

## Avaliação do impacto do rastreio de *Enterobacteriaceae* Resistentes aos Carbapenemes

/7

/17 Sistemas de vigilância inteligentes: implementação de tecnologia digital em unidades de cuidados continuados

/25 Carcinoma hepatocelular relacionado com infeção por Vírus da Hepatite B na ausência de cirrose – A propósito de um caso clínico

/31 Infeção por vírus Mpox associada ao surto global de 2022

/36 *Mycobacterium gordonae*, um caso clínico de infeção num imunocompetente





# Dovato

dolutegravir/lamivudina

DOVATO



DURADOURO  
E ROBUSTO<sup>1,2</sup>



PARTE DE UMA VIDA  
SAUDÁVEL COM VIH<sup>3,4</sup>



SEM TDF, TAF  
OU ABC<sup>5</sup>

Supressão virológica é  
o primeiro passo para atingir

# VIH + SAUDÁVEL

**DOVATO** como parte de um futuro saudável  
para as pessoas que vivem com VIH <sup>1-4</sup>

## SÃO MESMO NECESSÁRIOS 2 ANÁLOGOS NUCLEOSÍDEOS?

**DOVATO** é indicado para o tratamento da infeção pelo VIH-1 em adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade e que pesem pelo menos 40 kg sem resistência conhecida ou suspeita a classe de inibidores da integrase, ou a lamivudina.<sup>5</sup>

As reações adversas mais frequentemente notificadas com **DOVATO** foram cefaleias (3%), diarreia (2%), náuseas (2%) e insónias (2%). A associação de **DOVATO** com cladribina não é recomendada.<sup>5</sup>

A imagem apresentada é meramente ilustrativa e não representa doentes reais.

**Referências:** 1. Cahn P *et al.* AIDS. 2022;36 (1):39-48.; 2. Osiyemi O *et al.* Clinical infectious diseases; 2022;1-51; 3. European AIDS Clinical Society. Guidelines. Version 11.0 October 2022. Consultado em fevereiro 2023. Disponível em: [https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1\\_final\\_09-10.pdf](https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf); 4. Centers for Disease Control and Prevention. (2021) HIV. Consultado em Maio 17, 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/livingwithhiv/healthy-living.html>; 5. RCM Dovato, setembro 2022.



O titular de AIM de **DOVATO** é ViiV Healthcare BV. R. Dr. António Loureiro Borges, nº3, Arquiparque-Miraflores, 1499-013 Algés, Portugal. NIPC-509117961 | TEL:+351210940801 | FAX:+351210940901. Medicamento sujeito a receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Sujeito a regime de avaliação prévia. Para mais informações ou em caso de suspeita de acontecimento adverso ou outra informação de segurança contactar o Departamento Médico da ViiV Healthcare: +351 21 094 08 01. A marca registada é propriedade ou licença das empresas do grupo ViiV Healthcare. ©2023 empresas do grupo ViiV Healthcare ou sob licença.

PM-PT-DLL-ADVT-230001 | Março 2023

Consulte aqui o RCM de **DOVATO**:



### Ficha Técnica

#### / Propriedade, Edição e Publicidade

Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica  
Rua Padre Américo, n.º 2 A, Escritório 6  
1600-548 Lisboa  
Tel.: 91 248 69 93  
E-mail: spdimc@gmail.com

#### / Diretor

Prof. Doutor Saraiva da Cunha

#### / Paginação

Glauco Magalhães

#### / Revisão

Dra. Margarida Baldaia

#### / Impressão

Papelmunde

#### / Depósito legal

246017/06

#### / ISSN 0870-1571

/ ISSN 2183-671X (edição digital)

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

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

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

Indexada no Índice das Revistas Médicas Portuguesas.

### Corpos Sociais da SPDIMC

#### / Direção

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

#### / Assembleia-Geral

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

#### / Conselho Fiscal

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

### Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

#### / Diretor

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

#### / Diretor Honorário

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

#### / Editor

Dr. Joaquim Oliveira  
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

#### / Conselho Científico

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

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

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

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

Prof. Doutor Fernando Maltez  
Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

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

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

Dra. Graça Ribeiro  
Assistente Hospitalar Graduado Sénior (aposentado)

#### Prof.ª Dra. Helena Ramos

Centro Hospitalar do Porto; Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

#### Prof.ª Doutora Lurdes Santos

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

#### Dra. Maria José Manata

Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

#### Doutor Nuno Marques

Hospital Garcia de Orta

#### Dra. Patrícia Pacheco

Hospital Fernando da Fonseca

#### Dra. Rosário Serrão

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

#### Prof. Doutor Rui Sarmento e Castro

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

#### Prof.ª Doutora Teresa Marques

Faculdade de Medicina da Universidade Nova de Lisboa;  
Aposentada

### / Comissão de Honra Nacional

Dr. Abílio Morgado (Lisboa)

Dr. Alves Pereira (Porto)

Dr. A. Rocha Marques (Porto)

Dr. António Vieira (Coimbra)

Dr. António Malhado (Lisboa)

Prof. Doutor António Melo-Silvestre (Coimbra)

Prof. Doutor Armando Porto (Coimbra)

Dr. Carlos Araújo (Lisboa)

Prof. Doutor David Morais (Évora)

Dr. Jorge Nóbrega Araújo (Funchal)

Dr. José Neves (Lisboa)

Dr. José Poças (Setúbal)

Prof. Doutor Melo Cristino (Lisboa)

Prof. Doutor Mota Miranda (Porto)

Dr. Nogueira de Lemos (Coimbra)

Dr. Rui Proença (Lisboa)

### / Comissão de Honra Internacional

Prof. Dr. Evelio Perea (Espanha)

Prof. Dr. J. Pedreira Andrade (Espanha)

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

Prof. Dr. José Prieto (Espanha)

Prof. Dr. Juan Gestal Otero (Espanha)

Prof. Dr. Juan González-Lahoz (Espanha)

Prof. Dr. Juan Picazo (Espanha)

Prof. Dr. Luis Enrique Morano Amado (Espanha)

Prof. Dr. Roberto Focaccia (Brasil)

Prof. Dr. Rogério Pedro (Brasil)

Prof. Dr. Sérgio Cimerman (Brasil)

Prof. Dr. Vicent Soriano (Espanha)

## 01/RPDI

Janeiro &gt; Abril 2023 / Vol. 18 &gt; N.º 1



*Enterobacteriaceae* resistente aos carbapenemos

Ilustração médica de Stephanie Rossow  
Disponível em <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=23241>

Acedido em 4/07/2023

## EDITORIAL / EDITORIAL

- 5 XIII Congresso Nacional de Infecção por VIH/SIDA e XV Congresso Nacional de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica  
/ Rui Sarmento e Castro

## ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

- 7 Avaliação do impacto do rastreio de *Enterobacteriaceae* Resistentes aos Carbapenemos

/ F. Pereira / G. Monteiro / A. Pereira / F. Salema

- 17 Sistemas de vigilância inteligentes: implementação de tecnologia digital em unidades de cuidados continuados

/ Diana Portela / Paula Baptista / Elvira Silva / Pedro Almeida / Victor Freire / António Amorim / Fernando Tavares / Lucas Ribeiro / Bernardo Gomes / Hugo Monteiro

## CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

- 25 Carcinoma hepatocelular relacionado com infeção por Vírus da Hepatite B na ausência de cirrose – A propósito de um caso clínico

/ C. Silva / A. P. Tavares / A. L. Vasconcelos

- 31 Infecção por vírus Mpox associada ao surto global de 2022

/ Miguel Póvoas / Diana Póvoas

- 36 *Mycobacterium gordonae*, um caso clínico de infeção num imunocompetente

/ Sara Pocinho / Lia Bastos / João Domingos / Sara Casanova / Susana Peres / Kamal Mansinho

- 41 Agenda / Notebook

- 42 Checklist

EDITORIAL / EDITORIAL

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



**/ Rui Sarmento e Castro**

Presidente da APECS  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar  
Professor Catedrático Convidado Aposentado

A Associação Portuguesa para o Estudo Clínico da SIDA (APECS) nasceu numa reunião, na Curia, de cerca de duas dezenas de médicos no ano de 1991. Nos Serviços que, por todo o país, tratavam doentes infetados por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), havia um sentimento de desconforto pela falta de diálogo entre entidades governamentais e os profissionais que cuidavam as pessoas com VIH. Os fundadores reivindicavam apoios para poderem criar condições para a "investigação clínica e microbiológica".

Na altura da criação da APECS o número de novas infeções por VIH crescia de forma exponencial e os óbitos eram muito elevados. Não dispúnhamos de fármacos eficazes para travar a evolução desta pandemia. Apenas podíamos providenciar conforto e solidariedade aos doentes, mas isso era muito pouco e gerava um grande sentimento de impotência e frustração.

A partir de 1996 passamos a ter regimes terapêuticos de antirretrovíricos mais eficazes, mas, nessa altura, com elevada complexidade posológica e toxicidade. Hoje, podemos afirmar que temos fármacos eficazes e seguros que permitiram que as novas infeções e os óbitos tenham sido muito reduzidos.

A APECS está viva e completou 31 anos de atividade em novembro de 2022. Apesar das dificuldades, mais importantes das fases iniciais, os membros dos órgãos sociais da associação não esmoreceram. Permitam que homenageie todos os elementos que deram o seu contributo para melhorar o tratamento e o conforto dos nossos doentes.

De acordo com os princípios que os fundadores estabeleceram, as eleições de novos dirigentes efetuam-se a cada dois anos e deveria haver rotação dos Órgãos Sociais por zonas do país (Norte, Centro e Sul). No início de 2023 foi eleita uma nova equipa que apresentou um programa variado que incluía as seguintes proposições:

É nossa opinião que a infeção por VIH/SIDA está, há vários anos, esquecida por várias entidades. É certo que, hoje, tratamos os doentes eficazmente com os fármacos disponibilizados para esta infeção. Contudo, temos compromissos, com a Organização Mundial da Saúde, para eliminar este vírus até 2030. Portugal continua a destacar-se pelas elevadas taxas de novos casos de infeção por VIH e SIDA entre os países da Europa Ocidental. Registamos, também, uma elevada percentagem de diagnósticos tardios, com particular expressão entre os homens heterossexuais e as pessoas com 50 ou mais anos.

É necessário aumentar o número de testes de diagnóstico das infeções por VIH mas também por vírus das hepatites que, muitas vezes, estão associados.

Os candidatos propõem-se a tomar iniciativas para atingir esse objetivo, envolvendo outros profissionais de saúde, nomeadamente da área da clínica familiar, enfermeiros e outras pessoas que estejam disponíveis para este trabalho.

Definiremos os grupos de maior risco que serão alvos prioritários a testar.

Tentaremos contactar o Ministério da Saúde para concretizar medidas que possam ajudar a que o nosso país possa cumprir os compromissos assumidos com a OMS.

Deveremos também abordar o Ministério da Educação a quem apresentaremos propostas de promoção da literacia dos jovens sobre as temáticas da infeção por VIH e de outras infeções de transmissão sexual.

A infeção por VIH desapareceu, pelo menos, dos ecrãs e dos microfones. Tentaremos restabelecer a colaboração com os meios de comunicação para reavivar que a infeção por VIH continua a proliferar na nossa população e a causar doença grave nos indivíduos que não se tratam e naqueles que desconhecem estar infetados.

A Profilaxia de Pré- Exposição a VIH (PrEP), iniciativa de mérito na prevenção da transmissão da infeção por VIH, está a causar problemas pelo número excessivo de utentes em Serviços com poucos profissionais para os atender, comprometendo a resposta assistencial a outros doentes. Vamos estudar e propor medidas para resolver este obstáculo cuja resolução passa também por decisões do Ministério da Saúde.

Um dos objetivos dos fundadores da APECS, há mais de 30 anos, foi a realização de Congressos Nacionais e reuniões clínicas, de estimular a publicação de artigos científicos ou de recomendações de tratamento da infeção, elaborados por grupos de trabalho.

Os candidatos pretendem dar seguimento às iniciativas dos Órgãos Sociais cessantes, os grupos de trabalhos já em funcionamento manterão as suas iniciativas e as reuniões públicas continuarão. O Congresso Nacional será realizado nos finais de 2024.

Os candidatos criarão uma comissão para estudo de recomendações de tratamento da infeção por VIH (as mais recentes datam de 2016).

A inoperância da aplicação SIVIDA, com início durante a pandemia de SARS-CoV-2, é prejudicial para a gestão das coortes de cada Serviço do nosso País. Tomaremos medidas para mostrar às entidades do Ministério da Saúde que é fundamental que a aplicação seja retomada com melhorias que sugeriremos.

Será constituído grupo de trabalho para propor a necessária atualização do modelo de contratualização dos doentes.

Tudo faremos para concretizar as propostas que apresentamos.

Porto, 22 de abril de 2023

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

# Avaliação do impacto do rastreio de *Enterobacteriaceae* Resistentes aos Carbapenemes

# Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae* screening, impact assessment

/ F. Pereira<sup>1</sup> / G. Monteiro<sup>2</sup> / A. Pereira<sup>3</sup>  
/ F. Salema<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Farmacêutica Especialista em Análises Clínicas e Genética Humana, Serviço de Patologia Clínica, UL-PPCIRA, Hospital Cruz Vermelha, Lisboa, Portugal

<sup>2</sup> Enfermeira Especialista em Enfermagem de Reabilitação, UL-PPCIRA, Unidade Local de Saúde (ULS), Guarda, Portugal

<sup>3</sup> Enfermeira Especialista em Enfermagem Médico-Cirúrgica, UL-PPCIRA, Hospital Cruz Vermelha, Lisboa, Portugal

<sup>4</sup> Enfermeira Especialista em Enfermagem de Saúde Comunitária UL-PPCIRA, Unidade Local de Saúde (ULS), Guarda, Portugal

Correspondência:

Florbel Maria Campos Pereira  
Serviço de Patologia Clínica do Hospital Cruz Vermelha, Rua Duarte Galvão, 54, 1500-048 Lisboa  
Tel.: 965575919  
E-mail: florbelap@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em  
09/11/2022

Artigo aceite para publicação em  
22/03/2023

## / Resumo

**Introdução:** A implementação de programas de rastreio de *Enterobacteriaceae* Resistentes aos Carbapenemes/*Enterobacteriaceae* Produtoras de Carbapenemases (ERC/EPC) deve ter em conta custos e consequências, para documentar sustentadamente o seu impacto e apoiar os decisores.

**Objetivo:** Identificar o impacto epidemiológico, clínico e económico dos rastreios, como estratégia de prevenção da transmissão e redução da emergência de ERC/EPC.

**Método:** Revisão integrativa da literatura.

**Resultados:** A implementação do rastreio preveniu casos de colonização e diminuiu casos de infeção e morte. Quanto à avaliação do custo-efetividade do rastreio de ERC/EPC, para uma prevalência de colonização de 0,05%, a diferença de efetividade entre rastrear e não rastrear não foi significativa, mas o baixo custo do rastreio tornou-o custo-efetivo. Para uma prevalência superior a 0,3%, o rastreio gera uma poupança de custos em comparação com a ausência de rastreio. No entanto, quando a colonização por EPC apresentou uma prevalência >60%, o rastreio voltou a ter um custo mais elevado do que o não rastreio.

Em termos económicos, no que respeita a infeções evitadas por ano, algumas estratégias que se revelaram mais efetivas foram: algoritmo [cultura + PCR] e implementação de um registo informático de ERC/EPC.

**Conclusão:** A decisão de rastreio pode ser justificada com base no custo-efetividade do programa, na morbidade e mortalidade considerável das infeções por ERC/EPC e no potencial de uma intervenção planeada precocemente pelos UL-PPCIRA e decisores das organizações de saúde, prevenindo a ocorrência de surtos.

**Palavras-chave:** *Enterobacteriaceae* Produtoras de Carbapenemases, Rastreio, Custo-efetividade

## / Abstract

**Introduction:** Screening programs for Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae/ Carbapenemase Producers Enterobacteriaceae (CRE/CPE) must take into account costs and consequences, to document their impact and support decision-makers.

**Aim:** Identifying the epidemiological, clinical and economic impact of screening as a strategy to prevent transmission and reducing CRE/CPE.

**Method:** integrative review.

**Results:** Screening prevented colonization and reduced infections and death.

Regarding the assessment of the cost-effectiveness of CRE/CPE screening, for a colonization prevalence of 0.05%, the difference in effectiveness between screening and non-screening was not significant, but the low cost of screening made it cost-effective. For a prevalence greater than 0.3%, screening generates cost savings compared to no screening, however, when CPE colonization showed a prevalence >60%, screening had higher cost than no screening. Regarding economics and infections avoided per year, some strategies that proved to be effective were:

[culture + PCR] algorithm and the implementation of a CRE/CPE computer record.

**Conclusion:** Screening decision can be justified based on cost-effectiveness, CRE/CPE infections morbidity and mortality, and early intervention potential by the UL-PPCIRA and Health Organizations decision makers to prevent outbreaks.

**Keywords:** Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, Screening, Cost-Effectiveness Analysis

## / Introdução

Os rastreios microbiológicos ou estudos de colonização consistem na procura proativa de presença de bactérias no corpo humano com vista à identificação de portadores, permitindo, em alguns casos, a implementação de estratégias de rastreio e descolonização.<sup>1</sup>

A vigilância epidemiológica é essencial para qualquer programa de controlo de microrganismos multirresistentes, uma vez que permite a monitorização dos casos existentes, a deteção de novos casos e a monitorização da efetividade das intervenções implementadas.<sup>2</sup>

A implementação do rastreio de *Enterobacteriaceae* Resistentes aos Carbapenemes (ERC, do inglês *Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae*) é uma medida cada vez mais frequentemente incluída nos programas de vigilância epidemiológica.

