

## Enterobacteriáceas Produtoras de Beta-Lactamases de Espetro Alargado – panorama atual de um Serviço de Medicina Interna

/73

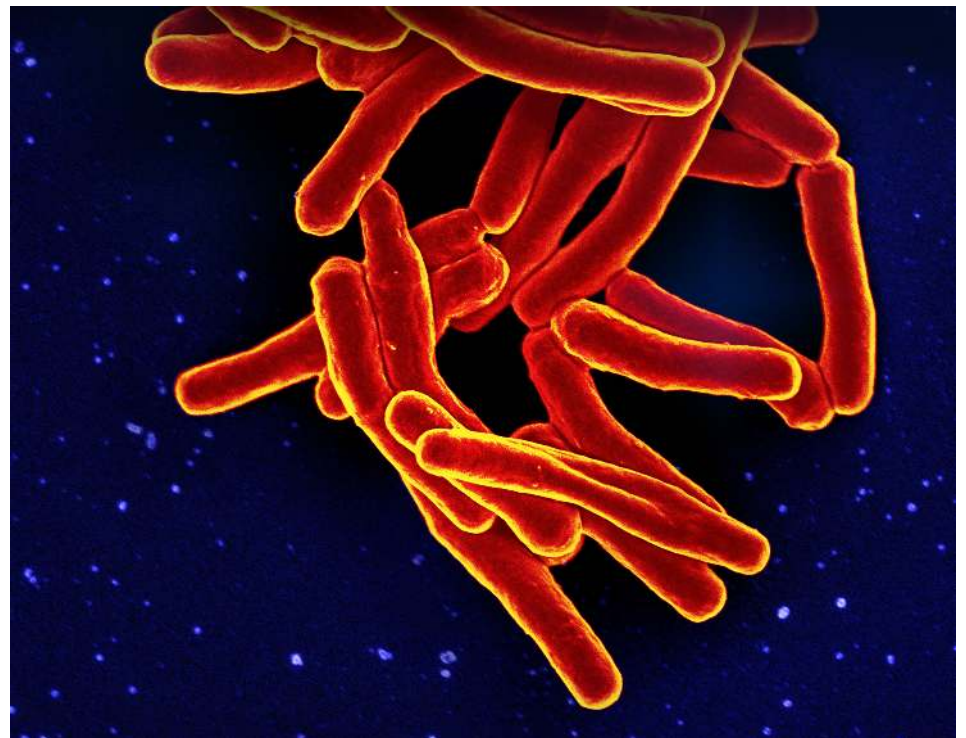
/53 Chronic Chagas Disease with cardiac and gastrointestinal complication. A rare diagnosis in Portugal

/59 O desafio diagnóstico e terapêutico da cystoisosporíase em doente com infeção por vírus da imunodeficiência humana: caso clínico

/63 Tuberculose urinária em adolescente com cardiopatia congénita – Relato de caso

/68 Deteção de mutações do gene *rpoB* fora da região determinante de resistência à rifampicina do *Mycobacterium tuberculosis*

/78 Mordeduras humanas ocupacionais: meras agressões ou acidentes de trabalho com risco biológico?





### Ficha Técnica

#### / Propriedade, Edição e Publicidade

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

#### / Diretor

Prof. Doutor Saraiva da Cunha

#### / Paginação

Glauco Magalhães

#### / Revisão

Dra. Margarida Baldaia

#### / Impressão

Papelmunde

#### / Depósito legal

246017/06

#### / ISSN 0870-1571

/ ISSN 2183-671X (edição digital)

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

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

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

Indexada no Índice das Revistas Médicas Portuguesas.

### Corpos Sociais da SPDIMC

#### / Direção

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

#### / Assembleia-Geral

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

#### / Conselho Fiscal

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

### Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

#### / Diretor

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

#### / Diretor Honorário

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

#### / Editor

Dr. Joaquim Oliveira  
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

#### / Conselho Científico

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

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

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

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

Prof. Doutor Fernando Maltez  
Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

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

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

Dra. Graça Ribeiro  
Assistente Hospitalar Graduado Sénior (aposentado)

#### Prof.ª Dra. Helena Ramos

Centro Hospitalar do Porto; Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

#### Prof.ª Doutora Lurdes Santos

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

#### Dra. Maria José Manata

Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

#### Doutor Nuno Marques

Hospital Garcia de Orta

#### Dra. Patrícia Pacheco

Hospital Fernando da Fonseca

#### Dra. Rosário Serrão

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

#### Prof. Doutor Rui Sarmento e Castro

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

#### Prof.ª Doutora Teresa Marques

Faculdade de Medicina da Universidade Nova de Lisboa;  
Aposentada

### / Comissão de Honra Nacional

Dr. Abílio Morgado (Lisboa)

Dr. Alves Pereira (Porto)

Dr. A. Rocha Marques (Porto)

Dr. António Vieira (Coimbra)

Dr. António Malhado (Lisboa)

Prof. Doutor António Melo-Silvestre (Coimbra)

Prof. Doutor Armando Porto (Coimbra)

Dr. Carlos Araújo (Lisboa)

Prof. Doutor David Morais (Évora)

Dr. Jorge Nóbrega Araújo (Funchal)

Dr. José Neves (Lisboa)

Dr. José Poças (Setúbal)

Prof. Doutor Melo Cristino (Lisboa)

Prof. Doutor Mota Miranda (Porto)

Dr. Nogueira de Lemos (Coimbra)

Dr. Rui Proença (Lisboa)

### / Comissão de Honra Internacional

Prof. Dr. Evelio Perea (Espanha)

Prof. Dr. J. Pedreira Andrade (Espanha)

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

Prof. Dr. José Prieto (Espanha)

Prof. Dr. Juan Gestal Otero (Espanha)

Prof. Dr. Juan González-Lahoz (Espanha)

Prof. Dr. Juan Picazo (Espanha)

Prof. Dr. Luis Enrique Morano Amado (Espanha)

Prof. Dr. Roberto Focaccia (Brasil)

Prof. Dr. Rogério Pedro (Brasil)

Prof. Dr. Sérgio Cimerman (Brasil)

Prof. Dr. Vicent Soriano (Espanha)

## 02-03/RPDI

Maio &gt; Dezembro 2023 / Vol. 18 &gt; N.º 2-3



Fotografia de Capa:  
Microscopia eletrónica de varredura de partículas de *Mycobacterium tuberculosis*. Crédito: NIAID  
Fonte- *Mycobacterium Tuberculosis* Bacteria, the Cause of TB  
(<https://www.flickr.com/photos/niaid/52766723188/>)

## EDITORIAL / EDITORIAL

## 51 Os desafios da Infeciologia

/ Ana Paula Dias Proença / Ana Rita Brás Martins Faísca / Raquel Tavares  
/ Pedro Miguel Tavares Barreto Magalhães Crespo / Joana Catarina Gouveia Batista  
/ Joana Margarida Almeida Alves / Catarina Pais Rodrigues de Oliveira Paulo  
/ André da Silva Marques Pinto / Fábio Cota Medeiros

## CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

## 53 Chronic Chagas Disease with cardiac and gastrointestinal complication. A rare diagnosis in Portugal

/ Salomão Fernandes / Rita Sérvio / Jorge Seixas / Ana Rita Silva  
/ Raquel Tavares / Paulo Rodrigues

## 59 O desafio diagnóstico e terapêutico da cystoisosporíase em doente com infeção por vírus da imunodeficiência humana: caso clínico

/ A.C.R. Gonçalves / G. Cristóvão / V. Almeida / C. Cruz / M. Leal / A. Fernandes / J. Santos  
/ D. Seixas / F. Ramirez / F. Maltez

## 63 Tuberculose urinária em adolescente com cardiopatia congénita – Relato de caso

/ M. R. Stilwell / T. Milheiro Silva / D. Cardoso / G. Neto / M. J. Brito

68 Detecção de mutações do gene *rpoB* fora da região determinante de resistência à rifampicina do *Mycobacterium tuberculosis*

/ Carla Sofia da Costa Correia Amorim / Maria José Padre-Santo Janeiro  
/ Marta Filomena Melo Ferreira Rijo / Tânia Isabel Dias Vermelhudo Batalha  
/ Teresa Leonor Dimas Araújo

## ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

## 73 Enterobacteriáceas Produtoras de Beta-Lactamases de Espectro Alargado – panorama atual de um Serviço de Medicina Interna

/ M. Brochado / J. Luís / B. V. Andrade / M. Jitari / I. A. Ambrosio / M. Sousa / P. Manata  
/ M. M. Ramos / F. B. Rodrigues / M. I. Santos / G. Miranda / I. Cusnir / C. Nancassa  
/ V. Baiherych / L. Siopa / P. Pinto

## 78 Mordeduras humanas ocupacionais: meras agressões ou acidentes de trabalho com risco biológico?

/ G. Botelho Rodrigues / V. Pacheco / M. Beleza / L. Silva / C. Leitão / T. J. Rodrigues  
/ R. Baptista-Silva / A. Afonso / I. Antunes

## 87 Agenda / Notebook

## 88 Checklist

EDITORIAL / EDITORIAL

## Os desafios da Infeciologia

/ Ana Paula Dias Proença

/ Ana Rita Brás Martins Faisca

/ Raquel Tavares

Presidente do Colégio de Doenças Infeciosas da  
Ordem dos Médicos

/ Pedro Miguel Tavares Barreto Magalhães  
Crespo

/ Joana Catarina Gouveia Batista

/ Joana Margarida Almeida Alves

/ Catarina Pais Rodrigues de Oliveira Paulo

/ André da Silva Marques Pinto

/ Fábio Cota Medeiros

A Infeciologia é uma das áreas do conhecimento médico com maior dinâmica evolutiva. Ao longo dos últimos anos, temos assistido a uma mudança da epidemiologia das doenças infecciosas, ao aparecimento de novas doenças e surtos, e à emergência de resistência aos antimicrobianos. Deste modo, a formação em Doenças Infecciosas também deve ser um processo evolutivo com a necessidade da atualização do currículo de especialização.

A Infeciologia sofre uma transformação profunda com a emergência da pandemia resultante da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana. A prevalência de patologias clássicas na prática do Infeciologista foi grandemente substituída por doenças associadas à imunodepressão secundária ao VIH, aspecto que obrigou a uma mudança na diferenciação do conhecimento médico. No entanto, o desenvolvimento de terapêutica anti retroviral altamente eficaz e bem tolerada modificou a evolução clínica da infeção pelo VIH. O sucesso terapêutico e a recuperação imunológica têm vindo a reduzir o impacto da patologia oportunista na pessoa com VIH, sendo que a importância desta infeção na prática do Infeciologista ainda persiste na abordagem dos casos de diagnóstico tardio e no manejo de infeções por vírus multirresistentes. Por outro lado, as infeções pelos vírus das hepatites, nomeadamente Hepatite C, tiveram a sua evolução fortemente modificada com o aparecimento dos antivirais de ação direta, permitindo a cura rápida e tornando possível a erradicação desta patologia.

O desenvolvimento do conhecimento em outras áreas médicas permitiu o controlo terapêutico de diversas patologias que anteriormente apresentavam elevada morbidade e mortalidade. Doenças autoimunes, hemato-oncológicas ou terminais de órgão começaram a ter abordagens que incluem a imunomodulação terapêutica. O aparecimento desta nova população com imunossupressão secundária passou a ser alvo de ação do Infeciologista, quer na avaliação profilática, quer na abordagem diagnóstica ou terapêutica de intercorrências infecciosas frequentemente oportunistas.

