinina sérica que ocorreram na primeira semana de tratamento. Durante as primeiras quatro semanas de tratamento com Juluca, ocorreram aumentos na creatinina sérica que se mantiveram estáveis ao longo de 48 semanas. Estas alterações estão relacionadas com a inibição do transporte ativo e não são consideradas clinicamente relevantes uma vez que não refletem uma alteração na taxa de filtração glomerular. **TITULAR DA AIM:** ViV Healthcare BV, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist, Holanda **DATA AIM:** 16 Maio 2018. **DATA REVISÃO DO TEXTO:** 23 Janeiro 2019.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Para mais informações deverá contactar o representante local do titular da AIM, ViV-HIV, Unipessoal Lda., R. Dr. António Loureiro Borges, nº3, Arquiparque-Miraflores, 1495-131 Alagés, NIPC-509117961. Medicamento sujeito a receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Para mais informações ou em caso de suspeita de acontecimento adverso contactar o Departamento Médico da ViV Healthcare – Tel: +351 21 094 08 01.

Sujeito a regime de avaliação prévia.

Referências: 1. Resumo das características do medicamento JULUCA - janeiro 2019. 2. van Wyk J, Orkin C, Rubio R, et al. Durable suppression and low rate of virologic failures 3 years after switch to DTG+RPV 2-drug regimen: SWORD 1&2 studies. Apresentado na: 25th Annual Conference of the British HIV Association; 2-5 abril, 2019, Bournemouth, Reino Unido. Poster P008.