Um subgrupo das ERC, as *Enterobacteriaceae* Produtoras de Carbapenemases (CPE, do inglês *Carbapenemase Producers Enterobacteriaceae*), são consideradas uma verdadeira ameaça e fonte de preocupação porque os genes que codificam as carbapenemases são altamente transferíveis entre espécies bacterianas, comparadas com outros mecanismos de resistência aos carbapenemes, conferindo altos níveis de resistência aos antimicrobianos. As CPE possuem mecanismos de resistência a uma gama alargada de antimicrobianos e estão associadas a infeções com níveis elevados de mortalidade.<sup>3,4</sup>

No relatório europeu de resistências aos antimicrobianos de 2016, publicado pelo ECDC (*European Center for Disease Prevention and Control*) em 2017, verificou-se que Portugal estava numa posição alarmante em relação às resistências antimicrobianas. Para além do número crescente de isolamentos de microrganismos resistentes a outras classes de antibióticos, constatou-se um aumento significativo da resistência individual aos carbapenemes e individual e/ou combinada às fluoroquinolonas, cefalosporinas de 3.ª geração, aminoglicosídeos e carbapenemes.<sup>5</sup>

Em 2020, foi publicado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e o ECDC o relatório europeu de resistências antimicrobianas relativo a 2019, onde se verificou que, embora a resistência aos carbapenemes tenha permanecido rara para *E. coli*, vários países relataram percentagens de resistência aos carbapenemes acima de 10% para *K. Pneumoniae*.<sup>6</sup>

A colonização intestinal por ERC/EPC tem sido demonstrada em diversos estudos. Os portadores são reservatórios destes microrganismos e podem promover a sua transmissão em ambiente hospitalar ou não hospitalar.<sup>7,8</sup> A epidemiologia destes microrganismos é preocupante, uma vez que apresenta muitas vezes transmissão regional e inter-regional podendo desencadear quadros endémicos.<sup>9</sup>

As *guidelines* mundiais recomendam o rastreio e programas de controlo de ERC/EPC.<sup>10</sup> Entidades como o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), ECDC, PHE (*Public Health England*) publicaram

orientações que salientem a importância do rastreio do doente para ERC, a fim de identificar os portadores e prevenir a infeção e subsequente transmissão. A Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infeciosas (ESCMID) recomenda o rastreio dos doentes durante a admissão em ambientes endémicos e epidémicos, bem como o isolamento preventivo nos ambientes epidémicos.<sup>4</sup>

A implementação de tais programas deve ter em conta custos e consequências (por exemplo resultados clínicos e efetividade) para documentar sustentadamente o impacto da sua implementação e apoiar os decisores. As consequências podem ser expressas em unidades monetárias, o que permite avaliar, por exemplo, se os benefícios de uma dada alternativa, expressos nessa mesma unidade, ultrapassam os seus custos.<sup>11</sup> A abordagem mais completa tem em conta o custo-efetividade, no qual as consequências são expressas sob a forma de unidades naturais de efetividade (por exemplo, anos de vida ganhos, redução dos internamentos, etc.), eventualmente ajustadas para a qualidade de vida. Assim, um indicador importante nesta abordagem é o QALY (do inglês *Quality Adjusted Life Year*), que é uma unidade de medida que representa os anos de vida ganhos ajustados pela qualidade de vida relacionada com a saúde. Os QALY permitem avaliar o efeito dos programas de saúde nas dimensões quantidade e qualidade de vida agregados num só índice.<sup>12</sup>

Uma alternativa, para ser custo-efetiva, pode não significar que tem custos inferiores, mas, sim, que representa ganhos de efetividade a custos pelos quais a sociedade está disposta a pagar.<sup>13</sup>

Os estudos económicos revelam-se de grande utilidade na abordagem deste tema na perspetiva dos custos. Na revisão integrativa efetuada, surgem, como consequências mensuráveis dos rastreios ou da sua ausência, a colonização (basal ou secundária), a infeção e a ocorrência e disseminação de surtos por ERC/EPC, às quais, em alguns casos, é atribuído um custo.

Conhecer o custo-efetividade do rastreio de ERC/CPE à luz da evidência disponível contribui para o objetivo deste trabalho, que é identificar o impacto epidemiológico, clínico e económico dos rastreios, como estratégia de prevenção da transmissão e redução da emergência de ERC

## / Material e métodos

A presente revisão integrativa da literatura tem como objetivo sintetizar o conhecimento atual evidenciado pela literatura científica sobre o impacto da realização do rastreio de ERC, de acordo com o método *Scoping Review* do *Joana Briggs Institute for Evidence Based Practice* de 2021.

Numa fase inicial foi desenvolvido um protocolo de pesquisa, onde foram definidos o tema e objetivo da pesquisa, a pergunta de investigação, os critérios de inclusão e exclusão, os descritores, a pesquisa booleana e a seleção e apresentação dos artigos.

Para a formulação da pergunta de investigação, foi utilizada a mnemónica **PICO** – População [P], Fenómeno de interesse [I] e

Contexto [Co]. Neste estudo, P são os utentes das Unidades Hospitalares, I o custo-efetividade e Co o rastreio de ERC, chegando-se assim à questão de investigação: “Qual o custo-efetividade do rastreio de *Enterobacteriaceae* Resistentes aos Carbapenemes?”

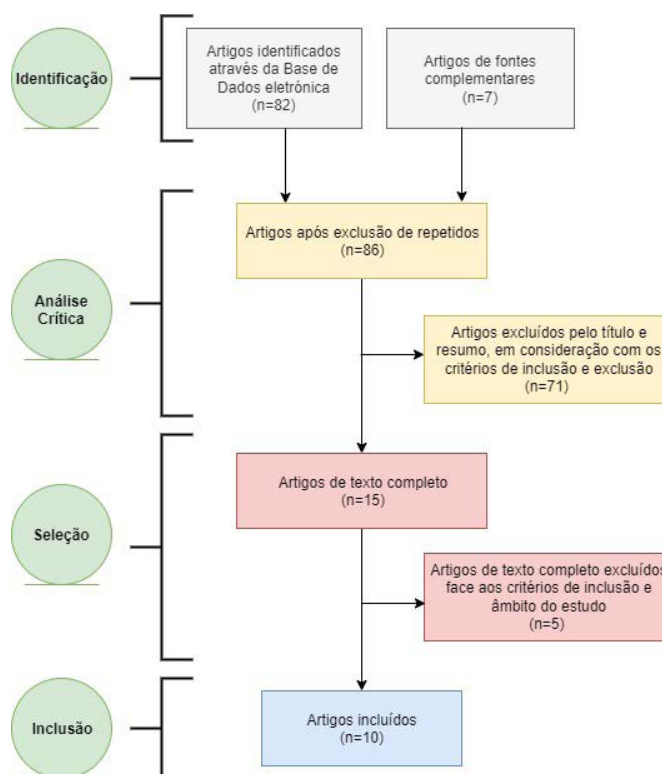
Foram aplicados os seguintes critérios de inclusão para a seleção dos artigos: estudos em português, inglês e espanhol, com uma janela temporal de 2015 a 2021 e acesso a texto completo.

Excluíram-se estudos de opinião, estudos de caso, estudos em animais, estudos em contexto laboratorial, estudos fora do contexto hospitalar, teses de mestrado e dissertações de doutoramento.

A pesquisa foi efetuada no período compreendido entre setembro e novembro de 2021 através do motor de busca *Elton Bryson Stephens Company* (EBSCO – CINAHL Complete; MEDLINE Complete; Nursing & Allied Collection Comprehensive; Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cochrane Database of Systematic Reviews; Cochrane Methodology Register; Library, Information Science & Technology Abstracts; Medlatina). Foram ainda considerados outros estudos provenientes de fontes complementares, com pesquisa na *PubMed*.

Foram utilizados três descritores, validados no *Medical Subject Heading* (MeSH) e no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), com o operador booleano AND. A pesquisa foi efetuada com as palavras-chave: Cost-Effectiveness Analysis AND Screening AND Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* no texto completo dos artigos.

No fluxograma apresentado na Figura 1, consta o processo de seleção dos artigos.



## / Resultados

Nesta revisão são apresentados os resultados com maior evidência científica em relação ao impacto da implementação do rastreio de ERC/EPC. Os 10 artigos incluídos foram submetidos a um processo de síntese e análise e encontram-se organizados de acordo com os níveis de valorização metodológica. São apresentados com base

nos itens: identificação do estudo, objetivos, metodologia (tipo de estudo, população/amostra, estratégia metodológica e horizonte temporal) e principais resultados/conclusões.

As características dos estudos incluídos são apresentadas no Quadro I.

QUADRO I – SÍNTESE DA EVIDÊNCIA ENCONTRADA		
Identificação do estudo/País	Objetivo(s)	Metodologia
<p><b>Artigo 1</b> Lapoint-Shaw L. <i>et al.</i><sup>10</sup> (2017). Cost-effectiveness analysis of universal screening for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hospital inpatients. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i> 36, 1047–1055. DOI 10.1007/s10096-016-2890-7. País: EUA</p>	<p>Avaliação do custo-efetividade do rastreio de CPE, de todos os doentes na admissão ao internamento por comparação com a ausência de rastreio, na perspectiva de um hospital nos Estados Unidos.</p>	<p><b>Estudo comparativo: análise de Custo-efetividade</b> Desenvolvimento de um modelo de decisão analítico para comparar as estratégias de rastreio ou não rastreio na perspectiva do administrador hospitalar. Desenvolvimento de um modelo de cadeia de transmissão infecciosa/modelo de Markov para fazer o seguimento dos doentes desde a admissão até à alta hospitalar ou morte. Pesquisa/revisão bibliográfica para examinar resultados clínicos, custos e oportunidades relacionadas com CPE.</p>
<p><b>Artigo 2</b> Lin G. <i>et al.</i><sup>14</sup> (2021). Cost-effectiveness of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (ERC) surveillance in Maryland. <i>Infection Control &amp; Hospital Epidemiology</i>, 1–9. doi:10.1017/ice.2021.361. País: EUA</p>	<p>Analisar a eficácia, custo e custo-efetividade de sistemas preditivos de apoio à decisão baseados nas intervenções de vigilância para reduzir a disseminação de ERC.</p>	<p><b>Estudo comparativo: avaliação económica de custo-efetividade</b> Desenvolvimento de um modelo computacional que inclui a movimentação dos doentes entre hospitais de agudos, unidades de cuidados continuados e a comunidade para simular a transmissão e epidemiologia de ERC. A análise comparativa de custo-efetividade foi desenvolvida em diversas estratégias de vigilância para detetar ERC colonização assintomática, que incluiu rastreio nas UCI de hospitais selecionados ou em todos os hospitais, registo ao nível estadual, ou a combinação do rastreio hospitalar e registo ao nível estadual.</p>
<p><b>Artigo 3</b> Knight G. <i>et al.</i><sup>4</sup> (2018). Fast and expensive (PCR) or cheap and slow (culture)? A mathematical modelling study to explore screening for carbapenem resistance in UK hospitals. <i>BMC Medicine</i>, 16:141. DOI 10.1186/s12916-018-1117-4. País: Reino Unido</p>	<p>Comparar o impacto e custos de três algoritmos de pesquisa de <i>Enterobacteriaceae</i> Resistentes aos Carbapenemes (ERC) e <i>Enterobacteriaceae</i> Produtoras de Carbapenemases (CPE).</p>	<p><b>Estudo comparativo: análise de custos</b> Desenvolvimento de um modelo de simulação para comparar os dados de três algoritmos, com o objetivo de conhecer: 1. "dias em risco" (dias em que um doente com ERC/CPE não foi detetado e, portanto, não foi isolado), 2. dias de cama de isolamento, 3. custos totais e 4. custo médio por dia de risco ERC/EPC evitado por ano. Horizonte temporal: de junho 2015 a março 2016 (9 meses)</p>
<p><b>Artigo 4</b> Otter JA. <i>et al.</i><sup>15</sup> (2016) Counting the cost of an outbreak of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: an economic evaluation from a hospital perspective. / <i>Clinical Microbiology and Infection</i>, 23, 188–196. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.10.005 País: Inglaterra</p>	<p>Efetuar uma avaliação económica do custo associado a um surto de CPE.</p>	<p><b>Estudo observacional de avaliação económica</b> Avaliação económica observacional de um surto de CPE (<i>Klebsiella pneumoniae</i> produtora de NDM) que afetou 40 doentes num conjunto de cinco hospitais em três localizações da West London. Os custos foram divididos em despesas reais e "custo de oportunidade". Os custos são estimados na perspectiva do hospital ao longo dos 10 meses de duração do surto.</p>
<p><b>Artigo 5</b> Ong KM. <i>et al.</i><sup>16</sup> (2020) A mathematical model and inference method for bacterial colonization in hospital units applied to active surveillance data for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. <i>PLOS ONE</i>, 15(11), e0231754. doi.org/10.1371/journal.pone.0231754. País: EUA</p>	<p>Calcular a probabilidade exata de transmissão de ERC pelas três possíveis vias de colonização, a partir de dados de vigilância ativa.</p>	<p><b>Estudo: caso controlo retrospectivo</b> Foi usado um modelo matemático e método de inferência para a colonização bacteriana hospitalar e transmissão de ERC, adaptado para análise de dados de vigilância ativa com observações incompletas. O modelo matemático examina três mecanismos de colonização bacteriana: transmissão doente-doente, transmissão prévia ao doente, colonização pré-existente. O método de inferência para o cálculo exato da probabilidade foi testado por simulação de computador e aplicado a dados de vigilância ativa a partir de uma unidade de reabilitação de 13 camas.</p>

Identificação do estudo/País	Objetivo(s)	Metodologia
<p><b>Artigo 6</b> Fournier S. <i>et al.</i><sup>17</sup> (2018) Outbreaks Control Group. Efficiency of different control measures for preventing carbapenemase-producing enterobacteria and glycopeptide-resistant <i>Enterococcus faecium</i> outbreaks: a 6-year prospective study in a French multihospital institution, January 2010 to December 2015. <i>Euro Surveill.</i> 2018;23(8): pii=17-00078. <a href="https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.8.17-00078">https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.8.17-00078</a> País: França</p>	<p>Avaliar os fatores associados à ocorrência de surtos de <i>Enterobacteriaceae</i> Produtoras de Carbapenemases (CPE) e Glycopeptide-resistant <i>Enterococcus faecium</i> (GRE<sup>5</sup>), classificadas como "bactérias emergentes extensivamente resistentes aos medicamentos" (eXDR<sup>6</sup>).</p>	<p><b>Estudo retrospectivo de natureza quantitativa</b> Foi implementado um programa de controlo de infeção para monitorizar a propagação de CPE e GRE emergentes, em 38 instituições de saúde pública, 22 cuidados de agudos e 16 unidades de longa duração e reabilitação (21 000 camas). O programa consiste na implementação de PBCI, PBVT, coorte de doentes e profissionais, uniformização de procedimentos, campanhas para diminuir consumo de antibióticos e implementação de uma política de gestão sustentável. Foram avaliados os fatores associados à ocorrência de surtos (n = 103), que se seguiram a 901 introduções de eXDR. Horizonte temporal: de janeiro 2010 a dezembro 2015 (6 anos).</p>
<p><b>Artigo 7</b> Pereira M. <i>et al.</i><sup>18</sup> (2015). Risk Factors and Outcomes of Carbapenem-Resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> Infections in Liver Transplant Recipients. <i>Liver transplantation</i>, Vol. 21, No. 12. DOI 10.1002/lt.24207. País: EUA</p>	<p>Definir a incidência e os fatores de risco de infeção por <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente aos Carbapenemes (CRKP<sup>7</sup>) pós-transplante de fígado.  Avaliar o impacto da infeção por CRKP na mortalidade pós-transplante, numa área endémica de CRKP.</p>	<p><b>Estudo de coorte retrospectivo</b> A amostra foi constituída por doentes adultos (idade ≥ 18 anos), submetidos a transplante de fígado. Foram estudados 304 recetores de fígado. Nocasos de doentes que foram submetidos a mais do que um transplante de fígado, foi incluído o transplante mais recente, uma vez que foi formulada a hipótese de o retransplante ser um fator de risco importante para infeção por CRKP. Os candidatos a transplante de fígado não eram rotineiramente rastreados para colonização de CRKP neste período. No entanto todas as culturas antes do transplante e até um ano após o transplante foram avaliadas. Horizonte temporal: de janeiro 2010 a janeiro 2013 (3 anos).</p>
<p><b>Artigo 8</b> Korula A. <i>et al.</i><sup>19</sup> (2020). Drug-resistant organisms are common in fecal surveillance cultures, predict bacteremia and correlate with poorer outcomes in patients undergoing allogeneic stem cell transplants. <i>Transpl Infect Dis</i>, 22: e13273, 1 – 9. DOI 10.1111/tid.13273. País: Índia</p>	<p>Estudar a prevalência e padrão de <i>E coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp, e <i>Enterococcus</i> spp., que são as bactérias geralmente isoladas resistentes aos antibióticos em culturas de vigilância fecal antes do caule alogénico transplante de células, e o seu efeito nas infeções pós-transplante e resultados.</p>	<p><b>Estudo retrospectivo</b> Análise retrospectiva de todos os doentes que foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoéticas anérgicas na Christian Medical College, Vellore, Índia, com vigilância fecal pré-transplante disponível e relatórios culturais durante um período de 2 anos (janeiro 2014-dezembro 2015). Amostra: Num total de 313 transplantes alogénicos de células estaminais, participaram no estudo 299 doentes, dos quais dados sobre culturas de vigilância fecal pré-transplante estavam disponíveis em 232 transplantes, incluindo 100 transplantes pediátricos (≤18 anos de idade). Horizonte temporal: de janeiro 2014 a dezembro 2015.</p>
<p><b>Artigo 9</b> Solgi H. <i>et al.</i><sup>8</sup> (2017). Molecular characterization of intestinal carriage of carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i> among inpatients at two Iranian university hospitals: first report of co-production of blaNDM-7 and blaOXA-48. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i>, 36, 2127–2135. DOI 10.1007/s10096-017-3035-3. País: Irão</p>	<p>Investigar os portadores intestinais de ERC (carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i>) e comparar os fatores de risco entre os portadores e os não portadores de ERC em dois hospitais universitários no Irão.</p>	<p><b>Estudo transversal</b> Estudo transversal conduzido de julho a novembro em dois hospitais universitários no Irão. Foram colhidas zaragatoas retais a 95 doentes para rastreio ERC. A deteção dos genes codificadores das carbapenemases foi efetuada por PCR. Para investigar a correlação clonal, foi utilizada a eletroforese em campo pulsante. Horizonte temporal: de julho a novembro de 2015.</p>

Identificação do estudo/País	Objetivo(s)	Metodologia
<p><b>Artigo 10</b> Tfifhaa M. <i>et al.</i><sup>20</sup> (2018). Carriage of multidrug-resistant bacteria among pediatric patients before and during their hospitalization in a tertiary pediatric unit in Tunisia. <i>Libyan journal of medicine</i>, VOL. 13, 1419047. DOI.10.1080/19932820.2017.1419047. País: Tunísia</p>	<p>Avaliar a taxa de transporte rectal e nasal de MDR <i>Enterobacteriaceae</i> produtora de B lactamase de espectro alargado (ESBL), <i>enterococos</i> resistentes à vancomicina (VRE) e <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina (MRSA) em crianças recém-admitidas no serviço de pediatria e determinar a taxa de aquisição.</p>	<p><b>Estudo transversal</b> Foram realizadas amostras de cultura (um esfregaço nasal e dois esfregaços rectais) a todas as crianças internadas no hospital, obtidas na admissão, no final da hospitalização (definida como alta hospitalar ou morte), de três em três, sétimo, décimo quarto dia, dependendo da duração da estadia no hospital. Para cada criança inscrita no estudo, pretendia-se recolher dados demográficos, clínicos e laboratoriais para determinar os fatores de risco para a aquisição de MDR. Qualquer doente com infeções anteriormente documentadas com MRSA, VRE, <i>Enterobacteriaceae</i> produtora de B lactamase de espectro alargado (ESBL) foi excluído do estudo. Horizonte temporal: de 1 de setembro a 30 de outubro de 2016.</p>

UCI – Unidades de Cuidados Intensivos

PCR – Proteína C-reativa (do inglês Polymerase Chain Reaction)

GRE – Glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium*

eXDR – Bactérias emergentes extensivamente resistentes aos medicamentos

CRKP – *Klebsiella pneumoniae* resistente aos Carbapenemes (do inglês –Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*)

ESBL – B lactamase de espectro alargado (do inglês Extended-spectrum B lactamases)

VRE – Vancomycin-resistant *Enterococcus*

NDM – Nova Deli Metallo-beta lactamase

OXA-48 – Oxacilinase tipo 48

MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (do inglês Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)

MDR – Multidrug-resistant

## / Discussão

Da análise dos artigos da revisão bibliográfica efetuada, iniciamos a discussão pela evidência da prevalência de colonização, infeção e surtos e suas consequências, o que nos conduz, de forma sustentada, ao impacto do rastreio de ERC/EPC. A avaliação do impacto do rastreio compreende o impacto clínico/epidemiológico e económico (custos, custo-efetividade).