A melhoria geral das condições higiénico-sanitárias, económicas e do acesso a cuidados médicos permitiu o aumento da sobrevivência e o envelhecimento da população, aspecto que representa mais um desafio na prática da Infeciologia. A população geriátrica encontra-se suscetível a diversas infeções, não só fruto da imunossenescência, mas também da intervenção com dispositivos médicos. A infeção associada a dispositivos, frequentemente nosocomial, tem sido uma área crescente da prática clínica, representando novos desafios à Infeciologia.

As infeções nosocomiais são um dos grandes focos atuais do médico hospitalar na medida em que comprometem o sucesso da própria Medicina. Além de condicionarem um agravamento da morbidade e da mortalidade, as infeções nosocomiais condicionam um aumento do custo associado ao internamento, fruto da necessidade de prolongamento da duração deste, mas também conseqüente do consumo de recursos de saúde. As infeções

por agentes multirresistentes, as dificuldades na abordagem de tratamento destes e a paucidade de opções terapêuticas disponíveis, a dificuldade na implementação e manutenção de boas práticas de prevenção de transmissão são tópicos que impactam a prática clínica diária da Infeciologia.

A atual Direção do Colégio de Doenças Infeciosas da Ordem dos Médicos, eleita em Setembro de 2023, tem presente a contínua evolução da epidemiologia e da prática das Infeciologia. Por isto, a Direção tornou como ponto de ação fundamental a revisão do currículo de formação do Infeciologista, bem como a defesa da posição insubstituível deste nas diferentes áreas que emergem.

O estágio de Infeciologia, período base da formação do médico interno de Doenças Infeciosas, deverá contemplar obrigatoriamente a abordagem de doentes com patologia básica na Infeciologia, quer em internamento, quer em consulta ou Hospital de Dia. No entanto, no que diz respeito à atividade em prevenção e controlo de infeção, bem como participação em programas de apoio à prescrição antibiótica, sendo esta parte da Infeciologia atual, a sua inclusão no currículo deve ser obrigatória. De modo a evitar heterogeneidade entre locais de formação, e permitindo a sua prática em local diferente daquele de formação, consideramos que o período dedicado a PPCIRA/PAPA deverá ocorrer em estágio obrigatório de três meses, em substituição do mesmo período dedicado ao estágio de Infeciologia.

O doente crítico implica uma diferenciação cada vez maior com especialização própria. Consideramos que o médico interno de Doenças Infeciosas deverá ter conhecimentos basilares na abordagem do doente crítico pelo que é fundamental a continuação do estágio obrigatório em Medicina Intensiva. No entanto, considerando a importância crescente de outras áreas, defendemos que o estágio obrigatório deverá ser reduzido para um período de três meses, garantindo a possibilidade do interno desenvolver conhecimento em outras áreas médicas. Assim, consideramos que o período de formação dedicado formações opcionais seja prolongado até nove meses, com cada estágio entre três a seis meses, e permitindo que o mesmo estágio possa ser realizado em diferentes locais quando existir benefício para a formação.

O médico interno de Doenças Infeciosas deverá ter na sua formação a atividade em Urgência. Até ao quinto ano da formação, o médico interno deverá ter a sua atividade em urgência sempre tutorada por um assistente hospitalar. No primeiro ano, no estágio de Medicina Interna, o médico interno deverá cumprir um período semanal de 12 horas no Serviço de Urgência. No segundo ano, o período de urgência poderá ser cumprido no Serviço de Urgência ou no Serviço de Doenças Infeciosas e, a partir do terceiro ano, o período de urgência deverá ser exclusivamente de Doenças Infeciosas. Isto garantirá a diferenciação necessária à formação do Infeciologista.

Ao longo da formação, a diferenciação passa obrigatoriamente pelo estudo e pelo desenvolvimento de projetos clínicos e de investigação. No entanto, o período dedicado a esta atividade – da qual beneficia o próprio, o Serviço, a Instituição e a Sociedade – deverá ser protegido e cumprido com a mesma obrigatoriedade com que outros períodos de ação. Assim, defendemos que no horário semanal do médico interno de Doenças Infeciosas deve ser obrigatoriamente contemplado um período destinado à atividade científica nunca inferior a 10% da sua atividade semanal (quatro horas).

Iremos manter o nosso compromisso na defesa da formação do Infeciologista e na defesa das Doenças Infeciosas, sempre com abertura para ouvir todos os nossos membros e colegas da especialidade.

*A Direção do Colégio de Doenças Infeciosas da Ordem dos Médicos*

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

# Doença de Chagas crónica com complicações cardíacas e gastrointestinais. Um diagnóstico raro em Portugal

# Chronic Chagas Disease with cardiac and gastrointestinal complication. A rare diagnosis in Portugal

/ Salomão Fernandes<sup>1</sup> / Rita Sérgio<sup>1</sup>

/ Jorge Seixas<sup>2</sup> / Ana Rita Silva<sup>1</sup>

/ Raquel Tavares<sup>1</sup> / Paulo Rodrigues<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Doenças Infeciosas, Hospital Beatriz Ângelo, Loures

<sup>2</sup> Professor Associado, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Lisboa

Correspondência:

Salomão Fernandes

Serviço de Doenças Infeciosas, Hospital Beatriz Ângelo  
Avenida Carlos Teixeira, 3

2674-514 Loures

Email: salomao.campos.fernandes@hbeatrizangelo.pt

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

21/02/2022

Artigo aceite para publicação em

09/01/2024

## / Resumo

A doença de Chagas é causada pelo parasita protozoário *Trypanosoma cruzi*. A maioria dos indivíduos infetados encontra-se assintomática, contudo 20 a 40% desenvolvem sintomas secundários ao atingimento cardíaco e gastrointestinal. Uma doente natural do Brasil iniciou seguimento na consulta de Infeciologia do Hospital Beatriz Ângelo. Apresentava fibrilação auricular, síncope de repetição e disfagia crónica. Após avaliação e estudos complementares chegou-se ao diagnóstico de doença de Chagas crónica com miocardiopatia dilatada com fração de ejeção deprimida, megaesófago e acalásia. A doente colocou um dispositivo de ressincronização cardíaca, realizou miotomia de Heller e fundo plicatura com melhoria sintomática. Não houve indicação para terapêutica antiparasitária. Em Portugal estima-se que a taxa de subdiagnóstico de doença de Chagas possa chegar aos 99%. Este caso pretende não só apresentar a clínica e seguimento de uma doença rara em Portugal, mas também servir de alerta para uma patologia muitas vezes esquecida pelos clínicos.

**Palavras-chave:** Chagas Disease; Chagas Cardiomyopathy; Esophageal Achalasia; Protozoan Infections

## / Abstract

*Chagas disease is an infection caused by the protozoa Trypanosoma cruzi.*

*Most infected patients remain in an asymptomatic stage, but 20 to 40% develop symptoms secondary to heart and gastrointestinal involvement.*

*A female patient, born in Brazil, started follow-up at the Infectious Diseases department at Hospital Beatriz Ângelo. She presented with atrial fibrillation, repeated syncope episodes and chronic dysphagia. After complementary exams the diagnosis of chronic Chagas Disease with dilated cardiomyopathy with depressed ejection fraction, achalasia and megaesophagus was made. A cardiac resynchronization therapy pacemaker was implanted and a Heller myotomy was performed, with symptomatic improvement. She had no indication to start antiparasitic therapy.*

*It is estimated that the rate of underdiagnosed cases of Chagas Diseases in Portugal can be as high as 99%. This clinical case is presented not only to report on a rare disease in Portugal, but also to raise awareness to this sometimes-forgotten diagnosis amongst clinicians.*

**Keywords:** *Chagas Cardiomyopathy; Esophageal Achalasia; Protozoan Infections*

## / Introdução

A doença de Chagas, também conhecida como Tripanosomose Americana, é uma infeção causada pelo parasita protozoário *Trypanosoma cruzi*. A doença é caracterizada por duas fases, aguda e crónica. A fase aguda dura geralmente entre oito e doze semanas e na ausência de tratamento evolui para a cronicidade, mantendo-se a infeção para toda a vida. Os indivíduos infetados encontram-se maioritariamente assintomáticos, contudo 20 a 40% desenvolvem manifestações clínicas secundárias ao atingimento cardíaco e gastrointestinal.<sup>1</sup>

A doença é endémica em extensas áreas da América Latina, estimando-se cerca de 5,7 milhões de pessoas infetadas só nessas regiões.<sup>2</sup> A transmissão nas zonas endémicas ocorre maioritariamente pela inoculação de fezes contaminadas após picada de vetores hematófagos da família Triatominae.<sup>1</sup> Outras formas de transmissão incluem: oral, congénita, transfusional e por transplante de órgãos.<sup>3</sup> Estas últimas três formas de transmissão tornam a doença de Chagas um problema de Saúde Pública também fora das zonas endémicas.<sup>4</sup> Estima-se que em alguns países europeus a transmissão congénita possa ocorrer em até 3 em cada 1000 nascimentos de mães infetadas,<sup>5</sup> com uma seroprevalência no recém nascido de até 4,2%.<sup>6</sup>

Devido ao recente aumento nos movimentos migratórios a epidemiologia da doença de Chagas está a mudar e atualmente o número de indivíduos infetados a viver em países Europeus é cada vez maior.<sup>7,8</sup> Em Portugal a doença de Chagas é pouco conhecida e o número de casos diagnosticados muito pequeno. Estima-se que

possam existir cerca de 800 a 1255 indivíduos infetados, contudo a taxa de subdiagnóstico estimada é superior a 99%.<sup>5,9</sup>

O caso clínico apresentado diz respeito a uma doente com diagnóstico de doença de Chagas acompanhada no Hospital Beatriz Ângelo, já em fase crónica e com complicações cardíacas e gastrointestinais.

## / Caso clínico

Sexo feminino, 53 anos, natural do Brasil. Nasceu em Mozarlândia (estado de Goiás), onde viveu até aos sete anos de idade. Dos 7 aos 42 anos viveu em Conceição do Araguaia (estado do Pará) numa fazenda em zona rural. Emigrou para Portugal em 2006.

Ainda no Brasil, a sua mãe faleceu em 2002 de morte súbita (causa desconhecida). Em 2004 realizou serologia para doença de Chagas que se revelou positiva. Iniciou terapêutica com benznidazole, que suspendeu após duas semanas por toxicidade dermatológica grave. Não terá realizado mais intervenções terapêuticas até emigrar para Portugal em 2006.

Já em Portugal, a doente iniciou acompanhamento em consulta de Cardiologia no Hospital de Santa Marta devido a uma fibrilação auricular e episódios de síncope (que se tornam mais frequentes em 2018). Face ao diagnóstico já conhecido de doença de Chagas foi referenciada para consulta de Infeciologia no Hospital Beatriz Ângelo em 2019.

À avaliação pela infeciologia a doente descrevia sintomas de disfagia e obstipação com vários meses de evolução bem como

episódios de síncope já descritos, sendo também encaminhada para a consulta de Gastroenterologia.

Dos seguimento e estudos realizados nas diversas consultas salientam-se:

Ac-Anti *Trypanossoma cruzi* IgG positivo com título de 1/8 (técnica de *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA)). Pesquisa de Ácido Desoxirribonucléico (DNA) no sangue positiva. Reavaliação aos 6 meses de seguimento mantendo o mesmo título de anticorpos (utilizando a mesma técnica).

Ecocardiograma com miocardiopatia dilatada com fração de ejeção estimada em 22%, a condicionar insuficiência cardíaca. Eletrocardiograma com fibrilação auricular e bloqueio de ramo direito, com episódios de bradicardia (Figura 1) Por apresentar síncope frequentes foi decidida a colocação de dispositivo de resincronização cardíaca no final de 2019.

Endoscopia digestiva alta com mucosa gástrica atrófica e dilatação do lúmen do esôfago. (Figura 2 e 3). Colonoscopia com diverticulose e pólipos. Foram realizadas biópsias do antro e do corpo gástrico e do esôfago, que revelaram sinais de gastrite crônica, contudo sem visualização de parasitas. Não foram realizadas técnicas de *Polymerase chain reaction* (PCR) para pesquisa do parasita nas biópsias. Manometria esofágica com alterações compatíveis com acalásia, a condicionar disfagia a sólidos e líquidos e perda de peso. No final de 2019 realizou miotomia de Heller e fundo plicatura cirúrgicas.

Findo o estudo diagnóstico e as intervenções terapêuticas realizadas verificou-se melhoria clínica, incluindo melhoria da disfagia e da obstipação e resolução dos episódios de síncope. Assumiu-se o diagnóstico de doença de Chagas crônica, com atingimento cardíaco e gastrointestinal. Atendendo à fase da doença e toxicidade grave com a terapêutica prévia, considerou-se

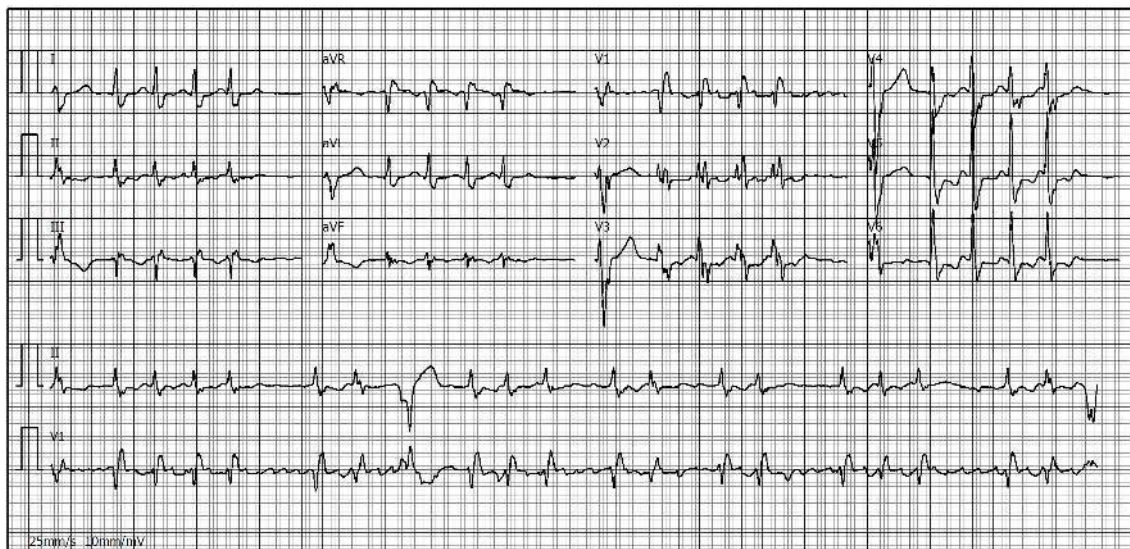


Figura 1 – Eletrocardiograma de 12 derivações evidenciando um bloqueio de ramo direito e fibrilação auricular.

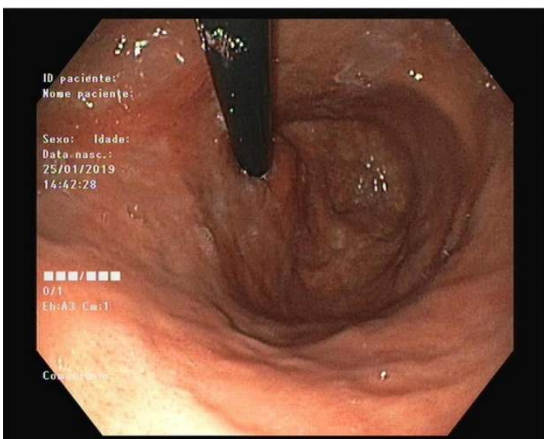


Figura 2 – Mucosa atrófica no fundo gástrico visualizada em Endoscopia Digestiva Alta.

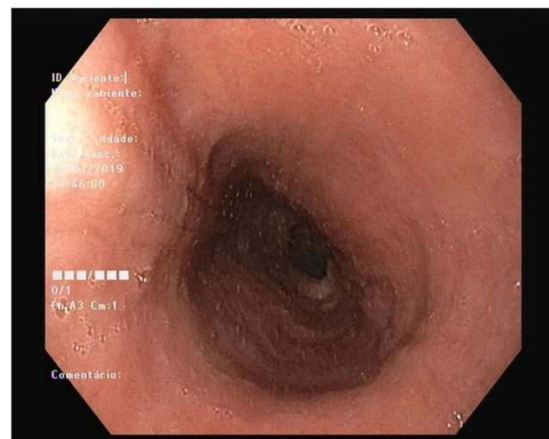


Figura 3 – Dilatação do lúmen do esôfago médio visualizada em Endoscopia Digestiva Alta.

não haver indicação para novo tratamento antiparasitário. Mantém atualmente seguimento em consultas hospitalares de Infeciologia, Cardiologia e Gastreterologia. Para exclusão de transmissão vertical foi ainda realizada serologia aos dois filhos (25 e 30 anos), ambos com resultado negativo.

## / Discussão

O caso clínico ilustra a complexidade e potencial gravidade clínica da doença de Chagas, obrigando não só a uma elevada suspeição diagnóstica, mas também a uma abordagem e discussão multidisciplinares. A doente apresenta sequelas cardíacas e gastrointestinais irreversíveis, que se manifestam em alterações sintomáticas e necessidade de terapêutica e de manutenção de cuidados médicos para resto da vida.

A doença de Chagas é considerada uma Doença Tropical Negligenciada pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Por parte de muitos países e organizações não existe atualmente um empenho no combate a esta patologia. As publicações com dados epidemiológicos encontram-se globalmente desatualizadas e o investimento na terapêutica antiparasitária também se tem revelado escasso e sem produzir grandes resultados. Analisando os estados onde a doente residiu no Brasil, dados do ministério da saúde de 2020 dão conta de uma taxa de incidência por 100 mil habitantes de 0,00 no estado de Goiás e de 1,49 no estado do Pará. Só no estado do Pará foram contabilizados 88,36% dos casos de Doenças de Chagas diagnosticados no país nesse ano.<sup>10</sup> Estima-se uma prevalência que pode chegar até aos 4,2% a nível nacional.<sup>11</sup>

A fase aguda da doença de Chagas caracteriza-se maioritariamente por sintomas não específicos, tais como febre, mialgias e anorexia. Geralmente esses sintomas começam após um período de incubação de uma a oito semanas e duram 8 a 12 semanas. Uma minoria dos indivíduos pode desenvolver uma úlcera no local da inoculação.<sup>1</sup> Face à benignidade dos sintomas, este diagnóstico muitas vezes não é suspeitado. Contudo é nesta fase que o tratamento é mais eficaz. A fase aguda caracteriza-se pela deteção de tripomastigotas na corrente sanguínea e o tratamento com nifurtimox (8 a 10 mg/kg/dia durante 60 a 90 dias) ou com benznidazole (5 mg/kg/dia durante 60 dias) reduz a gravidade e duração dos sintomas e leva à cura parasitológica em 60 a 85% dos casos, evitando assim a progressão para doença crónica.<sup>12,13</sup> Contudo, os efeitos adversos de ambos os regimes terapêuticos são comuns. O benznidazole está associado, maioritariamente, ao aparecimento de dermatite, neuropatia periférica, angioedema e supressão medular.<sup>14</sup> Já o nifurtimox está mais frequentemente associado a intolerância gastrointestinal e toxicidade do sistema nervoso central.<sup>15</sup> Embora os efeitos secundários do nifurtimox resolvam após a sua descontinuação, o benznidazole está associado a melhor tolerância, motivo pelo qual poderá ser o fármaco preferencial na primeira utilização. O caso clínico apresentado é ilustrativo das potenciais consequências dos efeitos secundários das terapêuticas, dado a doente ter tido necessidade de descontinuar o tratamento por

toxidermia grave ao benznidazole. Contudo, nunca chegou a realizar tratamento com nifurtimox.

Nos indivíduos que se encontram em fase de doença crónica a taxa de subdiagnóstico é elevada, pois a maioria encontra-se assintomática.<sup>9</sup> O diagnóstico definitivo da fase crónica da doença de Chagas é baseado em técnicas serológicas que detetam anticorpos circulantes utilizando técnicas convencionais como os testes de ELISA, imunofluorescência indireta (IIF) e hemaglutinação indireta (IHA). A OMS considera que para o diagnóstico definitivo são necessários dois testes positivos que utilizem princípios imunológicos diferentes e se necessário um terceiro teste (*Western blot*, PCR) em caso de discrepância.<sup>16,17</sup> No presente caso clínico só foi realizado um teste serológico à doente (técnica de ELISA). Embora esta abordagem não vá de encontro às recomendações, a decisão de não realizar um segundo teste deveu-se ao facto de a doente apresentar já dois testes serológicos positivos realizados por técnicas diferentes no Brasil, bem como pela positividade da técnica de PCR.

Nos últimos anos, o paradigma terapêutico tem vindo a mudar, tratando-se com antiparasitários cada vez mais indivíduos em fase crónica da doença.<sup>18,19</sup> Nos indivíduos em fase crónica assintomática (também chamada de fase indeterminada), o tratamento preconizado é mesmo que para a fase aguda. Indivíduos tratados nesta fase têm maior probabilidade de negativarem os testes serológicos e de terem avaliações parasitológicas subsequentes negativas.<sup>20,21</sup> Face à evolução temporal da doença, não existem atualmente estudos que avaliam efetivamente o impacto do tratamento nesta fase assintomática da doença no desenvolvimento de patologia cardíaca e gastrointestinal. Contudo, a estratégia terapêutica descrita é adotada por diversas sociedades científicas.<sup>13,22</sup>

Outros estudos adicionais podem ajudar a prever o prognóstico e evolução clínica dos indivíduos com serologia positiva em fase crónica assintomática. É consensual que todos os estes indivíduos devem realizar um eletrocardiograma, ecocardiograma e radiografia torácica. Mais recentemente, a Ressonância Magnética cardíaca surgiu como um potencial método para avaliar a fibrose no miocárdio em indivíduos assintomáticos e assim ajudar a prever o risco de estes virem a desenvolver disritmias no futuro.<sup>23-25</sup> Apesar dos avanços, estudos adicionais são necessários para perceber o impacto da realização desta técnica diagnóstica no tratamento e prognóstico desses indivíduos. Assim, embora os resultados sejam promissores, de momento ainda nenhuma sociedade coloca a Ressonância Magnética Cardíaca como um estudo a realizar por rotina a todos os indivíduos infetados.<sup>13,26,27</sup>

O tratamento de indivíduos com doença crónica sintomáticas é mais complexo. Indivíduos sem doença cardíaca estrutural ou com doença cardíaca estrutural, mas ainda sem sintomas de insuficiência cardíaca, podem beneficiar de tratamento, levando a menor necessidade de hospitalização e a uma redução marginal na mortalidade, necessidade de colocação de pacemaker ou no

desenvolvimento de sintomas de insuficiência cardíaca.<sup>28,29</sup> Em indivíduos com sintomas de insuficiência cardíaca ou doença gastrointestinal a terapêutica antiparasitária não oferece qualquer benefício na progressão da doença, não sendo portanto recomendada. O caso apresentado nesta publicação ilustra precisamente um caso de uma doente diagnosticada na fase crónica sintomática com doença cardíaca e gastrointestinal em fase avançada. Consequentemente, não apresentava outra opção que não o tratamento sintomático.