## / Prevalência de colonização, infeção e surtos por ERC/EPC

Na pesquisa efetuada, são vários os estudos que evidenciam a elevada prevalência da colonização por ERC/EPC.

Solgi H. *et al.*<sup>8</sup> mostram, no seu estudo, uma elevada prevalência de portadores de ERC, mais especificamente produtoras das carbapenemases NDM e OXA-48.<sup>8</sup> Os dados apontam para uma elevada taxa de colonização intestinal por ERC entre os doentes hospitalizados (37,9%), dos quais 54 portadores de ERC, e destes 47 isolados eram produtores de carbapenemases (87%). Foram apontados como principais fatores de risco associados: a hospitalização em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), a exposição a antibióticos e a ventilação mecânica. Estes autores recomendam a implementação urgente de medidas preventivas adequadas, tais como vigilância e *stewardship* de antibióticos.<sup>8</sup>

De acordo com Korula A. *et al.*<sup>19</sup>, em doentes submetidos a transplante alogénico de células estaminais, a prevalência de microrganismos resistentes aos antimicrobianos foi de 57,7%. As taxas de colonização fecal foram de 81% de ESBL, 11,5% de ERC e 7,3% de *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE, do inglês *Vancomicine Resistant Enterococcus*). Verificou-se uma correlação entre as taxas de colonização fecal e a incidência da positividade da hemocultura com microrganismos resistentes aos antimicrobianos. O microrganismo ERC foi o mais comumente identificado nas culturas de sangue, embora representando apenas 11,5% dos rastreios positivos da vigilância fecal. Os autores colocam a hipótese de, nestes doentes, este facto estar associado ao uso de carbapenemes em antibioterapia empírica. Ainda assim, a deteção de microrganismos resistentes no sangue e no rastreio fecal e a idade são fatores que influenciam a mortalidade destes doentes/100 dias.<sup>19</sup>

Um outro estudo concluiu que os doentes de internamentos de longa duração podem contribuir para a existência de surtos, atuando como fonte de múltiplos eventos de transmissão doente-doente. Selecionar doentes com internamentos de longa duração para rastreio adicional e possível isolamento ou descolonização pode ser uma medida de controlo de infeção altamente eficaz, uma vez que os doentes colonizados com internamentos mais curtos têm menos oportunidades de

transmissão. No referido estudo, conduzido por Ong KM. *et al.*<sup>16</sup>, através de um método de inferência para o cálculo exato da probabilidade de transmissão de ERC, simulações com um doente com internamento de longa duração colonizado *versus* um doente não colonizado, obtiveram 44% maior prevalência total, sugerindo que o doente com internamento de longa duração pode ter sido um reservatório de transmissão. É referido que intervenções de alta prioridade podem incluir isolamento de doentes colonizados à entrada e rastreio repetido de doentes com internamento de longa duração.<sup>16</sup>

Otter JA. *et al.*<sup>15</sup> referem no seu estudo que um surto de ERC é muito dispendioso, tendo concluído que um surto ao longo de 10 meses custou 1,1 milhões de libras [312 000 libras em custos diretos e 822 000 libras em "custos de oportunidade" (tempo do pessoal, encerramento de camas e receitas cirúrgicas eletivas perdidas)].<sup>15</sup>

Ainda relativamente à probabilidade de ocorrência de surtos, Fournier S. *et al.*<sup>17</sup> realizaram um estudo com o objetivo de avaliar os fatores associados à ocorrência de surtos de CPE. Concluíram que a implementação de uma estratégia sustentada e coordenada de forma eficiente tem impacto sobre a ocorrência de surtos de CPE. Desta estratégia fazem parte o rastreio dos contactos através de zaragatoa rectal e a prossecução do rastreio semanal, ou rastreio combinado com precauções de contacto e/ou coorte de profissionais de enfermagem nos 2 primeiros dias de internamento.<sup>17</sup>

### / Impacto da implementação do rastreio

O CDC recomenda a vigilância ativa de doentes de alto risco. Vigilância ativa ou rastreio sem suspeita de infeção podem identificar portadores assintomáticos, para posterior intervenção com medidas de controlo de infeção, tais como: precauções de contacto, coorte de doentes, descolonização e minimização da utilização de dispositivos invasivos. Estas medidas podem diminuir as taxas de transmissão de Infeções Associadas aos Cuidados de Saúde, bem como reduzir a morbilidade, a mortalidade e os custos de hospitalização.<sup>16</sup>

Desta revisão integrativa vários estudos permitem documentar a evidência da avaliação do impacto da implementação do rastreio de ERC/EPC.

#### Impacto clínico/epidemiológico

O estudo de Lapoint-Shaw L. *et al.*<sup>11</sup> concluiu que estratégias de rastreio com zaragatoa rectal única e método laboratorial cultural, numa comunidade com prevalência de colonização de 0,05%, preveniu 6 casos de colonização/1000 doentes, 3 caso de infeção/10 000 doentes e 7 mortes/100 000 doentes.

Tfifhaa M. *et al.*<sup>20</sup> indicaram o rastreio como uma ferramenta

integrante de uma estratégia para evitar a propagação de microrganismos multirresistentes (MDR, do inglês *Multidrug resistant*), de acordo com a epidemiologia local, o que requer diferentes estratégias em função de circunstâncias endémicas esporádicas. O rastreio dos microrganismos MDR deve centrar-se em unidades de alto risco, tais como UCI, em associação com precauções de contacto.<sup>20</sup>

Pereira M. *et al.*<sup>18</sup> desenvolveram um estudo em doentes submetidos a transplante de fígado, tendo concluído que o tempo de internamento para transplante e o tempo de permanência na UCI pós-cirúrgicos foram significativamente mais longos nos doentes que desenvolveram infeção por CRKP, em comparação com aqueles sem CRKP. Para além disso, a sobrevida estimada dos doentes num ano foi de 55%, 72% e 93%, respetivamente para doentes com CRKP, *Klebsiella pneumoniae* sensível aos carbapenemes (CSKP) e doentes sem infeção por *Klebsiella pneumoniae*. Ainda, no ano seguinte ao transplante, 36 doentes morreram (12%). Os dados do estudo confirmam o impacto já comprovado da infeção por CRKP na mortalidade pós-transplante de fígado, com um aumento da mortalidade de quase 7 vezes. Em suma, em casos muito específicos como o transplante em áreas endémicas, a infeção por CRKP pós-transplante de fígado é comum, ocorrendo em 6,6% dos recetores, e está fortemente associada à mortalidade pós-transplante. As dificuldades no sucesso do tratamento da infeção por CRKP e as suas consequências levaram a considerar a implementação urgente do rastreio de colonização por CRKP nos candidatos a transplante e a aplicação de estratégias preventivas, pelo menos num cenário de surto.<sup>18</sup>

Korula A. *et al.*<sup>19</sup>, num estudo em doentes submetidos a transplante alogénico de células estaminais, concluíram que a incidência da mortalidade em doentes com culturas de vigilância fecal positivas para microrganismos resistentes aos antimicrobianos foi também significativamente mais elevado do que em doentes que não tinham microrganismos resistentes na vigilância fecal.<sup>19</sup>

#### Impacto económico (custo e custo-efetividade)

No estudo de Lapoint-Shaw L. *et al.*<sup>11</sup>, através do desenvolvimento de um modelo de decisão analítico e de um modelo de cadeia de transmissão infecciosa/modelo de Markov, avaliou-se o custo-efetividade do rastreio de CPE de todos os doentes na admissão ao internamento por comparação com a ausência de rastreio. Para uma prevalência de colonização de 0,05%, a diferença de efetividade entre rastrear e não rastrear foi pequena (0,0009 QALY adicionais), mas o baixo custo do rastreio tornou-o custo-efetivo (\$26,283 por QALY ganho). Isto pode ser explicado pela baixa probabilidade de desenvolver uma infeção relacionada com CPE, tendo em conta que o custo da infeção por CPE é mais elevado do que o custo da realização do rastreio. Estes resultados foram ainda

sensíveis à variação da prevalência e ao número de colonizações secundárias por doente colonizado (taxa de transmissão). Como tal, para uma taxa de transmissão inferior a 0,9 (correspondendo a 0,9 novos doentes colonizados por semana), o rastreio já não era custo-efetivo. Similarmente, o rastreio não era custo-efetivo para uma prevalência de colonização inferior a 0,015%. Em ambos os casos, a relação incremental custo-efetividade (ICER) para o rastreio aumentou para além dos \$100 000/QALY, ganho comparado com o não rastreio. À medida que aumentou a prevalência, o rastreio foi-se tornando mais vantajoso. Numa base de 0,05% de prevalência, num cenário em que o método laboratorial é a reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês *Polymerase chain reaction*) em vez de cultura em placa o rastreio resultou em 0,0012 QALY adicional e custou um adicional de \$79,60, para um custo incremental de \$68,164 por QALY ganho, comparado com não rastreio. Para prevalências superiores a 0,3%, o rastreio gera uma poupança de custos em comparação com a ausência de rastreio. No entanto, quando a colonização por CPE se tornou a norma (prevalência >60%), o rastreio voltou a ter um custo mais elevado do que o não rastreio. O estudo refere ainda que a decisão de rastrear pode ser justificada com base no custo-efetividade do programa, na morbidade e mortalidade consideráveis devido a infeções por CPE e no potencial de intervenção precoce combinada para atrasar o desenvolvimento de surtos. Além disso, como a prevalência de CPE pode mudar muito rapidamente num surto, mesmo pequenas diferenças médias na efetividade podem indicar o potencial do rastreio para evitar um surto.<sup>11</sup>

Knight G. *et al.*<sup>4</sup>, num estudo efetuado no Reino Unido, onde a prevalência de ERC/EPC ainda é baixa, analisaram a combinação de rastreio universal para as admissões a especialidades de alto risco e o rastreio baseado em fatores de risco para todas as outras admissões, avaliando: "dias em risco" (dias em que um doente com ERC/EPC não foi detetado e, portanto, não isolado), dias de cama de isolamento, custos totais e custo médio por dia de risco ERC/EPC. Concluíram que o algoritmo PCR direto deu o menor número de dias em risco. No entanto, o algoritmo cultura + PCR seria substancialmente mais favorável em termos de custo por dia de risco da transmissão de ERC/EPC evitada. Um outro algoritmo, baseado em três repetições do algoritmo cultura + PCR, tem um desempenho ligeiramente melhor em termos dos dias de risco evitados do que apenas cultura + PCR isolada; no entanto, os custos cumulativos destas repetições resultam num aumento do custo por dia de risco de ERC/EPC evitado. O impacto económico é determinado através de estratégias de rastreio que façam o balanço entre a redução dos "dias de risco" e os custos inaceitavelmente elevados, pelo facto de algumas metodologias laboratoriais de pesquisa de portadores de ERC/EPC resultarem num número elevado de falsos positivos. Concluíram que o algoritmo cultura + PCR é a estratégia mais económica.<sup>4</sup>

Ong KM. *et al.*<sup>16</sup>, num estudo que usa um método de inferência para a colonização bacteriana hospitalar e transmissão de ERC,

selecionam doentes de internamento de longa duração para rastreio adicional e isolamento ou descolonização, uma vez que podem ser medidas de controlo de infeção de elevado valor económico (os doentes colonizados com internamentos mais curtos têm menos probabilidade de transmissão). Tendo em conta que os hospitais dos Estados Unidos são penalizados pelo governo por infeções de doentes, distinguir a colonização pré-existente da colonização adquirida no hospital pode revelar-se valioso, especialmente porque não requer recursos técnicos e humanos adicionais para a sequenciação genética, mas pode usar métodos de ensaio implementados.<sup>16</sup>

O estudo desenvolvido por Fournier S. *et al.*<sup>17</sup> aponta para uma ocorrência de surtos significativamente menor quando implementadas as precauções de contacto e coorte de profissionais. No entanto, segundo uma perspetiva económica, a limitação do número de elementos nas equipas de enfermagem pode ser um obstáculo para dedicar vários profissionais de saúde a um único caso-índice. Em alternativa, o rastreio regular de doentes de contacto para detetar rapidamente casos secundários é fundamental, bem como implementar medidas reforçadas de controlo do surto. O custo da prevenção de surtos tem de ser comparado com o custo de controlar um surto, particularmente quando o número de casos secundários é elevado.<sup>17</sup>

Lin G. *et al.*<sup>14</sup>, nas conclusões do seu estudo, referiram que, em média, a implementação de um registo informático de ERC reduziu as infeções por ERC em 6,3%. As políticas de rastreio em todas as UCI ou em UCI selecionadas, sem registo de ERC, não tiveram impacto significativo na incidência das infeções por ERC. Algoritmos preditivos que identificam doentes de alto risco reduziram a incidência de colonização numa média de 1,2% sem registo e 7,0% com registo. Os autores estimaram uma poupança de 572 000 dólares, em infeções evitadas por ano, com a implementação do referido registo.<sup>14</sup>

Tal como concluíram Lapoint-Shaw L. *et al.*<sup>11</sup>, os rastreios podem ser custo-efetivos, dependendo da taxa de prevalência e da taxa de transmissão, mas o estudo de Lin G. *et al.*<sup>14</sup> vem reforçar a importância da implementação de um registo informático abrangente, ao nível das regiões ou do país (aplicando a noção de estado à nossa realidade em Portugal), para que o programa de rastreio seja consideravelmente mais custo-efetivo.

## / Conclusões

Os resultados da revisão integrativa apresentados levam-nos a considerar um elevado número de desafios associados ao rastreio de ERC/EPC.

É consensual que as ERC/EPC são uma ameaça à escala global. O rastreio de colonização destes microrganismos, incluído em programas de vigilância ativa, é uma ferramenta importante para a diminuição desta ameaça.

A avaliação do impacto económico e epidemiológico é essencial para que os decisores das organizações clínicas possam adotar as medidas mais adequadas para minimizar a transmissão de ERC/EPC em contexto hospitalar, fazendo o balanço entre os recursos e o risco para o doente.

Nos países com escassos recursos económicos, torna-se mais desafiante a implementação de programas de rastreio sistemático, uma vez que outras prioridades se podem impor, nomeadamente a melhoria das condições de hospitalização.

O rastreio de doentes internados portadores de ERC/EPC pode ser uma mais-valia na economia de custos, dependendo da prevalência local e da taxa de transmissão. Assim, o conhecimento da prevalência de base da colonização por ERC/EPC e da sua taxa de transmissão é importante para determinar se o rastreio é ou não custo-efetivo.

O custo-efetividade dos rastreios pode ser potenciado pela implementação de um registo informático abrangente.

Uma decisão de rastreio pode ser justificada com base no custo-efetividade do programa, na morbilidade e mortalidade considerável das infeções por ERC/EPC e no potencial de uma intervenção planeada precocemente para atrasar o desenvolvimento de ERC/EPC endémico, prevenindo a ocorrência de surtos. Tendo em conta os custos elevados que um surto pode originar, ao evitar o seu desenvolvimento, estamos a evitar aumento de custos para o hospital.

Objetivamente, os impactos positivos do rastreio identificados na revisão integrativa foram: diminuição da incidência/prevalência de colonização por ERC/EPC, diminuição da incidência/prevalência de surtos por ERC/EPC, diminuição da incidência/prevalência de infeções secundárias (como exemplo, a sépsis), diminuição do tempo de internamento, diminuição do número de dias de internamento em UCI pós-cirurgia, diminuição da taxa de mortalidade (taxa de mortalidade pós-transplante de fígado ou taxa de mortalidade aos 100 dias) e aumento da sobrevivência estimada por ano (ganhos em anos de vida com qualidade).

Os seguintes indicadores económicos sustentaram a avaliação dos impactos acima referidos: custos diretos e indiretos da

implementação de programas de vigilância epidemiológica, custo dos surtos, QALY e ICER.

O rastreio de colonização por ERC/EPC deve implicar a adoção de medidas complementares, tais como: implementar estratégias de prevenção de infeção, controlar possíveis surtos hospitalares, empreender programas de uso criterioso de antibióticos (*stewardship* de antibióticos) e restringir procedimentos invasivos que podem predispor os doentes à infeção.