A OMS estima que em Portugal possam existir cerca de 1255 pessoas infetadas com doença de Chagas, representando uma prevalência de até 1% entre a população migrante. A taxa de transmissão congénita em Portugal será, contudo, inferior a 1 caso por 1000 gravidezes entre esta população.<sup>5,30</sup> Um estudo realizado em Portugal incluiu 433 dadores de sangue rastreados para anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi*, não se detetando nenhum resultado positivo.<sup>31</sup> Apesar de tudo, os números apresentados remontam a estudos realizados entre 2009 e 2011. O aumento da imigração em Portugal, nomeadamente de países da América Latina como o Brasil,<sup>32</sup> aumenta potencialmente o número de indivíduos infetados no nosso País. Em Portugal não existem estudos de prevalência recentes e a Direção Geral da Saúde não divulga qualquer informação sobre a epidemiologia desta doença. A doença não é de Notificação Obrigatória e não há nenhum registo

centralizado dos doentes diagnosticados e acompanhados. Neste sentido, a instituição de recomendações para controlo da doença (nomeadamente o rastreio nas dádivas de sangue de doentes naturais de regiões de transmissão endémica) não apresentam base científica que as suporte. Esforços necessitam de ser desenvolvidos no sentido de perceber a verdadeira prevalência em Portugal, de forma a possibilitar uma perceção do panorama nacional e posteriormente o desenvolvimento de estratégias preventivas, se necessário. A prevenção da doença de Chagas pelo controlo vetorial é o método de prevenção mais eficaz na América Latina. Em zonas não endémicas, como é caso de Portugal, em que a maioria dos indivíduos infetados se encontram assintomáticos,<sup>33</sup> as estratégias poderão passar pelo rastreio ativo de migrantes e viajantes.

O caso clínico apresentado pretende ser uma chamada de atenção para a doença de Chagas, relembrando esta patologia aos clínicos que trabalham diariamente com população migrante e viajantes de zonas endémicas. Ao pensar na doença de Chagas será possível realizar o rastreio sempre que indicado, de modo a otimizar as opções e a janela terapêutica desta patologia. Um teste de rastreio positivo deve ser seguido de confirmação diagnóstica e avaliação do impacto da doença no indivíduo. Face ao aumento do número de migrantes da América Latina, o rastreio da doença de Chagas pode também fazer sentido nessa população em situações de dádiva de sangue ou de órgãos.

## / Referências

- Rassi A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010;375(9723):1388-1402. doi:10.1016/S0140-6736(10)60061-X
- Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015;90(6):33-43. Accessed July 27, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25671846/>
- Pereira KS, Schmidt FL, Barbosa RL, et al. Transmission of chagas disease (American trypanosomiasis) by food. *Adv Food Nutr Res*. 2010;59:63-85. doi:10.1016/S1043-4526(10)59003-X
- Albajar-Viñas P, Jannin J. The hidden Chagas disease burden in Europe. *Euro Surveill*. 2011;16(38). doi:10.2807/ESE.16.38.19975-EN
- Basile L, Jansà JM, Carlier Y, et al. Chagas disease in european countries: The challenge of a surveillance system. *Eurosurveillance*. 2011;16(37):3. doi:10.2807/ESE.16.37.19968-EN/CITE/PLAINTEXT
- Antinori S, Galimberti L, Bianco R, Grande R, Galli M, Corbellino M. Chagas disease in Europe: A review for the internist in the globalized world. *Eur J Intern Med*. 2017;43:6-15. doi:10.1016/J.EJIM.2017.05.001
- Strasen J, Williams T, Ertl G, Zoller T, Stich A, Ritter O. Epidemiology of Chagas disease in Europe: many calculations, little knowledge. *Clin Res Cardiol*. 2014;103(1):1-10. doi:10.1007/S00392-013-0613-Y
- Bern C. Chagas' Disease. Longo DL, ed. *N Engl J Med*. 2015;373(5):456-466. doi:10.1056/NEJMRA1410150
- Cortez J, Ramos E, Valente C, Seixas J, Vieira A. Global Expression of Chagas' Disease - Emerging Opportunities and Impact in Portugal. *Acta Med Port*. 2012;25(5):332-339. doi:10.20344/AMP.295
- Boletim Epidemiológico - Número Especial, abr. 2021 - Doença de Chagas - Ministério da Saúde. Accessed July 27, 2023. [https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim\\_especial\\_chagas\\_14abr21\\_b.pdf/view](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim_especial_chagas_14abr21_b.pdf/view)
- Martins-Melo FR, Ramos AN, Alencar CH, Heukelbach J. Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Acta Trop*. 2014;130(1):167-174. doi:10.1016/J.ACTATROPICA.2013.10.002
- Bern C, Martin DL, Gilman RH. Acute and congenital Chagas disease. *Adv Parasitol*. 2011;75:19-47. doi:10.1016/B978-0-12-385863-4.00002-2
- Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease. Accessed July 27, 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/9789275120439>
- Bern C. Antitrypanosomal therapy for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2527-2534. doi:10.1056/NEJMCT1014204
- Forsyth CJ, Hernandez S, Olmedo W, et al. Safety Profile of Nifurtimox for Treatment of Chagas Disease in the United States. *Clin Infect Dis*. 2016;63(8):1056-1062. doi:10.1093/CID/CIW477
- Sabino EC, Otani MM, Vinelli E, et al. WHO comparative evaluation of serologic assays for Chagas disease. *Transfusion (Paris)*. 2009;49(6):1076-1082. doi:10.1111/J.1537-2995.2009.02107.X
- Control of Chagas disease : second report of the WHO expert committee. Accessed July 27, 2023. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42443>
- Viotti R, Alarcón De Noya B, Araujo-Jorge T, et al. Towards a paradigm shift in the treatment of chronic Chagas disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(2):635-639. doi:10.1128/AAC.01662-13

19. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, et al. Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA*. 2007;298(18):2171-2181. doi:10.1001/JAMA.298.18.2171
20. Morillo CA, Waskin H, Sosa-Estani S, et al. Benznidazole and Posaconazole in Eliminating Parasites in Asymptomatic T. Cruzi Carriers: The STOP-CHAGAS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(8):939-947. doi:10.1016/J.JACC.2016.12.023
21. Estani SS, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel BM, Yampotis C. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;59(4):526-529. doi:10.4269/AJTMH.1998.59.526
22. Dias JCP, Ramos AN, Gontijo ED, et al. 2 nd Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49Suppl 1(Suppl 1):3-60. doi:10.1590/0037-8682-0505-2016
23. Rochitte CE, Nacif MS, De Oliveira Júnior AC, et al. Cardiac magnetic resonance in Chagas' disease. *Artif Organs*. 2007;31(4):259-267. doi:10.1111/J.1525-1594.2007.00373.X
24. Pinheiro MVT, Moll-Bernardes RJ, Camargo GC, et al. Associations between Cardiac Magnetic Resonance T1 Mapping Parameters and Ventricular Arrhythmia in Patients with Chagas Disease. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(2):745-751. doi:10.4269/AJTMH.20-0122
25. Duran-Crane A, Rojas CA, Cooper LT, Medina HM. Cardiac magnetic resonance imaging in Chagas' disease: a parallel with electrophysiologic studies. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36(11):2209-2219. doi:10.1007/S10554-020-01925-2
26. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, et al. Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA*. 2007;298(18):2171-2181. doi:10.1001/JAMA.298.18.2171
27. de Andrade JP, Neto JAM, de Paola AAV, et al. I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(6):434-442. doi:10.1590/S0066-782X2011000600002
28. Rassi A, Marin-Neto JA, Rassi A. Chronic Chagas cardiomyopathy: a review of the main pathogenic mechanisms and the efficacy of aetiological treatment following the BENznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT) trial. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2017;112(3):224-235. doi:10.1590/0074-02760160334
29. CA M, JA MN, A A, et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373(14):e124-e125. doi:10.1056/NEJM0A1507574
30. Control and prevention of chagas disease in Europe: report of a WHO informal consultation ( jointly organized by WHO headquarters and the WHO Regional Office for Europe) , Geneva, Switzerland 17-18 December 2009. Accessed July 27, 2023. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/95586>
31. Isabel da Silva Henriques D, Manuel Condeço Ribeiro J. Estudo epidemiológico da Doença de Chagas em doadores de sangue. Published online 2009. Accessed July 27, 2023. <https://ria.ua.pt/handle/10773/870>
32. Oliveira CR. Indicadores de Integração de Imigrantes: Relatório Estatístico Anual 2021. *Observatório das Migrações*. Published online 2021:386. Accessed July 27, 2023. <https://www.om.acm.gov.pt/documents/58428/383402/Relatório+Estatístico+Anual+2021.pdf/e4dd5643-f282-4cc8-8be1-92aa499bb92f>
33. Patrícia J, Vasconcelos F. Chagas Disease, a literature review: growing concerns over an old neglected disease. Published online June 15, 2015. Accessed July 27, 2023. <https://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/78964>

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

# O desafio diagnóstico e terapêutico da cistosisporíase em doente com infeção por vírus da imunodeficiência humana: caso clínico

# The diagnostic and treatment challenge of cistosisporiasis in patients with human immunodeficiency virus infection: a case report

/ A.C.R. Gonçalves<sup>1</sup> / G. Cristóvão<sup>1</sup>  
/ V. Almeida<sup>1</sup> / C. Cruz<sup>1</sup> / M. Leal<sup>1</sup>  
/ A. Fernandes<sup>2</sup> / J. Santos<sup>3</sup> / D. Seixas<sup>1</sup>  
/ F. Ramirez<sup>1</sup> / F. Maltez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar Lisboa Central

<sup>2</sup> Serviço de Medicina Interna do Hospital Beatriz Ângelo

<sup>3</sup> Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar Lisboa Central

Correspondência:

Ana Catarina Rodrigues Gonçalves  
Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Curry Cabral, ULS São José  
Rua da Beneficência 8, 1069-166, Lisboa  
Email: acatarina.rg@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

03/05/2023

Artigo aceite para publicação em

05/01/2024

## / Resumo

*Cystoisospora belli* é um protozoário com potencial para causar doença. Caso clínico de mulher de 18 anos, natural da Guiné-Bissau, com infeção por VIH-1 com linfócitos TCD4+ >200 células/uL, admitida por diarreia crónica aquosa, dor abdominal, anorexia e perda ponderal não quantificada. Apesar de exame parasitológico das fezes negativo, foi identificada *Cystoisospora belli* em biópsia duodenal e volumosas massas dos ovários que condicionavam suboclusão intestinal. É tratada com trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX) oral durante sete dias e submetida a laparotomia, com peça operatória a confirmar teratoma quístico. Regressa dois meses depois por persistência do quadro. É novamente isolada *Cystoisospora belli*. Assumida falência terapêutica, inicia TMP/SMX durante quatro semanas, com resolução completa. O tratamento da cistosisporíase em doentes infectados por VIH-1 é um desafio, não existindo consenso na dose ou duração recomendadas. A deteção histológica terá um papel preponderante quando a suspeição clínica é elevada mas os exames parasitológicos das fezes são negativos.

**Palavras-chave:** Diarreia crónica, VIH, *Cystoisospora belli*

## / Abstract

*Cystoisosporiasis is a human intestinal disease whose etiology is the parasite Cystoisospora belli with infection frequent in immunocompromised subjects, principally HIV-infected and AIDS patients.*

*An 18-year-old female, born in Guinea-Bissau, presented to the Emergency Room with abdominal pain, chronic diarrhea, and weight loss. She had an HIV infection with TCD4+ > 200cells/uL. Voluminous ovarian masses seen on computerized tomography scan conditioned intestinal subocclusion. Although parasitological stools were negative, duodenal biopsies detected infection by Cystoisospora belli. She was treated with trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMX) for seven days, and a laparotomy was performed with confirmation of a cystic teratoma. She returned two months later due to the persistence of the previous symptoms with the recurring detection of Cystoisospora belli. Assuming therapy failure, TMP/SMX was started for 30 days with complete resolution. Treatment of Cystoisosporiasis in HIV patients is challenging; there are no clear recommendations for dosage or duration of treatment. Histological detection of infection can favor the diagnosis when clinical suspicion is high but parasitological stools exams are negative.*

**Keywords:** Diarrhea, HIV, Cystoisospora belli

## / Introdução

Cystoisosporíase é uma doença intestinal causada pelo parasita *Cystoisospora belli*, frequentemente encontrada em doentes com fatores de imunossupressão, nomeadamente infeção por vírus da imunodeficiência humana. A cystoisosporíase é uma doença definidora da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Apesar da ampla distribuição geográfica, as infeções são mais comuns em áreas tropicais e subtropicais. Analiticamente, a eosinofilia pode estar presente e é característica (contrariamente a outras infeções por protozoários). A cystoisosporíase não tratada pode levar a diarreia crónica e perda de peso. O tratamento antimicrobiano adequado, seguido de profilaxia secundária para certos doentes, é a base da gestão do doente.

## / Caso clínico

Mulher de 18 anos, natural da Guiné-Bissau, a residir em Portugal há uma semana. Antecedentes de infeção por VIH-1 diagnosticada dois anos antes, transmissão sexual, com estadiamento imunoviroológico basal desconhecido. Medicada com efavirenz/lamivudina/tenofovir disoproxil fumarato com cumprimento irregular.

É admitida no Serviço de Urgência por quadro com dois meses de evolução de diarreia aquosa (três a quatro dejeções por dia, sem sangue e sem muco), anorexia não seletiva, perda ponderal não quantificada e desconforto abdominal persistente.

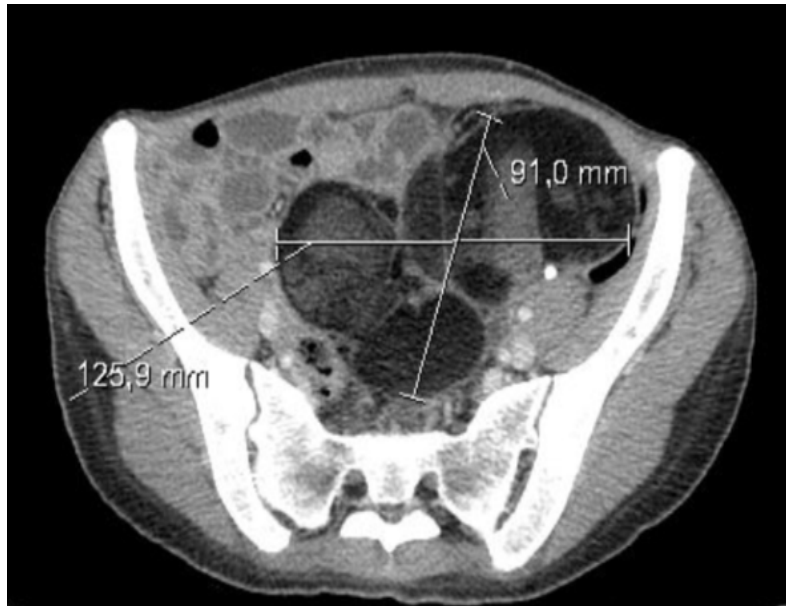
Ao exame objetivo encontrava-se apirética, normotensa e normocárdica, emagrecida (IMC 15), desidratada, sem adenopatias palpáveis, com candidose oral exuberante e com o abdómen globoso, pouco depressível, com desconforto na palpação dos quadrantes inferiores e massa pélvica palpável, sem organomegalias.

Analiticamente destacava-se a presença de eosinofilia (14%), lesão renal aguda (Ureia 52 mg/dL, Creatinina 1,28 mg/dL, TFG 61 mL/min./1.73) e citólise hepática (AST 93 U/L, ALT 109 U/L, GGT 36 U/L).

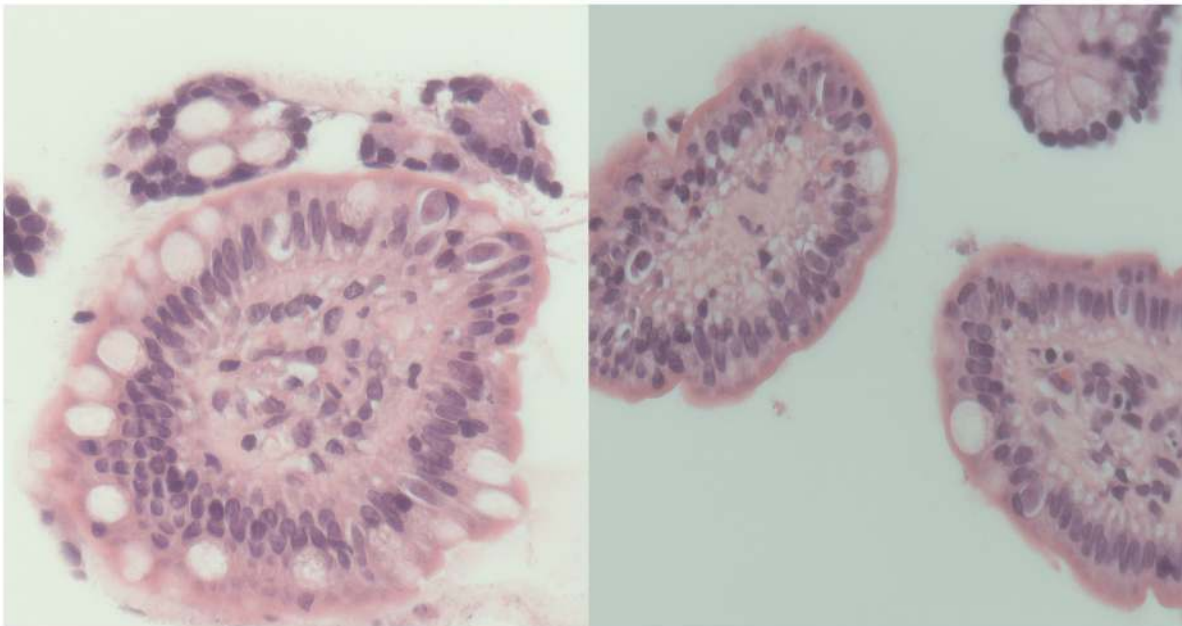
Estadiamento imunoviroológico com linfócitos T CD4+ (TCD4+) 349,59 células/uL (7.84%); carga vírica de VIH-1 (CV) 119.000 cópias/mL. Tomografia computadorizada abdominal e pélvica com evidência de volumosas massas pélvicas em topografia anexial, uma à esquerda com 108x90x125mm de maiores eixos LxAPxT e outra à direita com 62x65x44mm, com componente de gordura, multiseptadas, com nódulos densos não captantes bilateralmente e algumas calcificações grosseiras, aspetos compatíveis com teratomas ováricos que condicionavam obstrução cólica, e que contribuíam para o quadro clínico de episódios de subocclusão (**Figura 1**).

É internada para estudo no Serviço de Doenças Infecciosas. Apesar de pesquisas de parasitas nas fezes persistentemente negativas, realiza estudo endoscópico com isolamento histológico de *Cystoisospora belli* em biópsia duodenal (**Figura 2**).

Tratando-se de uma doente infetada por VIH, iniciou trimetropim-sulfametoxazol com aumento da dose diária (três vezes por dia)



**Figura 1** - Massas pélvicas a condicionar desvio do útero, reto e ansas de delgado



**Figura 2** - Corte da mucosa do intestino delgado com merozoítos de *Cystoisospora belli* dentro de enterócitos (hematoxilina e eosina, 400x)

durante sete dias, com melhoria do quadro, mas sem total resolução.

Admitindo-se eventual causa mecânica pela suboclusão causada pelos teratomas, foi submetida a laparotomia, com peça operatória a confirmar teratoma quístico maturo trigerminar do ovário.

Do estudo realizado em internamento, foi ainda identificada serologia positiva para fasciola hepática (título 1/640), tratada com nitazoxamida 500mg duas vezes por dia, durante três dias, com melhoria analítica da citólise hepática.

Manteve um débito urinário adequado e verificou-se normalização da função renal com o reforço hídrico instituído e com a

progressiva melhoria da diarreia, assumindo-se componente pré-renal preponderante.

Adicionalmente, evidência de lesão intraepitelial de alto grau do colo uterino, com colposcopia a demonstrar metaplasia do lábio posterior com sequelas glandulares, sob acompanhamento em consulta externa de Ginecologia. Teve alta melhorada.

Regressa ao Serviço de Urgência dois meses depois por reaparecimento do quadro de diarreia aquosa (quatro a cinco dejeções por dia, sem sangue e sem muco) e desconforto abdominal.

Nessa altura apresentava de novo eosinofilia (11%), TCD4+ de 700 células/uL e CV indetetável. Excluídas complicações operatórias, foi repetido o estudo, com nova identificação de *Cystoisospora belli* quer em exame parasitológico das fezes, quer em nova biópsia duodenal. Assumiu-se falência terapêutica inicial, pelo que se reintroduziu o trimetoprim-sulfametoxazol com aumento, quer da dose diária habitual, quer da duração de tratamento (3 vezes por dia durante quatro semanas).

Nas reavaliações posteriores verificou-se completa resolução do quadro clínico e laboratorial.

## / Discussão

O tratamento da infecção por *Cystoisospora belli* em doentes com infecção por VIH é um desafio, não existindo na literatura consenso acerca da dose ou duração recomendada, sobretudo em doentes

com TCD4+ > 200células/uL. Os autores apresentam um caso em que o aumento isolado da dose não foi suficiente para o tratamento da infeção; sendo necessário aumentar também a duração do tratamento.

Relativamente ao diagnóstico, este é geralmente feito pela deteção de oocistos nas fezes. No entanto, os oocistos são excretados de forma intermitente e podem ser escassos, o que pode dificultar o diagnóstico pela identificação direta nas fezes. Em caso de elevada suspeição clínica, a deteção histológica da *Cystoisospora belli* terá um papel fundamental.

## Confidencialidade dos dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

## Consentimento do doente

Obtido.

## Conflitos de interesse

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

## Fontes de financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## / Referências

1. Ohno, M., Inatomi, O., Imai, T., Takahashi, K., Bamba, S., Konishi, K., Sasaki, M., Kushima, R., & Andoh, A. (2021). Chronic cystoisosporiasis in an immunocompetent adult. *Medicine*, 100(10), e24890
2. Velásquez, J. N., Etchart, C. B., Astudillo, O. G., Chertcoff, A. V., Pantano, M. L., & Carnevale, S. (2022). *Cystoisospora belli*, liver disease and

hypothesis on the life cycle. *Parasitology Research*, 127(1), 403–411

3. Tsutsui, T., Kakizaki, Y., & Miyashita, Y. (2020). *Cystoisospora belli* associated persistent diarrhea in an AIDS patient. *Journal of Infection and Chemotherapy*.