Todos os programas de vigilância ativa requerem um forte envolvimento sustentado de todas as partes interessadas, particularmente os Grupos Coordenadores do PPCIRA (Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos), equipas médicas e de enfermagem, microbiologistas, farmacêuticos e administradores hospitalares.

Através desta revisão integrativa, percebemos a importância de desenvolver estudos que nos permitam conhecer a prevalência local de colonização e a sua taxa de transmissão, uma vez que o custo-efetividade do rastreio é dependente desses fatores.

Estes programas de intervenção deverão ser prioridade dos UL-PPCIRA e dos decisores das nossas organizações de saúde, os quais, tendo orçamentos fixos, têm de optar pelas estratégias mais eficientes de prevenção e controlo de infeção.

Com esta evidência, poderemos estruturar e defender com mais firmeza a implementação dos projetos, em articulação com todas as partes interessadas das instituições de saúde. Estes projetos poderão estar relacionados com implementação de rastreios, precauções de contacto, coorte de doentes e de profissionais, formação e treino dos profissionais, diminuição dos dispositivos invasivos, higiene das mãos e desinfeção do ambiente, *stewardship* de antibióticos e cumprimento das dotações seguras.

Como sugestão para investigações futuras, pensamos que seria útil focar os diversos impactos individualmente e alargar a investigação à avaliação do impacto dos rastreios nas crianças, uma vez que encontramos apenas um estudo de rastreio nesta população.

## / Bibliografia

1. Direção Geral da Saúde, Ad Programa de Prevenção e Controlo de Infeção e Resistência aos Antimicrobianos. (2016). Recomendação: Prevenção da transmissão de Enterobacteriaceas Resistentes aos Carbapenemes em hospitais de cuidados de agudos. Available from: <https://www.arscentro.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/6/2020/05/Recomendacao-prevencao-da-transmissao-de-enterobacteriaceas-resistentes->

[de-Carbapenemes-em-hospitais-de-cuidados-de-agudos.pdf](https://www.arscentro.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/6/2020/06/Enterobacteriaceas-Produtoras-de-Carbapenemes-em-hospitais-de-cuidados-de-agudos.pdf) (2017).

2. Administração Regional de Saúde, Ad Centro Grupo Coordenador Regional do Programa de Prevenção e Controlo de Infeção e Resistência aos Antimicrobianos. (2016). Enterobacteriaceae Produtoras de Carbapenemes – manual de apoio. [cited 2021 Out 21] Available from <https://www.arscentro.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/6/2020/06/Enterobacteriaceae-Produtoras->

[de-Carbapenemes-Manual-de-apoio.pdf](https://www.arscentro.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/6/2020/06/Enterobacteriaceas-Produtoras-de-Carbapenemes-Manual-de-apoio.pdf).

3. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.org [Internet]. Guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance Version 2; [cited 01 Julho 2017]. Available from: [http://aurosan.de/images/mediathek/servicematerial/EUCAST\\_detection\\_of\\_resistance\\_mechanisms.pdf](http://aurosan.de/images/mediathek/servicematerial/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms.pdf).

4. Knight G, Dyakova E, Mookerjee S, Davies F,

- Eimear TB, Otter J, et al. Fast and expensive (PCR) or cheap and slow (culture)? A mathematical modelling study to explore screening for carbapenem resistance in UK hospitals. *BMC Medicine*. 2018; 16:141. DOI: 10.1186/s12916-018-1117-4.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2017. ISBN 978-92-9498-099-1.
6. Organização Mundial da Saúde/European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2020. Copenhagen; 2021. WHO ISBN 978-92-890-5629-8 ECDC ISBN 978-92-9498-556-9.
7. Gijón D, Curiao T, Baquero F, Coque TM, Cantón R. Fecal carriage of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a hidden reservoir in hospitalized and non-hospitalized patients. *J Clin Microbiol*. 2012;50:1558-1563. DOI: 10.1128/JCM.00020-12.
8. Solgi H, Badmasti F, Aminzadeh Z, Giske CG, Pourahmad M, Vaziri F, et al. Molecular characterization of intestinal carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among inpatients at two Iranian university hospitals: first report of co-production of bla<sub>NDM-7</sub> and bla<sub>OXA-48</sub>. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36:227-2135. DOI: 10.1007/s10096-017-3035-3.
9. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL. The European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2015;20(45):30062. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30062
10. Lapoint-Shaw L, Voruganti T, Kohler P, Thein HH, Sander B, McGeer A. Cost-effectiveness analysis of universal screening for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hospital inpatients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36:1047-1055. DOI: 10.1007/s10096-016-2890-7.
11. Sousa-Pinto B, Azevedo L. Avaliação Crítica de Um Estudo de Avaliação Económica (Parte I): Tipologias de Estudos. *Estudos de Custo-Benefício. Revista da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia*. 2019; Vol. 28, N.º 4. DOI:10.25751/rspa.19073.
12. Lourenço O, Silva V. Avaliação Económica de programas de saúde Essencial sobre conceitos, metodologia, dificuldades e oportunidades. *Rev Port Clin Gera*. 2008; 24:729-52. DOI: 10.32385/rpmgf.v24i6.10572.
13. Sousa-Pinto B, Azevedo L. Avaliação Crítica de um Estudo de Avaliação Económica (Parte II): Estudos de Custo-Efectividade e Custo-Utilidade. *Revista da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia*. 2020; Vol. 29, N.º 1. DOI: 10.25751/rspa.
14. Lin G, Tseng KK, Gatalo O, Martinez DA, Hinson JS, Milstone AM, Levin S, Klein E. Cost-effectiveness of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) surveillance in Maryland. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2021; 1-9. DOI:10.1017/ice.2021.361.
15. Otter JA, Burgess P, Davies F, Mookerjee S, Singleton J, Gilchrist M, et al. Counting the cost of an outbreak of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: an economic evaluation from a hospital perspective. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016;23:188-196. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.10.005.
16. Ong KM, Phillips MS, Peskin CS. A mathematical model and inference method for bacterial colonization in hospital units applied to active surveillance data for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *PLOS ONE*. 2020;15(11),e0231754.doi.org/10.1371/journal.pone.0231754.
17. Fournier S, Desenfant L, Monteil C, Nion-Huang M, Richard C, Jarlier V. The AP-HP Outbreaks Control Group. (2018). Efficiency of different control measures for preventing carbapenemase-producing enterobacteria and glycopeptide-resistant Enterococcus faecium outbreaks: a 6-year prospective study in a French multihospital institution, January 2010 to December 2015. *Euro Surveill*. 2018; 23(8). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.8.17-00078.
18. Pereira M, Scully B, Pouc S, Uhlemann AC, Goudie S, Emond J, Verna E. Risk Factors and Outcomes of Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Infections in Liver Transplant Recipients. *Liver transplantation*. 2015; Vol. 21, No. 12. DOI: 10.1002/lt.24207.
19. Korula A, Perumalla S, Devasia A, Abubacker F, Lakshmi K, Abraham, Aby, Mathews, Vikram, Srivastava, Alok, Anandan, Shalini, Veeraraghavan, Balaji & George, Bijju. (2020). Drug-resistant organisms are common in fecal surveillance cultures, predict bacteremia and correlate with poorer outcomes in patients undergoing allogeneic stem cell transplants. *Transpl Infect Dis*, 22:e13273, 1-9. DOI: 10.1111/tid.13273.
20. Tfifhaa M, Ferjanib A, Malloulie M, Mlika N, Abrougd S, Oukadida J. Carriage of multidrug-resistant bacteria among pediatric patients before and during their hospitalization in a tertiary pediatric unit in Tunisia. *Libyan journal of medicine*. 2018;13:1419047. DOI:10.1080/19932820.2017.1419047

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

# Sistemas de vigilância inteligentes: implementação de tecnologia digital em unidades de cuidados continuados

# Intelligent surveillance systems: implementing digital technology in long-term care facilities

/ Diana Portela<sup>1,2,3,4</sup> / Paula Baptista<sup>5</sup>  
/ Elvira Silva<sup>5</sup> / Pedro Almeida<sup>5</sup>  
/ Victor Freire<sup>5</sup> / António Amorim<sup>5</sup>  
/ Fernando Tavares<sup>2</sup> / Lucas Ribeiro<sup>2</sup>  
/ Bernardo Gomes<sup>1,3</sup> / Hugo Monteiro<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> ACES Entre o Douro e Vouga I – Feira/Arouca

<sup>2</sup> Planning and Study Department – North Health Regional Administration

<sup>3</sup> Faculty of Medicine, University of Porto, 4200-450 Porto, Portugal

<sup>4</sup> Department of Community Medicine, Information and Health Decision Sciences (MEDCIDS), Faculty of Medicine, University of Porto, 4200-450 Porto, Portugal

<sup>5</sup> Regional Coordination Control Group – North Health Regional Administration (GCR-ARS Norte)

Correspondência:

Diana Portela

Rua 1 de Maio, 45

4520-176 Santa Maria da Feira

Tel.: 00351 918829260

E-mail: di.portelasilva@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

21/04/2022

Artigo aceite para publicação em

15/03/2023

## / Resumo

A vigilância epidemiológica requer a recolha, armazenamento e análise da informação com base em dados precisos e confiáveis, com a finalidade de recomendar medidas de melhoria contínua. O nosso objetivo foi desenvolver uma metodologia, com a adoção de tecnologias digitais, para apoiar e melhorar a integração das informações recolhidas.

Os dados foram colhidos até à saturação no âmbito de trabalhos desenvolvidos pelo Grupo de Coordenação Regional da Administração Regional do Norte de Portugal do Programa de Prevenção e Controlo da Infecção e Resistência aos Antimicrobianos. Este é um estudo qualitativo com componente de design descritivo, utilizando discussões de grupos focais. Foi dividido de acordo com os estágios do ciclo de vida da tecnologia para descrever a sua implementação.

Para cada etapa da estrutura do ciclo de vida das tecnologias digitais, foram identificadas e executadas atividades cruciais: (i) Descrição do fluxo de informações; (ii) Seleção de um sistema; (iii) Planeamento; (iv) Manutenção e avaliação. As Unidades de Cuidados Continuados foram selecionadas como áreas prioritárias de melhoria e introdução de novas ferramentas para adequar às necessidades locais.

Sistemas de informação eficientes são a base para a vigilância epidemiológica. Este trabalho respondeu aos objetivos propostos e destacou a necessidade de implementar adequadamente sistemas de informação que suportem as necessidades do utilizador. O referencial metodológico adotado neste estudo pode ser utilizado como referência para estudos baseados em situações semelhantes. Investigações futuras servirão para determinar o impacto a longo prazo desta intervenção.

**Palavras-chave:** Vigilância epidemiológica; Tecnologia digital; Sistemas de informação inteligentes; Desmaterialização de processos; Avaliação de tecnologia em saúde

## / Abstract

*Epidemiological surveillance requires management by gathering, storage and analysing on accurate and reliable information. Our goal was to describe the implementation and adoption of digital technologies to support and enhance integrative care and evidence-based decision-making for epidemiological surveillance.*

*Data was collected at the Northern Portuguese Regional Administration Coordination Group of the Program for the Prevention and Control of Infection and Antimicrobial Resistance until saturation. This is a qualitative study with a descriptive design component using focus group discussions. It was divided in accordance with technology lifecycle stages to describe implementation of digital technology. Crucial activities were identified and executed for each framework step (i) Description on information flow; (ii) Selecting a system; (iii) Planning; (iv) Maintenance and evolution. Continuous Integrated Care Units was selected as a priority area for improvement and introducing new tools to tailor the local needs. Efficient information systems are the cornerstone for infectious disease surveillance. Our work met the proposed aims and highlighted the necessity to adequately implement information systems that meet user needs. The methodological framework adopted in this study could be used as a reference for studies relying on similar situations. Future research will be required to determine the impact of such intervention.*

**Keywords:** *Epidemiological surveillance; Digital technology; Intelligent information systems; Dematerialization process; Health technology assessment*

## / Introduction

Infection prevention and antimicrobial resistance (AMR) are among the most serious public health threats today.<sup>[1]</sup> The Regional Coordination Group (GCR) of the Program for the Prevention and Control of Infection and Antimicrobial Resistance (PPCIRA) in the North region coordinates the Local Coordinating Groups (GCL) and the Local Supervisors (RL) of Hospitals, Health Centres Clusters (ACeS) and Long-Term Care Facilities (UCCI). For each level of care, a plan was established that includes training and consultancy, monitoring and evaluation in pre-defined areas of expertise, namely Basic Infection Control Precautions (PBCI) and monitoring of antibiotic prescriptions. The mission of the CGR-PPCIRA is to implement a structured and multidisciplinary approach to address the prevention and control of healthcare-associated infection (HAI) and the responsible use of antimicrobials.

Epidemiological surveillance (ES) of HAI (namely urinary tract infection (UTI), respiratory tract infection (RTI) and skin Infections) requires management by gathering, storage and analysing accurate and reliable information. However, some health care

units are not properly prepared to respond to epidemiological surveillance. For instance, both digital and paper records are kept which leads to communication inefficiencies and delays responding to potential outbreaks. Moreover, there is lack of efficient communication between Hospitals, ACeS and UCCI reporting AMR intervention (either in health promotion, prevention, or communication). This is particularly relevant in the quality of clinical practice. Similarly, manual recording of information on the national platforms highlights difficulties in reporting timely information at regional and national level generating potential delays and gaps in the reported clinical information.<sup>[2]</sup>

Digital technologies are growing rapidly and have the potential to shape the quality of delivered care by enabling information sharing, communication, collaboration, and coordination between care providers. Systemic change is required to create an environment allowing the deployment of new technologies and also promoting new attitudes among citizens, patients and professionals.<sup>[3]</sup> A reliable decision support system should be fed with online and real-time data, hence the need for the processes dematerialization that should be implemented in the PPCIRA

registry system where timely information is particularly of high value.<sup>[4]</sup> Hospitals are implementing new tools and work methodologies on top of organic changes in these circumstances.

Digital transformation and dematerialization in the HAI epidemiological surveillance have the potential to impact its efficiency inducing improvements of the working team operational flow increasing the quality of healthcare provided to the patient. Furthermore, several studies indicate that the use of digital information system leads to a more complete and accurate data.<sup>[5]</sup>

UCCI in Portugal meets the definitions of long-term care facilities and skilled nursing facilities. These facilities provide a variety of services both medical and personal care to people who are unable to live independently. Others provide health services for people leaving the hospitals but still needing medical and nurse support.<sup>[8]</sup> UCCI are healthcare institutions which receive especially chronic, fragile, and dependent patients. They are divided by length of stay into convalescent units (hospitalization  $\leq 3$  month), medium-term (hospitalization  $\leq 9$  months) and long-term (hospitalization  $\leq 3$  years) units. In the northern region there is also a palliative care unit. The structure of each unit is based on 24-hour nursing care with most institutions lacking a full-time doctor and displaying high

turnover of healthcare professionals which may contribute to insecurity and absence of safety culture.

Based on experts acknowledgement, until 2019, GCR-PPCIRA had been working mainly with public institutions, namely 25 Hospitals and 24 ACeS. Recently, GCR-PPCIRA started working with UCCI (more than 100 private units) and initiated data collection for surveillance. The last Point Prevalence Survey-HALT3 conducted by European Centre for Diseases Prevention and Control (ECDC)<sup>[6]</sup> revealed large antibiotic consumption and UTI, RTI and skin Infections (ulcers in particular) incidence in UCCI.<sup>[7]</sup>

This work results from the goal of reducing paper-based information and combines the need for an efficient way of registering and retrieving timely and accurate information for decision support. Thus, we describe the implementation and adoption of digital technologies to support and enhance integrative care on UCCI and clinical decision-making for ES by the GCR-PPCIRA.

## / Methods

This study was divided in four parts, in accordance with technology lifecycle stages to describe implementation of digital technology for integrative surveillance of PPCIRA (figure 1).

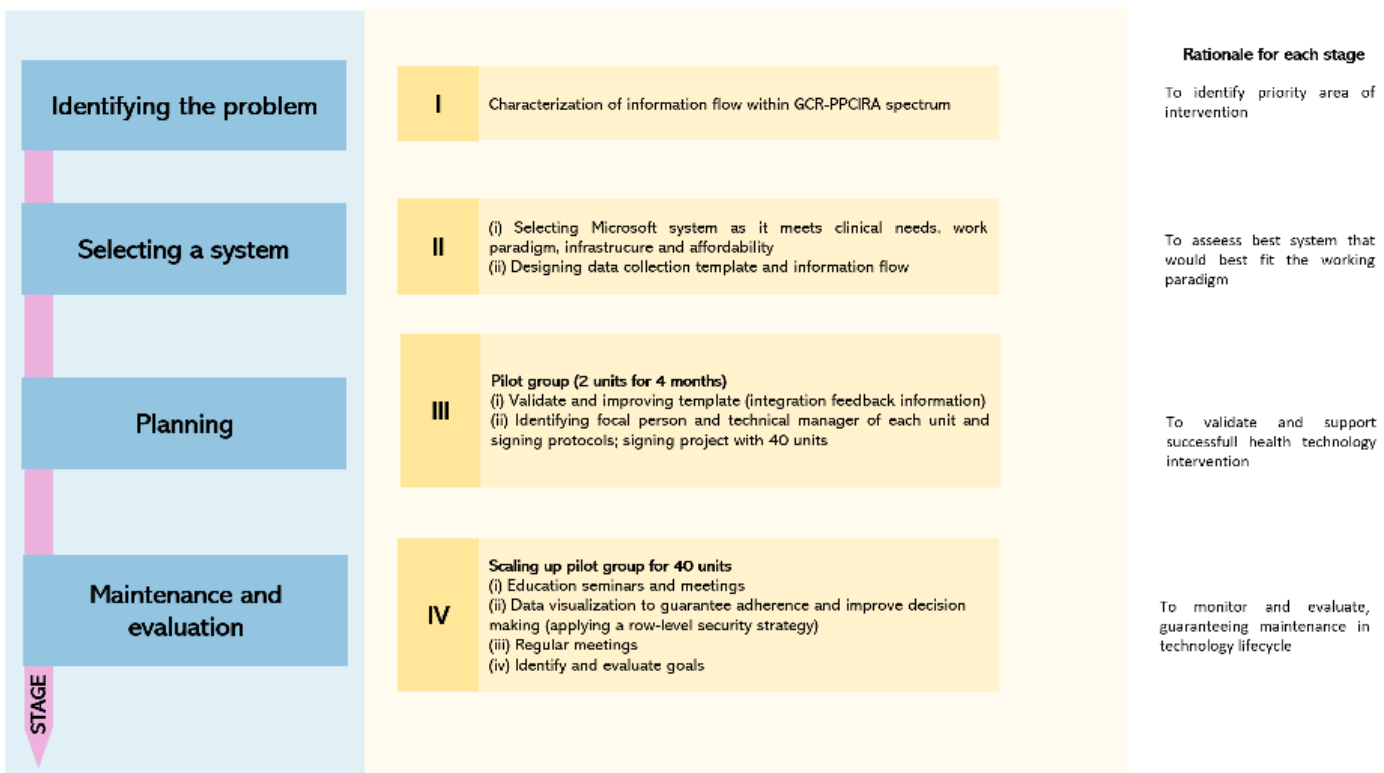


Figure 1 – Description of protocol implementation

### / Data collection and analysis

This study has an explorative qualitative component with a descriptive design using focus group discussions. Data collection for this study was performed during 2020 and encompassed two different methods, namely preliminary analysis, and group discussions. The preliminary analysis consisted of identifying the institutions involved in the PPCIRA jurisdiction followed by characterization of the circuit information within the institutions system. This data was used to identify key problems for the implementation and adoption of health information technology. To this end, we identified the indicators used at national level and applied a backwards approach to track back the origins of such data at regional level. Respondents were selected mainly through a method of judgment sampling within the Regional Administration office and occasionally by snowball sampling. Data collection was conducted until the saturation. Researchers confirmed the existence of a source, a target and the form of communication used through data collection process after theoretical saturation of the data collection was reached for each of the elicited flows. Diagrams were found an adequate method to depict and summarize the findings.