4. Chrysanthus, C. S. (2021). The clinicopathological correlates of *Cystoisosporiasis* in immunocompetent, immunocompromised and

HIV-infected/AIDS patients, but neglected in SARS-COV-2/COVID-19 patients? *International Journal of Clinical Microbiology and Biochemical Technology*, 4(1), 001–004.

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

# Tuberculose urinária em adolescente com cardiopatia congénita – Relato de caso

# Urogenital tuberculosis in a teenager with congenital heart disease – Case Report

/ M.R. Stilwell<sup>1</sup> / T. Milheiro Silva<sup>1</sup>  
/ D. Cardoso<sup>2</sup> / G. Neto<sup>3</sup> / M.J. Brito<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Paediatric Infectious Diseases Unit. Hospital Dona Estefânia. Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central. Portugal

<sup>2</sup> Paediatric Surgery Unit, Hospital Dona Estefânia. Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central. Portugal

<sup>3</sup> Paediatric Nephrology Unit. Hospital Dona Estefânia. Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central. Portugal

<sup>4</sup> Paediatric Infectious diseases Unit. Hospital Dona Estefânia. Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central. Portugal

Correspondência:

Maria do Rosário Stilwell.

Rua Jacinta Marto 8A, 1169-045 Lisboa –

Portugal

Tel.: +351213120660

Email: maria.stilwell@chlc.min-saude.pt

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

10/02/2023

Artigo aceite para publicação em

15/06/2023

## / Resumo

Uma adolescente, migrante, de origem africana, com cardiopatia congénita complexa residente em Portugal há dois anos, apresentou-se com episódios recorrentes de hematúria macroscópica e piúria estéril com um mês de evolução. Foi diagnosticada tuberculose urinária com envolvimento extenso do parênquima renal e urotélio, condicionando necrose papilar, dilatação calicial com preenchimento caseoso, estenose ureteral e fibrose vesical. A tuberculose urinária é uma doença insidiosa e rara na idade pediátrica. De forma a diminuir a sua potencial morbidade, a tuberculose urinária deve ser considerada e excluída em doentes com sintomas urinários recorrentes, como a hematúria ou a piúria estéril, naturais de países com alta incidência para a doença.

**Palavras-chave:** Tuberculose urinária. Piúria estéril. Migrante

## / Abstract

*An african migrant teenage girl with complex congenital heart disease, living in Portugal for two years, presents with intermittent haematuria and sterile pyuria with one month of evolution. She was diagnosed with urinary tuberculosis with extensive renal and urothelium involvement, conditioning a papillary necrosis, challyx dilation with caseum filling, urethral stricture and bladder fibrosis. Urinary tuberculosis it is an insidious disease and a rare diagnosis in children. To reduce potential associated morbidity, urinary tuberculosis should be considered and excluded in patients with recurrent urinary symptoms, like haematuria and sterile pyuria, from countries with a high incidence.*

## / Introduction

Tuberculosis (TB) is primarily a pulmonary disease, but it can affect almost every organ. Extrapulmonary (EP) TB is more frequent in women, children (0-14 years), migrants and immunosuppressed patients<sup>(1)</sup>. Urogenital TB (UGTB) is the third most common form of EPTB in adults but is comparatively uncommon in children, owing to the long latency period (1-50 years).<sup>(2)</sup>

We report a case of UGTB in a migrant teenager. This case alerts for the UGTB non-specific symptoms and chronic and cryptic protean clinical manifestations, that can easily be overlooked, owing to a lack of clinician awareness.

## / Case report

Orphan teenage girl migrant from African country under an inter-governmental medical cooperation protocol for cardiomegaly investigation. She was diagnosed with moderate heart failure secondary to complex structural heart disease - superior-inferior abnormal atria and ventricular arrangement, discordant auriculo-ventricular connection, major interventricular communication, pulmonary obstruction - pulmonary hypertension and ventricular and supraventricular extrasystoles. The cardiopathy was deemed not surgically correctable. She started atenolol and kept follow-up appointments every three months. She remained stable, with intolerance to intense efforts.

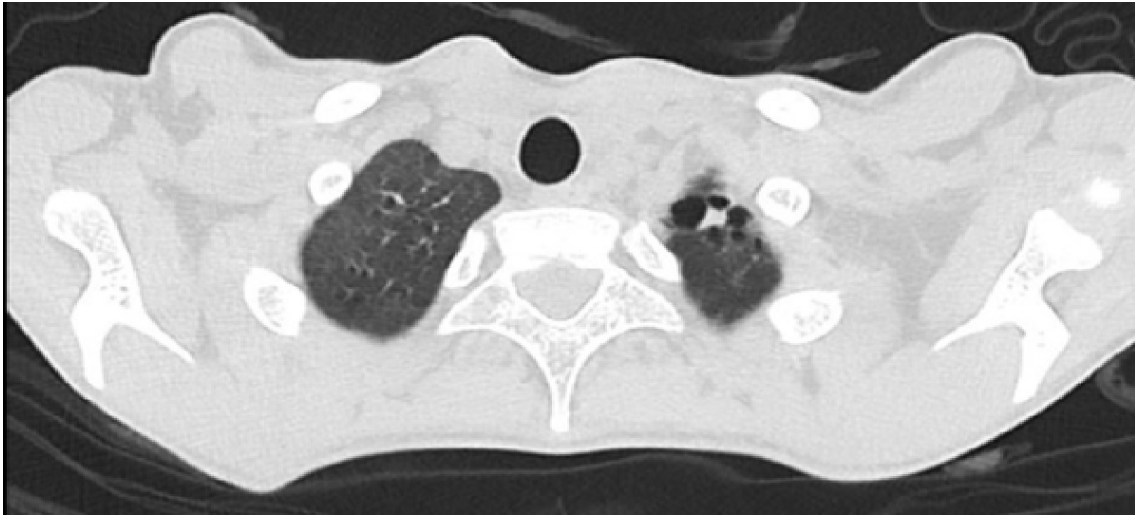
About two years after arrival, during a regular cardiology appointment, she complained of progressive asthenia, back pain, mild dyspnoea that worsened at school; and one-year evolution amenorrhoea. At the physical exam, she weighed 31,2 kg (BMI 12,49 kg/m<sup>2</sup>) - a weight loss of 1 kg in 4 months. The remaining exam was identical to priors, including peripheral oxygen saturation 86-90%, hyperdynamic precordium, holosystolic murmur intensity IV/VI and a palpable liver. She was admitted to the cardiology ward for investigation. Electrocardiogram,

transthoracic cardiac ultrasound and Holter monitoring excluded cardiac decompensation.

On the third day of admission to the cardiology department, an episode of gross haematuria was observed. Blood tests shown haemoglobin 12,8 g/dL, leucocytes 5050/μL and platelets 333000/μL with CRP 35.4 mg/L (URL 5.0 mg/L) and sedimentation rate 48 mm/h (URL 16 mm/H), creatinine 0.59 mg/dL, normal urea and ionogram. Urinalysis shown leukocyturia 2074 cells/μL (URL 25/μL) and haematuria 368 cells/μL (URL 22/μL), proteinuria 82.8 mg/dL, creatinuria 58.0 mg/dL. Seric uric acid, proteins, adenosine deaminase and liver transaminases were normal. HIV infection and schistosome disease were excluded. Three weeks prior, she had been observed at the emergency department for haematuria, dysuria and pollakiuria, without fever or other urinary symptoms. At the time, urinalysis shown proteinuria 100 mg/dL, leukocyturia 5130/μL and haematuria 184/μL without nitrates. A cystitis was assumed, and oral amoxicillin/clavulanic acid treatment started. Haematuria resolved after four days. The urine culture was negative after five days of incubation.

Considering the epidemiologic context *Ziel-Nielson's*-stained urine smear was requested and showed acid-fast bacilli (AFB), identified as *Mycobacterium tuberculosis* complex by TAAN. IGRA and cutaneous sensibility tests were positive. Later, the *Mycobacterium tuberculosis* strain was shown to be sensitive to all first line antibiatics.

Renal and bladder ultrasound described right kidney (RK) parenchyma with decreased thickness and poor differentiation, stenotic calyces with heterogeneous solid content filling and diffusely thickened bladder wall with a voiding volume of 312 mL. Abdominopelvic CT (Figure 2) showed asymmetric kidney dimension - RK 11,5 cm, left kidney (LK) 10,0cm with RK subacute/chronic nephropathy, stenotic calyx, papillary necrosis, and medial calyx dense filling and micronodular thickening of the urothelium and bladder. MAG3 renogram demonstrated asymmetric relative renal function (LK/RK: 63%/37% - normal range 50+/-5%), multiple cortical scars and pyelocaliceal dilatation.



**Figure 1** – Chest CT showing left lung vertex micronodular and fibrobulous lesions.



**Figure 2** – Abdominal CT showing semi-solid content of the middle caliceal groups of the right kidney.

Gynaecologic observation revealed previous mutilation. Ultrasound and pelvic CT were not suggestive of tuberculous gynaecologic involvement.

Baciliferous pulmonary TB was also diagnosed, with AFB detection in sputum. Thoracic - CT showed fibrobulous lesions of the left lung vertex (Figure 1).

She was started on isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamide (Z) and ethambutol (E) and pyridoxine supplementation with a progressive resolution of haematuria and urine and sputum smears becoming AFB negative after 14 days of therapy. Non-surgical management was decided, attending to cardiac comorbidity, and the preserved LK function. During the hospital stay, she remained

apyretic, normotensive, with persistent non-nephrotic proteinuria. Renal ultrasound showed a dwindling of the calyx filling.

The cohabitant aunt also had pulmonary TB.

During the following year, she gained 10 kg and recovered regular menses. Creatinine raised to 0.66 mg/dL. No secondary effects were documented. She completed 11 months of antibiatic treatment (2 months HRZE followed by 9 months HR). At treatment terminus, urinalysis showed no proteinuria, haematuria or leukocyturia; on ultrasound was described residual RK calyx dilation and normal urothelium and bladder wall. She transited to adult follow-up when aged 18, without further infectious, nephrological or cardiac complications.

## / Discussion

UGTB clinical presentation ranges from asymptomatic, through common urinary tract symptoms, obstructive uropathy or renal failure. Constitutional symptoms are commonly absent.<sup>(2)</sup> Urinalysis usually shows pyuria and microscopic or macroscopic haematuria with sterile cultures.<sup>(2)</sup>

The UGTB investigation should be considered in patients with urinary tract symptoms, and consistent urinalysis, refractory to antibiotic treatment, especially in those from high TB incidence environments or with epidemiological link<sup>(2,3)</sup>. Diagnosis is established by demonstration of AFB in the urine or tissue biopsy, mycobacteriology culture and molecular methods. Imaging and indirect methods supportive evidence of TB is also useful, once direct pathogen identification is infrequent.<sup>(2,3)</sup>

UGTB is an insidious disease, with symptoms only in advanced stages which leads to diagnostic delay and increases the risk of organ destruction at diagnoses time<sup>(2)</sup>. It has been associated with non-functioning unilateral kidney in 26.9% of cases and renal failure in 7.4%. Patients from developing countries are more likely to have a delayed diagnosis, renal failure, unilateral non-functioning kidney, contracted bladder and the need for ablative surgery.<sup>(4)</sup>

UGTB has many forms, with different clinical features, treatments and prognoses.<sup>(2)</sup> In uncomplicated drug-sensitive UGTB six to nine months of standard treatment regimens are recommended but might be prolonged to 12 months if there is extensive renal parenchyma involvement.<sup>(2,3,5)</sup>

Nephrectomy is necessary for a significant number of late-diagnosed and complicated cases<sup>(4,6)</sup>. It is indicated for extensive kidney involvement, severe upper UTI or kidney lithiasis, hypertension or renal cell carcinoma.<sup>(7)</sup>

We reported a case of an African teenage girl with a complex structural cardiac disease, migrator from a sub-Saharan Africa to a European country for medical assistance, that is diagnosed with urinary TB. The presenting clinical features included haematuria,

micturition and lumbar pain. The caseous lesions mainly affected the RK, ureter and bladder. On the MAG3 renogram, she had RK hypofunction, multiple cortical scars and pyelocaliceal dilatation. Initially, she had non-nephrotic proteinuria, which normalized after 11 months of anti-TBs. Even though creatine levels remained in the normal range, the glomerular filtration rate (GFR) was initially increased (160mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), reflecting the extensive RK lesion and the consequent hyperfiltration of the remaining renal mass. GFR normalized to 97mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, after five months of therapy. An improvement of the nutrition status was also obvious during treatment, with a significant weight gain and remitting secondary amenorrhea.