We aimed to further implement and adopt health information technology to improve communication, decision making and outbreak surveillance with UCCI institutions as a case study. We identified key activities to design project implementation and address all four technology lifecycle stages (figure 1).<sup>[9]</sup>

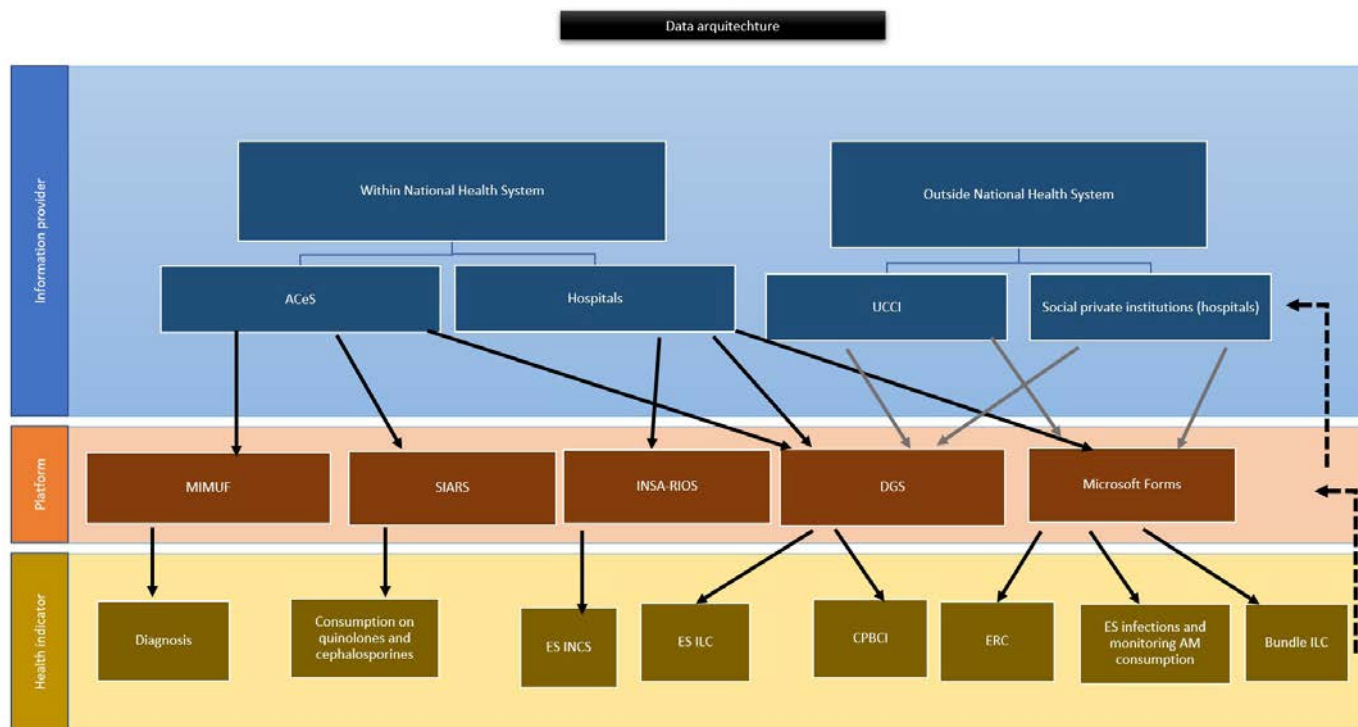
### / Ethics

There was no need for an ethical committee approval as we did not collect data on individual patients. The study was conducted in accordance with privacy and data protection principles and regulations.

### / Results

#### Identification – Description on information flow

Figure 2 displays the organic structure and information used for PPCIRA. We identified nine different clinical purposes for data collection by using different dimensions data for surveillance through health indicators. We tracked back information from



**Figure 2** – Description of information architecture in infrastructures involved within GCRPPCIRA; Legend – MIMUF – Information and monitoring module for functional units; SIARS – Regional Health Administration monitoring system; INSA-RIOS – Ricardo Jorge National Institute – Health Information and Observation Networks ; DGS – General Directorate of Health; INCS –Nosocomial bloodstream infections ; PBCI – Basic precaution of infection control; ERC – Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; ES – Epidemiological surveillance; AMR – Antimicrobial resistance ; ILC – Surgical site infection.

those indicators to five different platforms. Only data collected through *Microsoft Forms* by hospitals was available at individual level (meaning not aggregated data). Only the Regional Health Administration monitoring system (SIARS) was directly available at regional level to identified users. Remaining platforms required a unique user to access data which was not made available on real-time by the national entity. No metadata was made available for users. Data was collected at national level from four groups of defined institutions: two within National Health System and two outside National Health System.

UCCI was selected as a priority area for improvement through mapping of existing local processes and after HALT 3 results.

### Selecting a system

We built a consensus decision within the regional group to mitigate implementation technology risks failures addressing a specific functionality process, namely the hard-copy paper process. Implementation of the health technology information system undertook a strategic planning through a technology lifecycle management framework. For each stage we identified paramount activities described in figure 1. We appraised the best resource available once the need for a technological system was established. Microsoft platform was the available technology already used by health professionals satisfying the local needs considering clinical needs, work paradigm, ethics and legal infrastructure and affordability. Consensus was met as engagement by UCCI professionals was a high priority for effectively implementing dematerialization process.

### Planning

We further designed a digital form with intended data collection indicators. The result template is available in table 1. It includes 3 sections (i) to identify the UCCI, (ii) to record denominators – patients' days, antibiotic days, catheter days and pressure ulcer days; and (iii) to record and characterize HAI or antibiotic prescription. This form was designed within experts at regional level and was tested and adopted by 2 UCCI units as a pilot group. During a 4-month period the forms were iteratively improved based on the pilot group feedback.

Before amplification of the project for other units we presented the preliminary results. The discussion occurred within one day in two separate meetings where we split the focus people for each meeting based on alphabetic order of respective UCCI name. This group discussion gave stakeholders the chance to explain their thoughts and experiences. We further nominated a focal point professional within each UCCI unit before scaling up. The focal point committed to report to the regional level through the available technology.

### Maintenance and evolution

We distributed the forms within all focal points and allowed a monthly try-out for validation and identification of constraints. During this time, we also trained users allowing them to practice 'hands-on' to simulate the actual working environment as closer to reality as possible. Furthermore, training also aimed to empower professionals to correctly identify infections according to the infection criteria based on the HALT 3 technical manual and to properly address antibiotic therapy, treatment of UTI, ITR and pressure ulcer infections.

To properly evaluate the project in long-term we identified key goals, namely (a) decrease incidence of target infections; (b) increase antibiotic free days; (c) decrease the duration of treatment; and (d) decrease UTI related to catheter which will be used for monitor impact and determine health gains. We studied adherence in the units that initially subscribed to the project to identify representativeness. During the implementation process we monitored uptake through timely data collection. As we increase data volume and complexity static data visualizations can be limited in the quantity and type of information they provide. We built a dynamic representation to address this concern by making any statistical and data analysis interactive and available to both users and servers. To implement such technology and making it available for each participating unit we implemented a row-level security approach. The findings and outcomes are presented as themes in figure 3.

### / Discussion

Efficient information systems are the cornerstone for infectious disease surveillance as they can timely detect outbreaks and even identify public health hazards that would have previously gone unnoticed. Hence, increased global health concerns have intensifying their digital transformation efforts in core capacities and infrastructures for the use of information systems for infectious disease surveillance (including dealing with the management, analysis and presentation of large amounts of surveillance data).<sup>[3]</sup> However, the expectations for a truly integrated epidemiological surveillance based on a communications infrastructure, data standardization and policies on data access and sharing have not yet been met.<sup>[10, 11]</sup>

Overall, our work met the proposed aims and highlighted the necessity for adequately implementing information systems that meet user's needs. An information system therefore needs to fulfil a range of requirements on a variety of levels.<sup>[3, 12, 13]</sup> It needs to ensure engagement (ultimately be usable by end-users), to be cost-effective for organizations, interoperable and to allow secondary uses of data.<sup>[13-15]</sup> In fact, successful integration of technology into complex healthcare environments requires information systems to be both fit for organizational purpose and for clinical practice. To this purpose is crucial to understand state of art of information flow in planning any intervention.<sup>[13]</sup>

**TABLE 1 –TEMPLATE FOR DATA COLLECTION AND HEALTH INDICATORS FOR UCCIS**

Data collected		
ID		
<b>Section I</b>	Name of UCCI	
	Aim of submission	Monthly overview Epidemiological surveillance
Monthly overview		
<b>Section II</b>	Last date included	
	Type of LFCT	Convalescence, mean duration, long duration, palliative
	Number of beds	
	Sum of hospitalization days	
	Sum of catheter days	
	Sum of patients with pressure ulcers each day	
	Sum of patients with prescribed at least one antibiotics each day	
Epidemiological surveillance		
<b>Section III</b>	Patient ID	
	Age	
	Type of UCCI	Convalescence, mean duration, long duration, palliative
	Infection origin	At UCCI itself; In another UCCI; Unknown origin; No infection (for symptom control or prophylactic); Hospital
	Date of diagnosis	
	Date of prescribed antibiotic in the absent of infection	
	Type of infection	Urinary tract infection; Pneumonia; Tracheobronchitis; Clostridioidescolitis; Surgical site infection; Infected pressure ulcer
	Products for Microbiology	External, Within in LFCT
	Type of products	Urine, Respiratory secretions, Pus (Aspiration/ swab), Blood, Feces, Other
	Results from microbiology	Sterile; Positive – Agent
	Resistant microorganisms	No known resistance, ESBL positive, Carbapenemase resistant/Carbapenemase producing, Oxacillin resistant, Resistant to 3rd generation cephalosporins, Resistant to vancomycin and/or linezolid, Multi drug resistance (MDR)
	Antibiotic treatment	Not performed, Empirical (absence of collection for microbiology or inconclusive), Directed (no change in previous empirical treatment), Directed (with change in previous empirical treatment), Prophylactic, Symptom control
	Type of antibiotic used	
	Duration	
Results of infection	Healing, Transfer for Acute care hospital, Death	

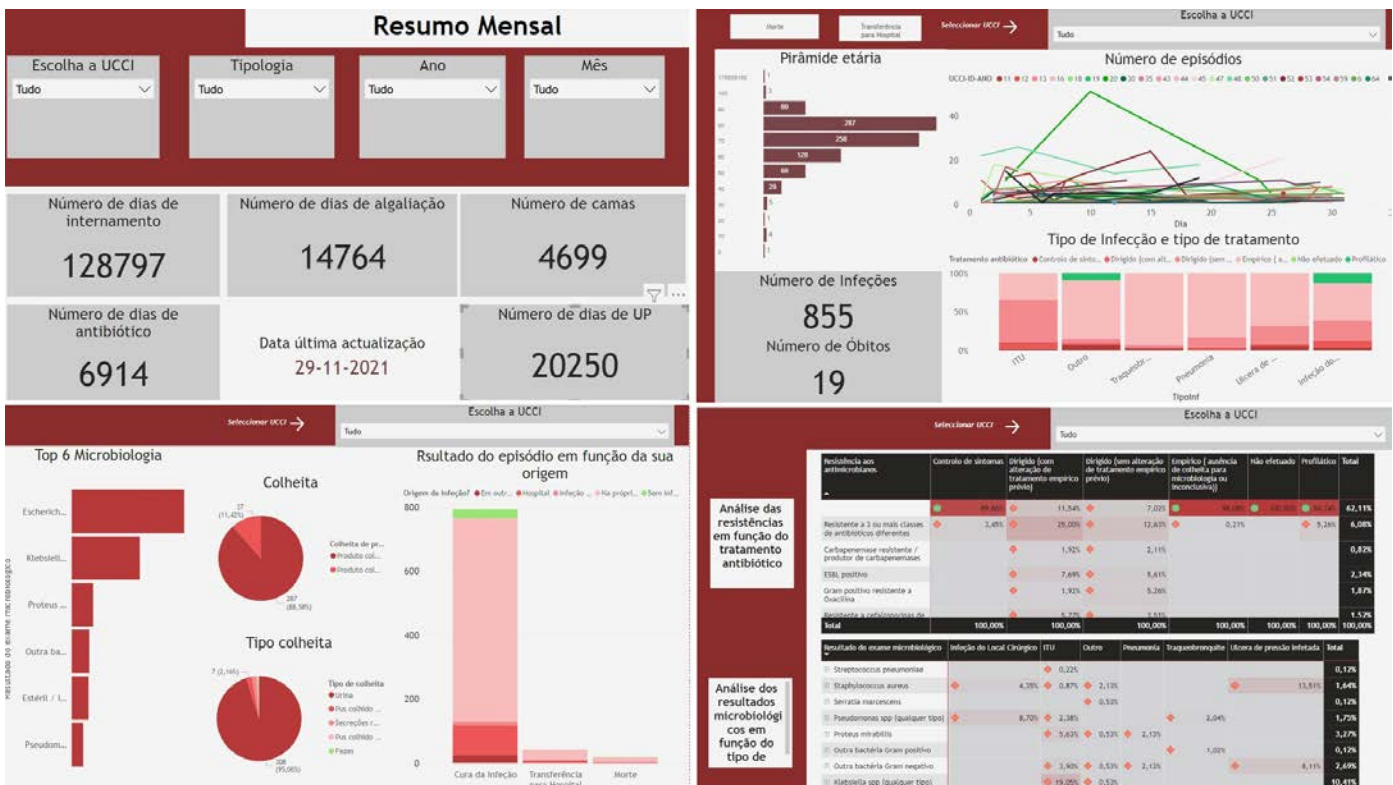


Figure 3 – Data analysis after dematerialization process in UCCI (data collected between 02/01/2021 and 29/11/2021)

As previously stated, it is of paramount importance avoiding the running of parallel systems (both paper and electronic) whenever possible as such information may be described as unstructured and may even be subjective and/or contradictory because the information is obtained in non-standardized ways. In fact, dematerialization process is a basilar step for future health technology information assessment as recently proposed by WHO.<sup>[13]</sup>

To the best of our knowledge variables concerning PPCIRA requirements in UCCI have not been previously described for risk management and surveillance. We thus designed a first template to be adopted for UCCI units which also suits the aims and purposes of GCR-PPCRIA. This is especially important for timely action in outbreaks and geospatial management within regional level.

To avoid this system becoming obsolete we should focus on following long term developments. Hence, it is essential to capture

user feedback about problems that are identified and respond to it in a timely manner.<sup>[9]</sup> Moreover, it also requires regular maintenance by periodically re-visiting the technology lifecycle framework namely, by (i) evaluating implemented strategies on real-time data collection through the analysis and assessment of health reporting and information summaries;<sup>[15]</sup> and by (ii) providing formative feedback as emerging results can be incorporated in on-going implementation activity.<sup>[12, 14, 16]</sup> Future research will be required to determine the impact of such intervention in health gains, as well as the integration of digital technology in health professional's culture.

**Este estudo foi realizado no Departamento de Estudos e Planeamento de Saúde da Administração Regional de Saúde do Norte, Portugal. O mesmo foi realizado sob supervisão do Dr. Fernando Tavares (ftavares@arsnorte.min-saude.pt).**

## / References

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>, accessed 16-12-21 2021.
2. Evans, R.S.: 'Electronic Health Records: Then, Now, and in the Future', *Yearb Med Inform*, 2016, Suppl 1, (Suppl 1), pp. S48-61.
3. Magnuson J.A., D.B.E.: 'Public Health Informatics and Information Systems' (Springer International Publishing, 2020. 2020).
4. Janssen, M., and van der Voort, H.: 'Agile and adaptive governance in crisis response: Lessons from the COVID-19 pandemic', *Int J Inf Manage*, 2020, 55, pp. 102-180.
5. Häyrynen, K., Saranto, K., and Nykänen, P.: 'Definition, structure, content, use and impacts of electronic health records: a review of the research literature', *Int J Med Inform*, 2008, 77, (5), pp. 291-304.
6. DGS: 'Infeções e Resistências aos Antimicrobianos', *Relatório Anual do Programa Prioritário*, 2018.
7. [https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/pscmanual\\_current.pdf](https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/pscmanual_current.pdf), accessed 21-12-21 2021.
8. <https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Guidance/Manuals/Downloads/som107c07pdf.pdf>, accessed 21-12-21 2021.
9. Cresswell, K.M., Bates, D.W., and Sheikh, A.: 'Ten key considerations for the successful implementation and adoption of large-scale health information technology', *J Am Med Inform Assoc*, 2013, 20, (e1), pp. e9-e13.
10. Joukes, E., de Keizer, N.F., de Bruijne, M.C., Abu-Hanna, A., and Cornet, R.: 'Impact of Electronic versus Paper-Based Recording before EHR Implementation on Health Care Professionals' Perceptions of EHR Use, Data Quality, and Data Reuse', *Appl Clin Inform*, 2019, 10, (2), pp. 199-209.
11. Shahmoradi, L., Darrudi, A., Arji, G., and Farzaneh Nejad, A.: 'Electronic Health Record Implementation: A SWOT Analysis', *Acta Med Iran*, 2017, 55, (10), pp. 642-649.
12. Ward, J., and Peppard, J.: 'Strategic Planning for Information Systems (3rd Edition)' (2002. 2002).
13. World Health Organization. Regional Office for, E.: 'Support tool of the WHO Support tool to strengthen health information systems: guidance for health information system assessment and strategy development', in Editor (Ed.) (Eds.): 'Book Support tool of the WHO Support tool to strengthen health information systems: guidance for health information system assessment and strategy development' (World Health Organization. Regional Office for Europe, 2021, edn.), pp.
14. Almada, M., Midão, L., Portela, D., Dias, I., Núñez-Benjumea, F.J., Parra-Calderón, C.L., and Costa, E.: 'A New Paradigm in Health Research: FAIR Data (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable)', 2020, 2020, 33, (12), pp. 7.
15. Ohno-Machado, L.: 'Sharing data from electronic health records within, across, and beyond healthcare institutions: Current trends and perspectives', *J Am Med Inform Assoc*, 2018, 25, (9), pp. 1113.
16. Ajami, S., and Bagheri-Tadi, T.: 'Barriers for Adopting Electronic Health Records (EHRs) by Physicians', *Acta Inform Med*, 2013, 21, (2), pp. 129-134.

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

# Carcinoma hepatocelular relacionado com infeção por Vírus da Hepatite B na ausência de cirrose

## A propósito de um caso clínico

/ C. Silva<sup>1</sup> / A. P. Tavares<sup>1</sup>

/ A. L. Vasconcelos<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Doenças Infeciosas, Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Correspondência:

Ana Carolina Martins Silva

Serviço de Doenças Infeciosas

Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Largo do Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto

Tel.: 00351 916292077

Email: carolinasilva.infecciologia@chporto.min-saude.pt

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0876-3865>

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

07/12/2022

Artigo aceite para publicação em

20/01/2023

# Hepatocellular carcinoma related to Hepatitis B Virus infection in the absence of cirrhosis

## About a clinical case

/ **Resumo**

**Introdução:** A infeção crónica por Vírus da Hepatite B está associada a um risco de desenvolvimento de cirrose e de carcinoma hepatocelular. A maioria dos tumores ocorre na presença de cirrose, mas doentes não cirróticos parecem manter um risco aumentado de carcinoma hepatocelular.

**Descrição do caso:** Mulher de 58 anos com infeção crónica por Vírus da hepatite B antigénio HBe negativo, com níveis de carga vírica inferiores de 2.000 UI/mL; sem alteração das enzimas hepáticas, nem evidência de doença hepática. Elevação dos níveis séricos de alfa-fetoproteína em novembro de 2020, com identificação de um nódulo hepático sólido na tomografia computadorizada. Realizada resseção da lesão, com confirmação histológica de carcinoma hepatocelular moderadamente diferenciado. Sem necessidade de terapêutica adjuvante. Iniciado tratamento da infeção por Vírus da Hepatite B. Em programa de vigilância, sem evidência de recorrência do tumor.

**Discussão:** A infeção crónica por Vírus da Hepatite B, mesmo sob controlo virológico, é um fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. Múltiplas características do hospedeiro contribuem para este risco, cujo papel individual continua a ser estudado. O caso apresentado, sendo um fenómeno raro, demonstra a importância de um diagnóstico precoce, com forte impacto no prognóstico destes doentes.

**Palavras-chave:** Carcinoma hepatocelular; Vírus da Hepatite B; Cirrose

## / Abstract

**Introduction:** *Chronic hepatitis B infection is associated with a risk of developing cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Most tumors occur in the presence of cirrhosis, but non-cirrhotic patients appear to maintain an increased risk of hepatocellular carcinoma.*

**Case description:** *We describe a 58-year-old woman with chronic hepatitis B infection (HBe antigen-negative), with a viral load of less than 2,000 IU/mL. She has normal levels of liver enzymes and doesn't have any evidence of liver disease. In November 2020, she presents with an elevation of alpha-fetoprotein serum levels, with identification of a solid hepatic nodule on computed tomography scan. The lesion was surgically resected and a histological diagnosis of moderately differentiated hepatocellular carcinoma was established. There was no need for adjuvant therapy. Antiviral treatment for Hepatitis B infection was initiated. She's in a surveillance program, with no evidence of tumor recurrence.*

**Discussion:** *Chronic hepatitis B infection, even under virological control, is a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma. Multiple host factors contribute to such risk, whose individual role is still being studied. This case is a rare phenomenon and demonstrates the importance of an early diagnosis, which has an important impact on the prognosis of these patients.*

**Keywords:** *Hepatocellular carcinoma; Hepatitis B Virus infection; Cirrhosis*

## / Introdução

A infeção crónica por Vírus da Hepatite B (VHB) está associada a um risco de desenvolvimento de cirrose hepática e de carcinoma hepatocelular (CHC) <sup>(1;2;3)</sup>. A presença de replicação ativa com níveis séricos elevados de ADN de VHB parece ser o fator de maior impacto na progressão da doença, pela subsequente inflamação crónica que resulta em cirrose <sup>(1;2)</sup>.

Efetivamente, a maioria dos doentes desenvolve CHC na presença de cirrose, a qual é, por si só, um importante fator de risco neoplásico <sup>(2;3)</sup>. No entanto, doentes não cirróticos com infeção crónica por VHB parecem manter um risco aumentado de CHC <sup>(3;4)</sup>. Estudos apontam que a incidência anual de CHC em doentes com infeção por VHB é significativamente maior em doentes com cirrose, comparativamente aos outros sem cirrose (2,2 a 4,3 versus 0,1 a 0,8 casos por 100 indivíduos por ano) <sup>(2)</sup>.

Para além da cirrose, outros fatores de risco estão associados a CHC, como género masculino, idade avançada, carga vírica elevada, genótipo C, antígeno HBe positivo, níveis elevados de antígeno HBs, coinfeção com outros vírus e história familiar de CHC <sup>(5;6)</sup>.

O presente artigo descreve um caso de CHC relacionado com infeção crónica por VHB numa mulher não cirrótica e na ausência de outro fator de risco evidente.

## / Descrição do caso

Mulher de 58 anos, caucasiana, autónoma nas atividades de vida diária e empregada de trabalho doméstico. Com história familiar de irmã com cirrose hepática alcoólica e vírica (VHB), mas sem antecedentes de CHC.

Antecedentes patológicos de tabagismo ativo, dislipidemia, hipotireoidismo, síndrome depressivo e distúrbio da ansiedade. Sem consumo de álcool ou outras substâncias aditivas.

Diagnóstico aos 47 anos de infeção crónica por VHB antígeno HBe negativo [antígeno de superfície (Atg HBs) positivo, anticorpo de superfície (Atc HBs) negativo, anticorpo do core (Atc HBc) e anticorpo Hbe (Atc Hbe) positivos, com antígeno Hbe (Atg Hbe) negativo]; com provável aquisição da infeção na infância. Sem determinação do genótipo disponível. Apresentava níveis de carga vírica de VHB sempre inferiores a 2.000 UI/mL. Sem alteração das enzimas hepáticas desde o início do seguimento. Sob vigilância ecográfica abdominal anual, sempre sem evidência de doença hepática. Elastografia hepática realizada em 2018 sem evidência de fibrose relevante (4,4 quilopascals). Determinação anual de alfa-fetoproteína (AFP) dentro dos valores da normalidade. Sem critérios para início de tratamento. Sem evidência de manifestações extra-hepáticas da infeção.

Sem coinfeção com outros vírus, incluindo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), Vírus da Hepatite C (VHC) e Vírus da Hepatite D (VHD).

Apresentava-se medicada com estatina, levotiroxina e inibidor seletivo da recaptção de serotonina.

Em novembro de 2020, apresenta elevação dos níveis séricos de AFP (1136 ug/L, valores de referência para a normalidade inferiores a 7 ug/L). Sem sintomatologia associada, como dor abdominal, náuseas, vômitos, febre, astenia, anorexia, mialgias, artralguas, perda ponderal ou hipersudorese noturna. Exame objetivo sem achados de relevo. Restante controlo analítico dentro dos parâmetros da normalidade, com aspartato aminotransferase (AST) de 24 U/L (valores de referência de 10 a 30 U/L), alanina aminotransferase (ALT) de 16 U/L (valores de referência de 10 a 36 U/L), fosfatase alcalina de 66 U/L (valores de referência de 35 a 104 U/L), gama-glutamil transferase de 9 U/L (valores de referência de 6 a 39 U/L) e bilirrubina total de 0,34 mg/dL (valores de referência de 0,20 a 1,00 mg/dL). ADN de VHB positivo, mas com virémia inferior ao limiar de quantificação (10 UI/mL).

Tomografia computadorizada (TC) [Figura 1.] do abdómen realizada em fevereiro de 2021 com identificação de um nódulo hepático em localização subcapsular na vertente posterior do segmento VII, homogeneamente hipervascular e com 17 milímetros de maior diâmetro, com exibição de lavagem rápida do contraste; sem adenomegalias de critério volumétrico ou outros achados de relevo. Pela ausência de cirrose hepática, mesmo na presença de um nódulo suspeito e da elevação da AFP, em discussão de reunião de grupo multidisciplinar não foi possível estabelecer um diagnóstico definitivo de CHC.



**Figura 1** – Tomografia computadorizada demonstrando nódulo hepático em localização subcapsular na vertente posterior do segmento VII, com 17 milímetros de maior diâmetro, que exibiu lavagem rápida do contraste

Assim, e na impossibilidade de abordagem percutânea da lesão para execução de biópsia, foi planeada a realização de laparoscopia diagnóstica em abril de 2021, com necessidade de conversão para procedimento aberto por acesso muito posterior e complicado. Objetivação de fígado não cirrótico macroscopicamente, sem carcinomatose peritoneal visível; realizada resseção de uma lesão de cerca de um centímetro no segmento VII do lobo hepático direito, endurecida ao toque, com margem macroscópica livre. Exame histológico da lesão excisada com confirmação de carcinoma hepatocelular moderadamente diferenciado de padrão trabecular e sólido com áreas pouco diferenciadas, sem invasão vascular. Restante parênquima hepático sem aspetos de hepatite crónica ou cirrose.

Não houve necessidade de tratamento adjuvante à cirurgia, tendo permanecido em regime de vigilância clínica e imagiológica. Iniciou tratamento com tenofovir disoproxil fumarato (TDF) 300 mg por dia em agosto de 2021, apresentando carga vírica indetetável desde novembro de 2021.

Após um ano de *follow-up*, apresenta ecografia e TC de controlo sem alterações de novo, com AFP de 1,4 ug/L.

## / Discussão

A doença hepática crónica e a cirrose continuam a ser os principais fatores de risco de CHC (7). Efetivamente, cerca de 90% dos casos de CHC nos países desenvolvidos ocorrem em doentes com cirrose (2). Em 50% dos casos, o CHC ocorre em doentes com infeção crónica por VHB, a qual é considerada um dos principais fatores de risco da neoplasia (2; 3; 6; 7). Ao fim de 20 a 30 anos de hepatite crónica por VHB, cerca de 20% a 30% dos doentes desenvolvem cirrose hepática e/ou CHC (8). Mesmo os doentes não cirróticos com infeção por VHB mantêm um risco aumentado de desenvolvimento de CHC (3; 4; 8; 9); no entanto, a incidência do tumor nestes indivíduos é diminuta, sendo inferior a 0,3% por ano (2; 4).

Na realidade, outros elementos parecem possuir algum impacto no desenvolvimento de CHC na presença de infeção crónica por VHB: fatores víricos (replicação vírica elevada, genótipo, duração da infeção, coinfeções com outros vírus), demográficos (género masculino, idade avançada, ascendência asiática ou africana, história familiar de CHC) e ambientais (exposição a tabaco ou álcool) (4; 5; 6; 10).

No entanto, o grau de risco exato para CHC em doentes não cirróticos não está claramente definido e pode ser difícil de avaliar (3). No caso clínico descrito, pela escassez de fatores de risco, não era expectável que a doente desenvolvesse CHC, pelo que parece importante discutir o papel de cada um destes fatores individualmente.

A hepatocarcinogénese na infeção por VHB tem sido extensamente analisada e vários fatores associados ao próprio vírus parecem estar implicados (6). O VHB é uma molécula de ADN

circular em cadeia dupla, com, pelo menos, 10 genótipos conhecidos (A-J) <sup>(7)</sup>. Estes genótipos apresentam diferentes prevalências em todo o mundo, sendo os genótipos A e D mais comuns na Europa e no Médio Oriente, enquanto os genótipos B e C ocorrem frequentemente nos países asiáticos <sup>(7; 8)</sup>. Vários estudos têm comprovado que o genótipo influencia o prognóstico da infeção; assim, os genótipos C e B estão mais frequentemente associados a hepatopatia severa, cirrose e CHC, possivelmente por apresentarem uma maior capacidade de replicação <sup>(4; 6; 7; 8)</sup>. No entanto, dado que o genótipo não influencia a resposta ao tratamento com análogos dos nucleós(t)idos, a sua determinação não é realizada por rotina <sup>(7)</sup>.

Os marcadores de infeção e/ou de replicação são indicadores importantes de risco de CHC, uma vez que o próprio vírus, através de mecanismos diretos e indiretos, promove o desenvolvimento do tumor <sup>(8)</sup>. O ADN do VHB integra o genoma dos hepatócitos na maioria dos casos de infeção crónica, mesmo com níveis séricos de carga vírica indetectáveis, induzindo instabilidade cromossómica e dano genético, os quais precedem o desenvolvimento do carcinoma <sup>(1; 2; 9)</sup>; assim, pode ocorrer integração aleatória do VHB em regiões próximas de genes oncogénicos, como *TERT*, *MLL4* e *CCNE1* <sup>(8)</sup>. Por outro lado, algumas proteínas resultantes do genoma do vírus são também carcinogénicas <sup>(6; 8)</sup>. Além disso, o ADN circular covalente fechado do VHB codifica várias proteínas, incluindo o Atg HBs, o antigénio do core (Atg HBe) e o Atg HBe, as quais parecem promover o desenvolvimento de neoplasias através da alteração das vias que controlam o ciclo celular nos hepatócitos <sup>(8)</sup>.

Na verdade, a infeção crónica por VHB é um fator de risco independente para CHC, uma vez que níveis séricos do ADN do VHB superiores a 10<sup>5</sup> UI/mL estão associados a um risco três vezes superior de desenvolvimento de CHC aos 10 anos, comparativamente a cargas víricas mais baixas <sup>(2; 7)</sup>. Ainda assim, estes não são os únicos marcadores associados a um maior risco de CHC; doentes com Atc HBe positivo isolado parecem permanecer em risco de desenvolvimento da neoplasia <sup>(7)</sup>.

Determinados fatores relacionados com o hospedeiro também influenciam o risco de desenvolvimento de CHC <sup>(8)</sup>. Um estudo recente, por exemplo, demonstrou uma incidência de CHC em doentes com idades compreendidas entre os 30 e os 39 anos de apenas 197 casos por 100 000 por ano; no grupo etário dos 60 aos 69 anos, este número sobe para os 927 casos por 100 000 por ano <sup>(8)</sup>. Além disso, a prevalência de CHC é mais elevada em indivíduos do género masculino, provavelmente por um potencial oncogénico hormonal <sup>(3; 4; 8)</sup>.

Fatores genéticos do hospedeiro também parecem desempenhar um papel importante no desenvolvimento de CHC <sup>(4; 5)</sup>. Doentes com familiares em primeiro grau com história de CHC apresentam um maior risco de desenvolvimento do tumor, pelo que a vigilância de CHC nestes doentes está recomendada <sup>(2; 8)</sup>. Pelo contrário, não existe evidência de que história familiar de cirrose hepática (na ausência de CHC) seja um fator de risco.

Além disso, a etnia do hospedeiro também influencia este risco, com uma maior incidência de CHC em doentes de ascendência asiática ou africana <sup>(5; 8)</sup>. Este fenómeno poderá ser explicado pela maior prevalência de transmissão vertical do vírus nestas populações, a qual se traduz em infeções mais prolongadas <sup>(8)</sup>. Além disso, determinados polimorfismos genéticos responsáveis pela tradução de interleucina-6 foram identificados em populações de origem chinesa, os quais parecem estar associados ao desenvolvimento de CHC em doentes com infeção por VHB <sup>(8)</sup>.

A coinfeção por outros vírus, nomeadamente VIH, VHC e VHD, também está associada a um aumento do risco de desenvolvimento de CHC, possuindo um efeito aditivo <sup>(4)</sup>. No entanto, não existem estudos que abordem e calculem adequadamente o risco de CHC em doentes com coinfeção por VHB e VHC <sup>(4)</sup>.

A presença de síndrome metabólica em doentes com infeção por VHB, nomeadamente obesidade, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia com hipertrigliceridemia e hipertensão arterial, está associada a um risco aumentado de CHC <sup>(4; 5; 8; 11)</sup>. Este risco pode ser explicado por um efeito sinérgico da diabetes e da obesidade com o vírus, com aumento da inflamação e do stress oxidativo e subsequente desenvolvimento de esteatose hepática não alcoólica <sup>(8)</sup>. No entanto, é difícil avaliar a contribuição individual de cada um destes fatores <sup>(5; 6)</sup>. Assim, para além do controlo dos fatores víricos, a aplicação de intervenções farmacológicas e/ou de alterações do estilo de vida podem ser importantes na redução do risco <sup>(5)</sup>.

Por último, fatores ambientais também apresentam um papel importante na oncogénese de CHC <sup>(4; 8)</sup>. Uma série de estudos clínicos demonstrou que o tabagismo e o etilismo crónicos são fatores de risco para CHC relacionado com infeção por VHB, sugerindo um efeito sinérgico para a ocorrência de lesão hepática de uma forma dosedependente <sup>(2; 5; 7; 8; 11)</sup>. Na verdade, diversos componentes do tabaco são metabolizados e ativados como agentes carcinogénicos no fígado <sup>(5)</sup>.