In our case, major cardiac comorbidities hindered surgical intervention, however conservative treatment with anti-TB had a positive response, supporting the idea that we still do not have sufficient information and objective parameters to predict the progression of UGTB and judicious patient selection must precede invasive procedures.<sup>(6)</sup>

Adolescence associates with increased susceptibility to TB.<sup>(6)</sup> EPTB and particularly UGTB in adolescents is probably an underestimated problem.<sup>(9)</sup> Attending to its concerning complications, progression to organ failure in late stages and the difficulties of early diagnosis, case reporting is crucial to raise attention to this problem.

Ködmön et al. in Eurosurveillance 2016 report, had already pointed-out migration as a major contributor to TB burden in Europe (especially to EPTB in young women) and suggested targeted prevention and control efforts and implementation of active case finding approaches to diagnose cases early, provide adequate treatment and support and reduce the burden of TB among migrants.<sup>(10)</sup>

Malnutrition in children is a global public health problem with wide implications. Latent TB with a coexistent low BMI is characterized by diminished protective cytokine responses and heightened regulatory cytokine responses, providing a potential biological mechanism for the increased risk of developing active TB<sup>(11)</sup>, and possibly favouring the risk of bacillaemia and EPTB<sup>(4)</sup>. Social and medical antecedents made our patient particularly prone to malnutrition, TB infection and progression. The complexity of basal cardiomyopathy might also have worked as an important distraction factor further delaying the diagnosis.

## / Conclusion

We would like to outline the importance of considering urinary TB patients with risk factors for TB with persistent urine tract symptoms, haematuria, and pyuria that do not respond to conventional antibiotic therapy for suspected UTI or that is associated with sterile conventional urine microbiological cultures. Our centre treasured this case as an important learning opportunity, not only as an example of a frequently missed

diagnosis but also as an indicator of the fragility of the TB surveillance protocols in tertiary hospitals where centralising medical care is a challenge.

We hope it can also alert others who assist migrant children to the delicateness of this issue.

## / References

1. Sandgren A, Hollo V, van der Werf MJ. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011. *Eurosurveillance*. 2013 Mar 21;18(12).
2. Muneer A, Macrae B, Krishnamoorthy S, Zumla A. Urogenital tuberculosis – epidemiology, pathogenesis and clinical features. *Nat Rev Urol*. 2019 Oct 23;16(10).
3. Jha SK, Rathish B. Genitourinary Tuberculosis. Vol. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
4. Figueiredo AA, Lucon AM, Junior RF, Srougi M. Epidemiology of urogenital tuberculosis worldwide. *International Journal of Urology*. 2008 Sep;15(9).
5. Wejse C. Medical treatment for urogenital tuberculosis (UGTB). *GMS Infect Dis*. 2018;6.
6. Mert A, Guzelburc V, Guven S. Urinary tuberculosis: still a challenge. *World J Urol*. 2020 Nov 21;38(11).
7. Çek M, Lenk S, Naber KG, Bishop MC, Johansen TEB, Botto H, et al. European Association of Urology (EAU) Guidelines for the Management of Genitourinary Tuberculosis. *Eur Urol*. 2005 Sep;48(3):353–62.
8. Cruz AT, Hwang KM, Birnbaum GD, Starke JR. Adolescents With Tuberculosis. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013 Sep;32(9):937–41.
9. Shekar P A, Patel H, Dumra A, Reddy D, Shivakumar KS, Satish Kumar P. Presentation, management and outcomes of pediatric urogenital tuberculosis: 20 years' experience from a tertiary center. *J Pediatr Urol*. 2021 Aug;17(4).
10. Ködmön C, Zucs P, van der Werf MJ. Migration-related tuberculosis: epidemiology and characteristics of tuberculosis cases originating outside the European Union and European Economic Area, 2007 to 2013. *Eurosurveillance*. 2016 Mar 24;21(12).
11. Anuradha R, Munisankar S, Bhootra Y, Kumar NP, Dolla C, Kumaran P, et al. Coexistent Malnutrition Is Associated with Perturbations in Systemic and Antigen-Specific Cytokine Responses in Latent Tuberculosis Infection. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2016 Apr;23(4):339–45.

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

## Deteção de mutações do gene *rpoB* fora da região determinante de resistência à rifampicina do *Mycobacterium tuberculosis*

## Detection of *rpoB* Gene Mutations Outside the Rifampicin Resistance-Determining Region of *Mycobacterium tuberculosis*

/ Carla Sofia da Costa Correia Amorim  
/ Maria José Padre-Santo Janeiro  
/ Marta Filomena Melo Ferreira Rijo  
/ Tânia Isabel Dias Vermelhudo Batalha  
/ Teresa Leonor Dimas Araújo

Clinical Pathology Laboratory. Hospital de Dona Estefânia. Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central. Rua Jacinta Marto, 1169-045 Lisboa, Portugal

Correspondência:

Carla Sofia da Costa Correia Amorim  
Laboratório de Patologia Clínica. Hospital de Dona Estefânia.  
Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central.  
Rua Jacinta Marto, 1169-045 Lisboa, Portugal.  
Tel.: 917034131  
E-mail: carlaamorim80@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em  
02/10/2023

Artigo aceite para publicação em  
15/01/2024

### / Resumo

O diagnóstico da tuberculose pulmonar deve ser alcançado o mais precocemente possível devido ao risco de contágio, mas embora os exames e as técnicas usadas na abordagem diagnóstica tenham vindo a sofrer grandes avanços nomeadamente na área laboratorial, continuam ainda a haver muitos desafios que nos vão sendo colocados quotidianamente, sobretudo no que respeita às estirpes do complexo *Mycobacterium tuberculosis* com resistências aos fármacos antibacilares. Os testes moleculares são rápidos e muito importantes no diagnóstico e início do tratamento da tuberculose, contudo, os exames fenotípicos são indispensáveis. O isolamento cultural permite confirmar a viabilidade dos bacilos presentes na amostra e a realização posterior do teste de sensibilidade aos antibióticos (TSA) fenotípico, o qual, apesar de ser um teste lento e requerer infraestrutura especializada e pessoal altamente qualificado, no caso clínico que apresentamos permitiu identificar uma discordância de resultado em relação ao do teste molecular, confirmada posteriormente por sequenciação genómica, no que respeita à resistência da rifampicina.

Através do TSA também foi possível detetar que se estava perante uma estirpe multirresistente e alertar para a necessidade de realização do antibiograma de segunda linha e sequenciação genómica.

**Palavras-chave:** TSA fenotípico, *Mycobacterium tuberculosis*, genótipo Beijing

## / Abstract

*Pulmonary tuberculosis should be diagnosed as early as possible due to the risk of contagion. Although the tests and techniques used in the diagnostic approach have undergone great advances, namely in the laboratory, there are still many challenges being faced on a daily basis, especially regarding strains of the Mycobacterium tuberculosis complex that are resistant to antituberculosis drugs. Molecular tests are rapid and very important in the diagnosis and start of treatment of tuberculosis, but phenotypic tests are still mandatory. Culture isolation allows confirmation of the viability of the bacilli present in the sample and identification for subsequent phenotypic Drug-Susceptibility Testing, which, despite being a slow test, requires specialized infrastructure and highly qualified personnel. In the clinical case presented here, a discordance was identified between the molecular test and the phenotypic Drug-Susceptibility Testing, regarding rifampicin resistance, confirmed by genomic sequencing. Drug-Susceptibility Testing allowed the detection of a multidrug-resistant strain, alerting to the need to perform a second-line antibiogram and detection of the mutations involved through genomic sequencing.*

**Keywords:** Phenotypic Drug Resistance; Mycobacterium tuberculosis; Beijing genotype

## / Introduction

Tuberculosis (TB) is a disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* (MTC), which in most cases develops in the lung, and its transmission is mainly through the air. About a quarter of the world's population has a TB infection [1]. Individuals infected with the bacteria may take some time to develop signs and symptoms of the disease and to transmit it (active infection). When TB passes into its active state, the most common symptoms include prolonged cough (accompanied or not by secretions), chest pain, weakness or fatigue, weight loss, fever and night sweats. Often, these symptoms will be mild for many months, thus leading to delays in seeking care and increasing the risk of spreading the infection to others, which may lead to uncontrolled transmission of the disease among the population [2].

According to World Health Organization (WHO), in 2021 the highest number of new cases were in the WHO regions of South-East Asia (45%), Africa (23%) and the Western Pacific (18%), with smaller proportions in the Eastern Mediterranean (8.1%), the Americas (2.9%) and Europe (2.2%). However, only eight countries accounted for more than two thirds of the global total: India (28%), Indonesia (9.2%), China (7.4%), Philippines (7.0%), Pakistan (5.8%), Nigeria (4.4%), Bangladesh (3.6%) and the Democratic Republic of the Congo (2.9%) [3].

TB is a communicable disease that is a major cause of morbidity and one of the leading causes of death worldwide [3]. Despite, over

95% of cases and deaths occurring in developing countries, in European Union (EU) countries TB remains a public health issue even though, most are considered low-incidence countries (with a notification rate below 10 per 100,000). In the EU, TB predominantly affects populations such as migrants, prisoners and individuals co-infected with HIV [3,4].

In Portugal, there has been a sustained reduction in the notification of new TB cases since 2000. However, in order to control the disease and accelerate the annual reduction of new cases, it is important to reduce the time of active TB diagnosis, ensure the interruption of transmission chains in the community and identify susceptible individuals so that preventive actions can be taken [5].

In the context of TB surveillance and monitoring in Lisbon and Tagus Valley region (2016/2020), it was found that immigration is the main social determinant related to TB with 47.3% of new TB cases in the region being associated with the immigrant population [5]. In Lisbon city, where the Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central (CHULC) is located, the notification rate was 30.4% with a total of 771 cases in this period, corresponding to the highest value in the whole country [5].

According to European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), in its 2022 TB Surveillance and Monitoring in Europe report, in the EU, from all TB cases in which Drug-Susceptibility Testing (DST) was performed, 3.8% were found to be to Multidrug-

Resistant Tuberculosis (MDR-TB), i.e. *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC) with resistance to rifampicin (RIF) and isoniazid (INH), the two most important first-line therapeutic drugs against TB. Of these, in cases in which sensitivity to fluoroquinolones (FQ) was tested, 27.6% were classified as pre-extensively resistant (Pre-XDR) tuberculosis, i.e. a strain of MDR-TB that is also resistant to any FQ [6,7].

The Beijing family strains have a high prevalence among MDR-TB cases and are associated with rapid dissemination, higher virulence, transmissibility and mutation characteristics. The prevalence of the Beijing strain is 44.7% in Asia, 27.9% in Europe, 12.5% in Africa and 8.9% in the Americas [5,8].