Atendendo à multitude de possíveis fatores de risco oncogénicos com efeito sinérgico e aditivo, torna-se complicado avaliar com exatidão o risco individual de cada doente e, dessa forma, determinar quem pode beneficiar de medidas de maior vigilância.

Na verdade, o rastreio de CHC nos doentes com infeção crónica por VHB, através da vigilância ecográfica ou por marcadores séricos, tem como objetivo a redução da mortalidade e a melhoria do prognóstico a longo prazo <sup>(7; 12)</sup>. Efetivamente, a deteção precoce do tumor tem um impacto significativo no prognóstico destes doentes <sup>(2; 3; 7)</sup>. Dado que cerca de 8% da população mundial tem infeção crónica por VHB, com variação geográfica importante, a aplicação das mesmas estratégias de rastreio de CHC a toda a população com VHB não é custo-efetiva ou comportável a longo prazo <sup>(4; 7; 12; 13)</sup>.

Com efeito, a vigilância de CHC deve ser realizada em grupos que apresentem uma incidência da neoplasia de 0,2% por ano <sup>(3; 7; 13)</sup>.

Assim, é de salientar que, mesmo que a vigilância ecográfica não esteja indicada no início do seguimento, esta poderá ser recomendada posteriormente, de acordo com a evolução da doença <sup>(3)</sup>.

Desta forma, o rastreio de CHC em doentes com infeção crónica por VHB está recomendado apenas em populações selecionadas <sup>(2; 3; 7)</sup>. A *American Association of the Study of Liver Disease* (AASLD), por exemplo, recomenda este rastreio apenas em indivíduos de ascendência asiática ou de raça negra, com história familiar de CHC, com coinfeção por VHD e/ou com evidência de fibrose ou cirrose hepática <sup>(3; 7)</sup>. Deste modo, a vigilância ecográfica na maioria dos doentes não cirróticos vai depender de uma avaliação de risco individual <sup>(2; 3)</sup>.

Vários modelos preditivos do risco têm sido desenvolvidos, baseados principalmente em estudos realizados em populações asiáticas, mas nenhum apresenta aplicação universal <sup>(3; 7; 12)</sup>. Em particular, é de referir o *score* de risco *PAGE-B*, o único validado para a população europeia caucasiana, que conjuga idade, género e contagem plaquetária <sup>(6; 12; 14)</sup>. Salienta-se que, aplicando o *score PAGE-B*, a doente descrita não apresentaria risco de desenvolvimento de CHC.

O rastreio de CHC em doentes com infeção por VHB pode ser realizado através de modalidades imagiológicas e/ou marcadores séricos, independentemente da presença de cirrose hepática <sup>(7; 11)</sup>. Os exames imagiológicos incluem ecografia abdominal, TC e ressonância magnética (RM) com contraste. A sensibilidade da ecografia para deteção de CHC varia entre 35% e 84%, sendo dependente quer do operador, quer do tamanho do tumor; a especificidade é geralmente superior a 90% <sup>(2)</sup>. No entanto, o diagnóstico de CHC nos doentes sem cirrose hepática continua a ser desafiante, muitas vezes pela ausência de critérios diagnósticos imagiológicos concretos. Na verdade, está recomendada, por norma, a realização de biópsia do nódulo hepático em indivíduos que não apresentem cirrose <sup>(2; 3; 11)</sup>.

A AFP é uma  $\alpha$ -1-globulina plasmática, produzida pelo saco vitelino e pelo fígado fetal, cujos níveis séricos diminuem gradualmente após o nascimento <sup>(8)</sup>. Esta proteína não parece desempenhar nenhuma função específica nos adultos saudáveis, mas é o biomarcador proteico mais utilizado para o rastreio de CHC <sup>(7; 8)</sup>. O aumento desta proteína ocorre na presença de hepatite aguda, de alguns tumores do endométrio e de CHC, pelo que a sua sensibilidade para o rastreio de CHC varia de 21% a 64% e a sua especificidade de 82% a 93% <sup>(7; 8; 14)</sup>. Além disso, o grau de elevação dos níveis plasmáticos de AFP correlaciona-se com o tamanho do tumor, a invasão da veia porta, a resposta à terapêutica e a possibilidade de recorrência de CHC após tratamento, pelo que possui um importante valor prognóstico <sup>(7; 8)</sup>. No entanto, desconhece-se o verdadeiro valor prognóstico da AFP em doentes não cirróticos, pelo que mais estudos são

necessários <sup>(15)</sup>. Assim, apesar de a doente descrita ter apresentado valores séricos substancialmente elevados de AFP, os quais foram o primeiro indício para o diagnóstico de CHC, não é possível afirmar que este grau de elevação possa estar associado a um mau prognóstico a longo prazo.

Certos análogos dos nucleós(t)idos, como o TDF, o tenofovir alafenamida (TAF) e o entecavir (ETV), estão atualmente aprovados para o tratamento de doentes com hepatite crónica por VHB <sup>(5)</sup>. A longo prazo, este tratamento parece reduzir eficazmente a inflamação hepática, revertendo a evolução da fibrose e reduzindo a incidência de CHC <sup>(1; 5; 10)</sup>. Porém, este efeito é mais importante nos doentes com cirrose hepática estabelecida <sup>(7)</sup>. Neste sentido, por uma questão de custo-eficácia, o tratamento com terapêutica antivírica está recomendado nos doentes com cirrose se descompensada e nos doentes com cirrose compensada com níveis de ADN de VHB detetáveis <sup>(1)</sup>. No entanto, é de salientar que o tratamento não elimina completamente o risco de CHC, principalmente pelo impacto dos fatores de risco que não estão diretamente relacionados com o vírus <sup>(5; 12)</sup>.

Em conclusão, a infeção por VHB, mesmo sob aparente controlo virológico, é um fator de risco substancial para o desenvolvimento de CHC. Além disso, múltiplos fatores do próprio hospedeiro contribuem para este risco, cujo papel individual continua a ser estudado. Assim, a ausência de hepatopatia crónica ou cirrose não deve ser motivo para desconsiderar a realização de rastreio de CHC nestes doentes, aos quais devem ser aplicados *scores* para estratificação do risco.

Deste modo, a criação de modelos mais complexos de identificação do risco, que incorporem fatores víricos, individuais e marcadores séricos, deve ser uma prioridade, para que seja possível determinar se os protocolos de vigilância atualmente em vigor são suficientemente fiáveis em doentes sem cirrose hepática.

Com a descrição do caso apresentado, o qual constitui um fenómeno raro, os autores pretendem alertar para o risco de CHC em doentes não cirróticos com infeção crónica por VHB. Apesar da presença de fatores de risco cardiovasculares, como idade, dislipidemia e tabagismo ativo, a doente apresentava um controlo virológico adequado aquando do diagnóstico de CHC, sem necessidade de terapêutica antivírica. Por outro lado, a história familiar de cirrose hepática, na ausência de CHC, não está estudada como fator de risco independente para o desenvolvimento do tumor, mas provavelmente não deve ser desvalorizada.

Efetivamente, segundo as indicações das sociedades europeia e americana, a doente descrita não apresentaria nenhum critério para vigilância de CHC. No entanto, a realização deste rastreio permitiu um diagnóstico precoce do tumor, o que poderá, muito provavelmente, ter um impacto favorável no prognóstico a longo prazo da doente.

## / Bibliografia

1. Gao X, Yang HI, Trinh H, Jeonga D, Lie J, Zhangf J, Lea A, Hoanga J, Nguyena P, Henrya L, Nguyena MH. Antiviral therapy and hepatocellular carcinoma risk in hepatitis B patients with cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology Et Hepatology*. 2019; 32:1207-11.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2018; 69:182-236.
3. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, Roberts LR, Heimbach JK. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 2:723-50.
4. El-Serag H. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2012; 142:1264-73.
5. Li W, Deng R, Liu S, Wang K, Sun J. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in the era of antiviral therapy: The emerging role of non-viral risk factors. *Liver International*. 2020; 40:2316-25.
6. Liu CJ, Kao JH. Hepatitis B Virus-related Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Pathogenic Role of Viral Factors. *J Chin Med Assoc*. 2007; 70:141-5.
7. Balogh J, Victor III D, Asham EH, Burroughs SG, Boktour M, Saharia A, Li X, Ghobrial RM, Monsour Jr HP. Hepatocellular carcinoma: a review. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*. 2016; 3:41-53.
8. Pandeyarajan V, Govalan R, Yang JD. Risk Factors and Biomarkers for Chronic Hepatitis B Associated Hepatocellular Carcinoma. *Int. J. Mol*. 2021; 479(22).
9. Petruzzello, A. Epidemiology of Hepatitis B Virus (HBV) and Hepatitis C Virus (HCV) Related Hepatocellular Carcinoma. *The Open Virology Journal*. 2018;12:26-32.
10. Kulik, L., et al. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 156, 2019, Vol. 2.
11. Dimitroulis D, Damaskos C, Valsami S, Davakis S, Garpis N, Spartalis E, Athanasiou A, Moris D, Sakellariou S, Kykalos S, Tsourouffis G, Garmpi A, Delladetsima I, Kontzoglou K, Kouraklis G. From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: An epidemic problem for both developed and developing world. *World Journal of Gastroenterology*. 2017; 23: 5282-94.
12. Lee H, Ahn SH. Prediction models of hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis B patients. *World Journal of Gastroenterology*. 2016; 22: 8314-21.
13. Thiele M, Gluud LL, Fialla AD, Dahl EK, Krag A. Large Variations in Risk of Hepatocellular Carcinoma and Mortality in Treatment Naive Hepatitis B Patients: Systematic Review with Meta-Analyses. *PLOS ONE*. 2014; 9(9).
14. Hees SV, Michielsen P, Vanwollegem T. Circulating predictive and diagnostic biomarkers for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*. 2016; 22:8271-82.
15. Tian-Ming G, Bai DS, Qian JJ, Chen P, Jin SJ, Jiang GQ. Preoperative Alpha-Fetoprotein has no prognostic role in small hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic patients after surgical resection. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2021; 32:133-40.

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

# Infeção por vírus Mpox associada ao surto global de 2022

# Mpox virus infection associated with the multi-country 2022 outbreak

/ Miguel Póvoas<sup>1</sup> / Diana Póvoas<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Doenças Infeciosas, Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, Amadora, PT  
Orcid 0000-0001-8210-5305

<sup>2</sup> Serviço de Doenças Infeciosas, CHLC, Lisboa PT, Instituto Gulbenkian de Ciência, Oeiras, PT  
Orcid 0000-0003-4531-2123

Correspondência:

Miguel Póvoas

Email: miguel.povoas@hff.min-saude.pt

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

20/09/2022

Artigo aceite para publicação em

16/02/2023

/ **Resumo**

No passado, a infeção por mpox era tipicamente caracterizada por uma distribuição centrífuga das lesões, com preferência para o rosto e extremidades, e uma evolução síncrona das mesmas. Durante o surto global de 2022, as lesões cutâneas têm mostrado uma tendência para a região anogenital, sempre evoluindo simultaneamente.

Os autores descrevem o caso de um homem de 33 anos, com história de 2 semanas de exantema, de início com duas lesões vesiculares pruriginosas na região glútea direita. Foi feita uma pesquisa por PCR de ambas as lesões com resultado positivo para o vírus mpox. Após o aparecimento de sinais inflamatórios, foi admitida a hipótese de sobreinfeção bacteriana de tecidos moles. O doente foi tratado empiricamente com amoxicilina/clavulanato oral, tendo tido evolução favorável. Este caso clínico mostra algumas das particularidades da apresentação clínica da infeção por mpox. Os profissionais de saúde devem estar cientes da variabilidade na evolução clínica, de modo a que seja possível o diagnóstico e tratamento atempados.

**Palavras-chave:** Infeção por Monkeypox; Lesões cutâneas da Monkeypox; Infeções por Poxviridae; Mpox

## / Abstract

*In the past, mpox infection was typically characterised by a centrifugal distribution of lesions, with preference for the face and extremities. However, in the 2022 global outbreak, skin lesions have been more likely to appear in the anogenital area and do not always evolve simultaneously throughout the course of infection. The authors describe the case of a 33-year-old male presenting with a 2-week history of an exanthematous rash, which began with two vesicular lesions on the right gluteus. A PCR swab of both lesions tested positive for mpox virus and after signs of inflammation ensued, bacterial cellulitis was admitted, secondary to infection of both swabbed lesions. Empiric treatment with oral amoxicillin/clavulanate was initiated and the patient had a favorable outcome.*

*This clinical case provides insights into the presentation of Mpox infection.*

*Healthcare providers should be cognisant of the variability in the clinical course to ensure accurate diagnosis and management.*

**Keywords:** Monkeypox infection; Monkeypox skin lesions; Poxviridae infections; Mpox

A 33-year-old male presented with a two-week history of an exanthematous rash. The patient reported sexual intercourse with an unknown same-sex partner 24 days prior to noticing two pruriginous vesicular and exanthematous lesions on the right gluteus. Five days later, right tender inguinal adenopathy and flu-like symptoms emerged. Eight days into the symptoms, a swab of both lesions

had a positive PCR result for mpox virus. Low-grade fever and signs of inflammation on both skin lesions ensued, and bacterial cellulitis was suspected, secondary to infection of previously swabbed lesions (Fig 2). No additional workup was done and the patient was empirically treated with oral amoxicillin/clavulanate 875/125 mg tid for 10 days, with clinical improvement (Fig 3).

On the 15th day after the symptom-onset, dissemination of the exanthematous lesions at different stages of evolution was recorded (Fig 1), all of which had a favorable progression and the patient fully recovered by four weeks after symptom onset.

This case was documented on May 2022, two weeks after the first mpox case had been identified in Portugal, while early in that month, the first case was detected in London. This case further highlights how mpox infection may present in a different way to what has been previously described in the classical mpox infection from endemic African clades in endemic settings<sup>[2][3]</sup>. In these previous cases, skin manifestations often present a centrifugal distribution with preference for the face and extremities and typically appear following a febrile prodrome<sup>[4]</sup>. In addition, all lesions tend to be in the same stage of development on any one part of the body, resulting in well circumscribed pustules that

could become confluent or umbilicated.

During the 2022 global outbreak, skin lesions often appear without a prodrome, show a tendency to emerge in the anogenital area and do not evolve simultaneously throughout the course of infection<sup>[1][5]</sup>. Additionally, it also highlights the possibility that the incubation period, or time until symptom acknowledgment ensues, may, in some cases, be longer, as has been previously reported<sup>[3]</sup>.

## DATA CONFIDENTIALITY

The authors declare having followed the protocols in use at their working center regarding patients' data publication.

## PATIENT CONSENT

Obtained.

## COMPETING INTERESTS

The authors have declared that no competing interests exist.

## FUNDING SOURCES

This report received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.



(A)



(B)



(C)

**Figure 1** – Asynchronous dissemination of skin lesions two weeks after symptoms onset. At the same moment, ulcerated lesions (A), umbilicated pustules (B) and maculopapular rash (C) were observed in the upper extremities, neck and abdomen.



**Figure 2** – Perilesional bacterial cellulitis, a complication of Mpox infection



**Figure 3** – Resolving bacterial cellulitis at the same time when lesion dissemination was recorded

## / References

1. Mahase E. Seven monkeypox cases are confirmed in England. *BMJ*. 2022 May 17;377:o1239. doi: 10.1136/bmj.o1239. PMID: 35580887.
2. Vaughan A, Aarons E, Astbury J, Balasegaram S, Beadsworth M, Beck CR, Chand M, O'Connor C, Dunning J, Ghebrehewet S, Harper N, Howlett-Shiplee R, Ihekweazu C, Jacobs M, Kaindama L, Katwa P, Khoo S, Lamb L, Mawdsley S, Morgan D, Palmer R, Phin N, Russell K, Said B, Simpson A, Vivancos R, Wade M, Walsh A, Wilburn J. Two cases of monkeypox imported to the United Kingdom, September 2018. *Euro Surveill*. 2018 Sep;23(38):1800509. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.38.1800509. PMID: 30255836; PMCID: PMC6157091.
3. Dimie Ogoina, Michael Iroezindu, Hendris Izibewule James, Regina Oladokun, Adesola Yinka-Ogunleye, Paul Wakama, Bolaji Otike-odibi, Liman Muhammed Usman, Emmanuel Obazee, Olusola Aruna, Chikwe Ihekweazu, Clinical Course and Outcome of Human Monkeypox in Nigeria, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 71, Issue 8, 15 October 2020, Pages e210–e214
4. Di Giulio DB, Eckburg PB. Human monkeypox: an emerging zoonosis. *Lancet Infect Dis*. 2004 Jan;4(1):15–25. doi: 10.1016/s1473-3099(03)00856-9. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2004 Apr;4(4):251. PMID: 14720564; PMCID: PMC9628772.
5. Patrocinio-Jesus R, Peruzzi F. Monkeypox genital lesions. *N Engl J Med*. 2022 Jul 7;387(1):66. doi: 10.1056/NEJMim2206893. Epub 2022 Jun 15. PMID: 35704421.

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

# *Mycobacterium gordonae*, um caso clínico de infeção num imunocompetente

# *Mycobacterium gordonae*, an improbable infection on an immunocompetent patient

/ Sara Pocinho<sup>1</sup> / Lia Bastos<sup>1</sup>  
/ João Domingos<sup>1</sup> / Sara Casanova<sup>1</sup>  
/ Susana Peres<sup>1</sup> / Kamal Mansinho<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Doenças Infecciosas e Medicina Tropical

Hospital Egas Moniz, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

Correspondência:

Sara Pocinho

Email: scspcarol@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em  
22/02/2022

Artigo aceite para publicação em  
16/11/2022

## / Resumo

**Introdução:** *Mycobacterium gordonae*, uma das micobactérias menos patogénicas para o homem, é na maioria dos casos considerada um contaminante. A sua infeção ocorre mais frequentemente em indivíduos imunocomprometidos.

**Caso clínico:** Homem, caucasiano, 71 anos. Em maio de 2019 iniciou náuseas, febre e dor abdominal em cinturão. Medicado com piperacilina/tazobactam e clindamicina, apresentou melhoria sintomática. O estudo imagiológico mostrou próximo do tronco celíaco uma formação compatível com conglomerado adenopático, que se estendia até à região hilar hepática, cabeça e istmo pancreático. Realizou biópsia laparoscópica e citologia aspirativa do conglomerado adenopático retroperitoneal e tecido pancreático, que foi negativa para células malignas, fungos e bacilos álcool-ácido-resistentes. A *polimerase chain reaction* (PCR) para *Mycobacterium gordonae* foi positiva. Em outubro de 2019, realizou nova endoscopia digestiva alta que evidenciou abaulamento do antro gástrico por uma massa extragástrica, sendo realizadas biópsias. Os exames direto e cultural foram negativos para bactérias, fungos e micobactérias. PCR para *M. tuberculosis* e micobactérias não tuberculosas foram negativas. Iniciou terapêutica com rifabutina, etambutol e levofloxacina. A tomografia computadorizada (TC) abdominal de maio de 2021 mostrou que os conglomerados adenopáticos tinham reduzido significativamente de tamanho.

**Discussão:** O tratamento para *M.gordonae* ainda não está bem definido. Neste caso, rifabutina, etambutol e levofloxacina demonstraram eficácia.

**Palavras-chave:** *M.gordonae*; Imunocompetente; Conglomerados adenopáticos

## / Abstract

**Introduction:** *Mycobacterium gordonae*, one of the least pathogenic mycobacteria, is in most cases considered a contaminant. Its infection occurs most often in immunocompromised individuals.

**Clinical case:** Male, caucasian 71 years old. In May 2019 he started with nausea, fever and abdominal bar pain. Medicated with Piperacillin/Tazobactam and clindamycin with symptomatic improvement. The imagiologic study showed near the celiac trunk a formation compatible with adenopathic conglomerate that extended to the hepatic hilar region, pancreatic head and isthmus. Laparoscopic biopsy and aspiration cytology of retroperitoneal adenopathic conglomerate and of pancreatic tissue was performed. It showed negative results for malignant cells, fungi and resistant acid-alcohol bacilli. The polymerase chain reaction (PCR) for *Mycobacterium gordonae* was positive. On 2 of October 2019, he performed another upper digestive endoscopy, that showed a bulging of the gastric antrum by an extra-gastric mass and biopsies were made. Direct examination and culture were negative for bacteria, fungi and mycobacteria. PCR for *M. tuberculosis* and Nontuberculous mycobacteria were negative. He started therapy with rifabutin, ethambutol and levofloxacin. Abdominal computed tomography (CT) in May 2021, showed that the adenopathic conglomerate had almost disappeared.

**Discussion:** The treatment for *M. gordonae* is not yet defined. In this case rifabutin, ethambutol and levofloxacin provided effectiveness.

**Keywords:** *M. gordonae*; Immunocompromised; Adenopathic conglomerate

## / Introdução

*Mycobacterium gordonae* é uma das micobactérias considerada menos patogênica para o homem, e, portanto, quando isolada, é geralmente considerada um contaminante<sup>(1)</sup>. Caracteriza-se por crescimento lento e é encontrada geralmente no solo e na água doce corrente<sup>(2,3)</sup>. Quando causadora de doença, está mais frequentemente associada a indivíduos imunodeprimidos<sup>(2)</sup>. Apresentamos um caso de infecção por *M. gordonae* em indivíduo imunocompetente.

## / Caso clínico

Homem, caucasiano, de 71 anos, natural de Angola, residente em Portugal há 27 anos, reformado de motorista. De antecedentes pessoais relevantes, destacavam-se hipertensão arterial, dislipidemia, hiperplasia benigna da próstata e tabagismo no passado (15UMA).

Em maio de 2019, iniciou quadro súbito de náuseas, febre e dor abdominal em cinturão. Observado inicialmente no Serviço de Urgência (SU), apresentava elevação dos parâmetros de fase aguda com leucócitos de 20 000/uL, 84% de neutrófilos e

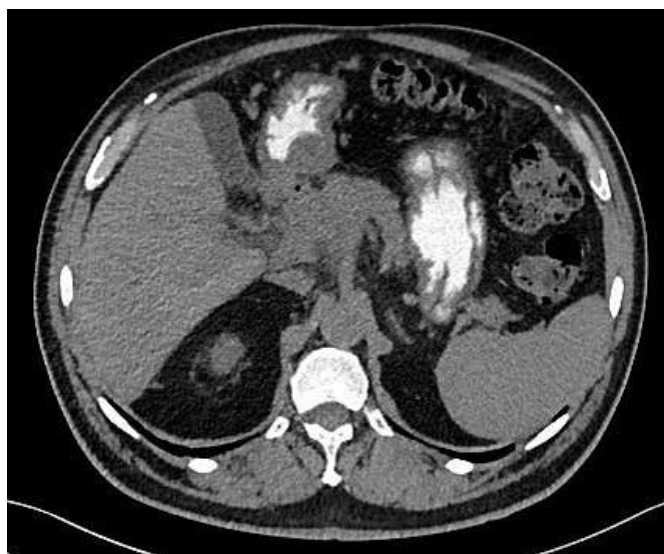
proteína C reativa (PCR) de 15,9 mg/dL. Medicado empiricamente com ciprofloxacina 500 mg 12/12H. Por ausência de melhoria, retorna ao SU, mantendo elevação dos parâmetros inflamatórios de fase aguda (15 600/uL leucócitos, 83% de neutrófilos e PCR de 22 mg/dL), discreta elevação das transaminases (ALT 89 U/L, AST 80 U/L), valor de amilase e lipase dentro dos valores de referência e lesão renal aguda (ureia 44 mg/dL e creatinina de 1,66 mg/dL). Devido ao agravamento do quadro clínico, optou-se pelo internamento do doente, realizando sete dias de antibioterapia empírica com piperacilina/tazobactam 4,5 mg 8/8 h e cinco dias de clindamicina 1200 mg 8/8h, por diagnóstico presuntivo de colite infecciosa. Os exames imagiológicos realizados, nomeadamente a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM), mostravam, a nível do tronco celiaco, uma formação de cerca de 5,5 cm x 4 cm, compatível com conglomerado adenopático, que se estendia até à região do hilo hepático, cabeça e istmo pancreático, sem aparente plano de clivagem com o pâncreas. Durante o internamento realizou uma punção aspirativa por via percutânea do conglomerado adenopático que não permitiu conclusões por amostra insuficiente. Após sete dias de internamento, o doente teve alta, apresentando melhoria clínica e analítica.

Manteve seguimento noutra instituição hospitalar e, em agosto de 2019, após revisão dos exames complementares prévios, foi colocada a hipótese de diagnóstico de doença linfoproliferativa. Realizou endoscopia digestiva alta (EDA), que não mostrou alterações de relevo, doseamento de marcadores tumorais (CEA e CA 19.9), que foram negativos, e tomografia por emissão de positrões (PET-3 Scan), que revelou captação anómala e intensa de flúoresoxiglicose (FDG) na região abdominal superior lateralizada à direita, em correspondência com massa em posição pericelíaca e peripancreática, junto à região da transição da cabeça para o corpo do pâncreas, com extensão à região do hilo hepático. Mostrava ainda captação aumentada de FDG na região ganglionar supraclavicular esquerda.

Realizou citologia aspirativa do conglomerado adenopático retroperitoneal e de tecido pancreático, por via laparoscópica, que não apresentou células malignas. A microbiologia da biópsia do conglomerado foi negativa para bactérias, fungos e pesquisa de bacilos ácido-álcool resistentes (BAAR). A PCR para *Mycobacterium tuberculosis* foi negativa, e a PCR para *Mycobacterium spp* foi positiva para *Mycobacterium gordonae*. Não foi possível realizar exame cultural para micobactérias.

Na avaliação em setembro do mesmo ano, o doente mantinha-se assintomático e sem alterações ao exame objetivo.

Analiticamente, apresentava adenosina desaminase eritrocitária (ADA) normal (12,1 U/L), enzima conversora da angiotensina (ECA) 54 U/L; Toxoplasma IgG positiva e IgM negativas; serologia VIH, anticorpo anti-*Treponema pallidum* e anticorpo anti-*Brucella spp* (Reação Rosa de Bengala) negativos; CMV IgG positiva e IgM negativa; anticorpos anti-EBNA IgG e *interferon gamma release assay* (IGRA) positivos. Na radiografia de tórax apresentava na região hilar direita uma pequena área circular de maior



**Figura 1** – TC abdominal e pélvico realizado antes do início do tratamento com antituberculosos.

hipotransparência, com cerca de 2 cm de diâmetro, sem derrame pleural ou outras alterações a nível do parênquima pulmonar.

Em outubro de 2019, optou-se por novo internamento para estudo de conglomerado adenopático retroperitoneal. Realizou TC-toraco-abdomino-pélvica (figura 1), que mostrou manter a mesma massa, sem alterações evolutivas de novo. Repetiu EDA, que evidenciou a mucosa gástrica sem alterações, com mobilidade mantida. Apresentava um abaulamento do antro gástrico por massa extragástrica, que foi puncionada, aspirando-se conteúdo purulento, e foram ainda realizadas biópsias (figura 2). O exame cultural bacteriológico e micológico foram negativos. A PCR para *M. tuberculosis* e micobactérias não tuberculosas foram negativas.

Sendo *Mycobacterium gordonae* um agente que frequentemente é considerado contaminante das amostras microbiológicas, foi contactado o laboratório onde foi realizada a PCR da *Mycobacterium gordonae* de forma a assegurar a sensibilidade e especificidade do teste e do resultado, o que foi confirmado. O material recolhido foi enviado para um laboratório no exterior do país, onde se realizou a pesquisa de PCR de *Mycobacterium spp*, por um kit comercial, com identificação da espécie referida. Assim optou-se por iniciar terapêutica antituberculosa a 21/10/2019, com rifabutina 300 mg/dia, etambutol 1200 mg/dia e levofloxacina 750 mg/dia. Já após o início de terapêutica antituberculosa, os resultados da cultura de *Mycobacterium spp* e *Mycobacterium tuberculosis* das biópsias gástricas revelaram-se negativos (ao final de 60 dias).

Para melhor caracterização da situação imunológica, o doente efetuou estudo das subpopulações linfocitárias, doseamento de imunoglobulinas e avaliação da capacidade fagocítica e oxidativa dos neutrófilos, que não mostraram qualquer alteração.



**Antro**

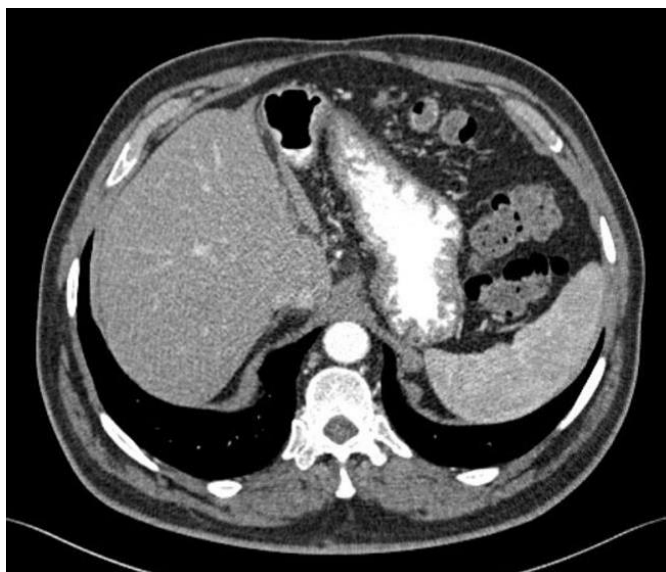
**Figura 2** – EDA antro gástrico com abaulamento por massa extragástrica.

O doente manteve tratamento em ambulatório, com rifabutina 300 mg/dia, etambutol 1200 mg/dia e ciprofloxacina 750 mg 12/12h. Em janeiro de 2020, após três meses de terapêutica antibacilar, realizou novamente TC-Abdominal, que mostrou evidente redução do volume das adenopatias.

Em julho de 2020, o doente referiu lesões cutâneas de bordos irregulares, coloração vermelho-escuro, diâmetro variável e pruriginosas, dispersas ao longo do dorso e abdômen, com quatro meses de evolução. Foram colhidas biópsias cutâneas, onde se realizou pesquisa por PCR de *Mycobacterium spp* e de *Mycobacterium tuberculosis*, e exames direto e cultural de micobactérias, que se demonstraram negativos. A anatomia patológica veio a revelar micose fungoide.

Em agosto de 2020, ao final de 10 meses de tratamento, uma nova avaliação imagiológica por TC-Abdominal demonstrou a involução quase total do conglomerado adenopático, coexistindo apenas pequenas adenomegalias com menos de 10 mm, no pequeno epíplao. Em outubro de 2020, realizou PET-Scan que revelou que os focos de captação anormal descritos em estudo prévio não tinham tradução metabólica valorizável no estudo atual.

Em maio de 2021, após 18 meses de tratamento, uma nova avaliação imagiológica por TC-Abdominal (figura 3) demonstrou marcada redução dos conglomerados descritos inicialmente, mantendo apenas uma densificação em banda que acompanhava o tronco celíaco, artéria hepática comum, artéria gastroduodenal e origem da artéria esplênica. Optou-se assim por suspender a terapêutica antituberculosa e manter o doente sob vigilância clínica, estando previsto realização de novos exames imagiológicos ao final de seis meses.



**Figura 3** – TC abdominal e pélvico realizado após 18 meses de tratamento com antituberculosos.

## / Discussão

A maioria dos casos de doença de *M. gordonae* está descrita em doentes imunodeprimidos, incluindo aqueles sob terapêutica corticoide em dose elevada, agentes biológicos (como os medicamentos antifator de necrose tumoral alfa), quimioterapia, diálise peritoneal, com infecção crônica por vírus da imunodeficiência humana (VIH), recetores de transplantes de órgão sólido e células hematopoéticas ou em grupos de pessoas nos extremos das idades<sup>(3-5)</sup>. Recentemente, foram descritos alguns casos de infecção em indivíduos imunocompetentes<sup>(3,6)</sup>.

As infecções por *M.gordonae* podem ter atingimento de qualquer órgão ou tecido, embora sejam mais frequentes a nível pulmonar, da pele e dos tecidos moles<sup>(3,7)</sup>.

Ainda não está definido o regime de tratamento para *M.gordonae*, mas os agentes antimicrobianos com atividade demonstrada *in vitro* são etambutol, rifabutina, claritromicina, linezolida e fluoroquinolonas<sup>(2)</sup>. *M.gordonae* é intrinsecamente resistente à isoniazida<sup>(2,8)</sup>. A duração da terapêutica varia entre 9 e 22 meses, com uma mediana de 15 meses<sup>(2)</sup>. Segundo dados da literatura, a cura raramente é alcançada, apesar de tratamento eficaz; no entanto, a doença é estabilizada, o que se traduz em melhoria sintomática do doente<sup>(9)</sup>.

Neste caso clínico, houve uma resolução praticamente completa dos conglomerados adenopáticos ao final de 18 meses de terapêutica com rifabutina, etambutol e ciprofloxacina. Até ao momento não se encontrou na literatura médica nenhuma relação entre micose fungoide e infecção por *M. gordonae*.

Em grande parte dos casos em que há identificação da *M. gordonae*, esta é considerada contaminante. No entanto, esta bactéria possui a capacidade de causar infecções significativas, tanto em hospedeiros imunodeprimidos como em imunocompetentes. Por este motivo, a sua deteção por métodos de biologia molecular ou o seu isolamento em cultura não devem ser desvalorizados, sem uma avaliação rigorosa do doente e dos antecedentes pessoais, com realização de eventuais exames complementares de diagnóstico, bem como uma avaliação da situação imunológica.

## / Referências

1. Mandell, Douglas AB. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2019. 3049–138 .
2. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):367–416.
3. Chang HY, Tsai WC, Lee TF, Sheng WH. *Mycobacterium gordonae* infection in immunocompromised and immunocompetent hosts: A series of seven cases and literature review. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2021;120(1):524–32.
4. Weinberger M, Berg SL, Feuerstein IM, Pizzo PA, Witebsky FG. Disseminated Infection with *Mycobacterium gordonae*: Report of a Case and Critical Review of the Literature. *Clin Infect Dis*. 1992;14(6):1229–39.
5. Henkle E, Winthrop KL. Nontuberculous mycobacteria infections in immunosuppressed hosts. *Clin Chest Med*. 2015;36(1):91–9.
6. Mazumder SA, Hicks A, Norwood J. *Mycobacterium gordonae* pulmonary infection in an immunocompetent adult. Vol. 2, *North American journal of medical sciences*. 2010. 205–7.
7. Douglas JG, Calder MA, Choo-kang YFJ, Leitch AG. *Mycobacterium gordonae*: a new pathogen? *Thorax*. 1986;41:152–3.
8. Pozniak A, Bull T. Recently recognized mycobacteria of clinical significance. *J Infect*. 1999;38(3):157–61.

**EVENTOS NACIONAIS DA  
ESPECIALIDADE >>****/ 18º Encontro Nacional de Atualização em  
Infeciologia (Doenças Infeciosas do Centro  
Hospitalar do Porto)**

Porto, 27 a 29 setembro, no  
Centro de Congressos do Porto Palácio, no  
Porto

**/ 14<sup>as</sup> Jornadas de Atualização em Doenças  
Infeciosas ffl**

Lisboa, 24 a 26 de janeiro de 2024  
Culturgest – Auditório da Caixa Geral de  
Depósitos, Lisboa

**/ XVI Congresso Nacional de Doenças  
Infeciosas e Microbiologia Clínica e  
XIV Congresso Nacional VIH/SIDA**

Coimbra, 2 a 5 de dezembro de 2024 –

**EVENTOS INTERNACIONAIS DA  
ESPECIALIDADE >>****/ 13<sup>th</sup> IAS Conference on HIV  
Science (IAS 2023)**

23-26 julho de 2023  
Brisbane, Austrália

**/ EASL International Liver Congress**

25-28 agosto de 2023  
ExCel London, Reino Unido

**/ IDWeek 2023**

11-15 outubro de 2023  
Boston, MA, EUA

**/ 19<sup>th</sup> European AIDS Conference**

18-21 outubro de 2023  
Varsóvia, Polónia

**/ AASLD, The Liver Meeting**

13-17 novembro de 2023  
Boston, MA, USA

**RPDI Revista Portuguesa  
de Doenças Infecciosas**

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa  
de Doenças Infecciosas  
e Microbiologia Clínica

## Checklist destinada aos Autores

Título do manuscrito:

Nome do primeiro Autor:

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

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

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

(Assinatura do Primeiro Autor)

Data:    /   /