DNA sequencing of MDR-TB strains, has been carried out to detect codons associated with resistance to anti-TB drugs, mainly to RIF and INH. Studies have shown that 95% of the isolates with resistance to RIF present a mutation in the rifampicin resistance-determining region (RDRR) - mutational "hotspots" - of the *rpoB* gene, a region of 81 base pairs (bp) that codes for the RNA polymerase B subunit, and the most frequent mutations affect codon 531 with substitution of the amino acid (aa) serine (Ser) by leucine (Leu), but also in codons 516 and 526. Of the INH-resistant strains, 30-70% have mutations in the *katG* and *inhA* genes. The *inhA* gene and its regulator encodes the *inhA* protein involved in fatty acid synthesis while *katG* gene encodes an enzyme involved in mycolic acid synthesis, catalase peroxidase. The most common mutation in this gene is the substitution (Ser315Thr), and its highest prevalence has been observed in regions with high TB incidence, often where Beijing strains predominate [9,10]. However, the percentages of mutations associated with these genes vary according to geographical areas, with consequent implications for the implementation of molecular methods for the detection of MDR-TB and for TB diagnosis in general.

### / Clinical Case / Methods

Male, 25 years, born in Nepal, living in Portugal since November 2019, unemployed. In May 2021, he was referred to the emergency department of Centro Hospitalar do Oeste with a prolonged fever for 20 days, cough and hemoptysis. A CT scan showed condensation in the upper left lobe with cavitation and a positive sputum smear for acid-fast bacilli (AFB). From the smear-positive result, it was possible to make the presumptive diagnosis of tuberculosis and start antibiotic therapy with INH, RIF, pyrazinamide (PZA) and ethambutol (EMB). The patient was transferred to CHULC where a sputum sample was cultured for mycobacteria after decontamination procedure, digestion and concentration of sample by N-Acetyl L-cysteine-NaOH method, Mycoprep BBL® MycoPrep™ [11,12].

The molecular detection of multidrug resistance (MDMR) was performed with the GenoType MTBDRplus VER 2.0 (Hain

Lifescience GmbH, Germany), which is a molecular genetics test for identification of MTBC and its resistance to RIF and/or INH from the study of the most significant mutations in the *rpoB*, *katG* and *inhA* genes [13]. The mutations studied in this test are located between strands 505 and 533 of the *rpoB* gene, in codon 315 of the *katG* gene and in positions -15, -16 and -8 of the aa of the *inhA* gene, from decontaminated clinical samples based on DNA-STRIP technology [13]. A mutation conferring a probable resistance to INH was found in the *katG* gene but no mutation was detected on the *rpoB* gene.

The sample was also inoculated in two culture media, a solid Lowenstein-Jensen medium (BBL Lowenstein-Jensen Medium) [14] and a liquid medium, Middlebrook 7H9 in a BBL™ MGIT™ tube (Mycobacteria Growth Indicator Tube) which was incubated in the automated Bactec™ MGIT™ 960 system (Becton Dickinson, MD) [15].

After growth in liquid medium, susceptibility testing was performed in the BACTEC™ MGIT™ 960 system (Becton Dickinson Microbiology Systems®) for the following antibiotics: streptomycin (STR) (1.0mg/L), isoniazid (0.10mg/L), rifampicin (1.0mg/L), ethambutol (5.0 mg/L) and pyrazinamide (100.0mg/L) [16,17]. The strain showed resistance to all antibiotics tested in their respective concentrations, all first-line drugs in the treatment of TB.

Given the discordant results between susceptibility testing and MDMR, a new culture-based GenoType MTBDRplus VER 2.0 (Hain Lifescience GmbH, Germany) test was performed, confirming the initial result of INH resistance. Since we were in the presence of a MDR-TB strain, the culture was sent to the National Institute of Health Dr. Ricardo Jorge (INSA), National Mycobacterium Reference Laboratory to perform the second-line susceptibility testing and a genomic sequencing.

### / Results / Discussion

The latest TB surveillance and monitoring report in Portugal (2020) of the Direção Geral de Saúde (DGS) states that therapeutic success in TB treatment is fundamental to avoid relapses and the development of resistant forms, associated with greater morbidity and mortality. As such, treatment must be standardized, effective and include drugs with bactericidal action and the lowest possible toxicity. Therefore, INH and RIF are the most important drugs in treatment [5].

The GenoType MTBDRplus VER 2.0 Molecular Detection test (Hain Lifescience GmbH, Germany) carried out allowed the isolated strain to be identified as an MTBC and didn't reveal mutations in the RDRR of the *rpoB* gene, nor the *inhA* promoter region, a single mutation was found in the *KatG* coding region. Thus, the result of the MDMR test indicates that the strain under study, in the areas of bacterial DNA tested, is probably sensitive to RIF and resistant to INH [13].

In parallel, phenotypic susceptibility testing was performed on BACTEC™ MGIT™ 960 (Becton Dickinson Microbiology Systems®) showed the strain to be resistant to all drugs tested [16,17].

The MTBC strain was sent to the National Respiratory Infections Reference Laboratory - Micobacterium (INSA, Porto) to perform the second-line antibiotic susceptibility testing. We also sent the MTBC strain to National Reference Laboratory for Mycobacteria (INSA Lisboa), for genomic sequencing to obtain the identification (lineage prediction) and detection of possible mutations [18].

The determination of susceptibility to second-line antibiotics for MTC revealed that the strain was resistant to levofloxacin (1.0mg/L), moxifloxacin (0.25mg/L) and sensitive to moxifloxacin (1.0mg/L), linezolid (1.0mg/L), clofazimine (1.0mg/L), amikacin (1.0mg/L), ethionamide (5.0mg/L) and cycloserine (40mg/L). A second-line MDMR test was also performed, which detected mutation in the *gyrA* gene, but not in the *gyrB* gene, conferring resistance to fluoroquinolones. No mutation was detected for aminoglycoside resistance in the *rrs* gene nor in the *eis* gene. Accordingly, the patient was treated with second-line antibiotics: linezolid 600mg; cycloserine 500mg; bedaquiline 200mg; clofazimine 100mg; moxifloxacin 400mg.

The sequencing result was obtained using the TBProfiler database, which allows analysis of complete *M. tuberculosis* genome sequencing data [19] and demonstrated that it was a strain of MTBC from the 2.2.1.2 East-Asian (Beijing) strain of the Spoligotype Rd Family: Beijing RD142; RD105; RD207; RD181; RD142. It's genotypic profile of drug resistance mutations is consistent with an MDR strain where the following mutations were found: rifampicin (*rpoB* p Phe424Leu and *rpoB* p Leu430Pro); isoniazid (*katG* p Ser315Thr); ethambutol (*embB* p Met306Val); pyrazinamide (*pncA* p Asp49Ala); streptomycin (*rpsL* p Lys43Arg); fluoroquinolones (*gyrA* p Asp94Gly) and ethionamide (*ethA* c 1047del), the latter being a silent mutation with no expressed resistance.

Rapid and reliable detection of RIF and INH resistance is critical for initial empiric treatment of resistant and multidrug-resistant tuberculosis. However not all resistant strains can be detected and not all mutations translate to a resistant phenotype so a susceptibility test from cultured sample is still a fundamental step in the study of *M. tuberculosis*.

Genetic sequencing of MTBC detected mutations that may confer resistance to RIF (*rpoB* p Phe424Leu and *rpoB* p Leu430Pro), in line with the phenotypic susceptibility test resistance profile. It is relevant to point out that no mutations were found between codon 505 and 533 of the *rpoB* gene analysed on the original genotyping test used [8,20].

This MTC strain was identified as belonging to Beijing family and had two RIF resistance mutations observed in the *rpoB* gene, in codons 424 and 430, i.e. in locations outside the mutational "hotspots" used by the molecular detection test performed.

## / Conclusion

Phenotypic susceptibility testing, despite of being a slow test requiring specialised infrastructure and highly qualified personnel, continues to be the standard reference for most anti-TB drugs. In this case, it was also decisive for the correct diagnosis of the patient, because it allowed the laboratory to classify the strain as a MDR-TB and institute appropriate therapy.

Based on MDMR, whose results are faster than phenotypic susceptibility testing, it was possible to identify the strain as MTBC and to identify a mutation in the *katG* gene, which indicated a probable resistance to INH. As regards the *rpoB* gene, no mutations were evident in the regions of the genes studied, which indicated that the strain was probably susceptible to RIF.

Genomic sequencing of the isolated MTBC strain was important to corroborate the first-line susceptibility test result, the second-line susceptibility test (levofloxacin resistance at the concentration tested), the second-line MDMR, and it allowed the reclassification of the strain as pre-extensively drug resistant (pre-XDR) i.e. a MDR strain that also is resistant to any FQ [6]. The complementarity of the phenotypic and genotypic approach is important to obtain a diagnosis of high sensitivity and specificity in the detection of drug resistance, an accurate MDR/XDR classification of MBTC and in obtaining relevant data for resistance surveillance.

Culture based Phenotypic susceptibility testing is essential to confirm the susceptibility of new cases of TB, as it was demonstrated in this clinical case, as without it, resistance to rifampicin would not have been detected. This type of mutations, are very rare and it was the first time that one was detected in our laboratory as mutations outsider the hotspot they do not normally translate into resistance and they are not detected in routine testing.

The increase in resistance to first-line drugs, especially resistance to INH and RIF, is related to immigration from high prevalence areas, delay in diagnosis and therapeutic failure. With regard to immigration, although the majority of TB cases continue to occur in the native population, according to the most recent data from the DGS, the proportion of TB cases in immigrants continues to increase. This clinical case is in line with the DGS data [5] and the publications of recent years that refer that the Beijing family strains seem to have a greater relationship with anti-TB resistance, a significant relationship with INH and RIF resistance and an increasing worldwide distribution [8].

## Acknowledgements

We would like to thank Dr. Hermínia Choon (Head of the Mycobacteria Laboratory at CHULC, Lisbon, Portugal) and Dr. Helena Peres (Laboratory of Microbiology and Mycobacteria at CHULC, Lisbon, Portugal) for reviewing the article.

We also thank Dr. Rita Macedo (Head of the National Reference Laboratory for Mycobacteria, Department of Infectious Diseases, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal) for the sequencing, and Dr. Anabela Silva (Responsible for the Respiratory Infections Reference Laboratory - Mycobacteria, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Porto, Portugal) for the Determination of Susceptibility to

antibiotics for *M. tuberculosis*: 2nd Line Antibiogram of the strain under study, whose results were primordial for the completion of the article.

## / References

1. WHO. Health Topics. Tuberculosis. Overview. Available at: [https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab_1)
2. WHO. Health Topics. Tuberculosis. Symptoms. Available at: [https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab\\_2](https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab_2)
3. WHO. Global Tuberculosis Report. 2022. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>
4. WHO Europe, ECDC. Tuberculosis Surveillance and Monitoring in Europe. 2022. Available at: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Tuberculosis-surveillance-monitoring-europe-2022\\_0.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Tuberculosis-surveillance-monitoring-europe-2022_0.pdf)
5. Direção-Geral da Saúde, Portugal. Relatório de Vigilância e Monitorização da Tuberculose em Portugal. 2021. Available at: [https://www.sppneumologia.pt/uploads/subcanais2 Conteudos\\_ficheiros/relat%C3%A3%C2%B3rio-tuberculose\\_dgs2021.pdf](https://www.sppneumologia.pt/uploads/subcanais2 Conteudos_ficheiros/relat%C3%A3%C2%B3rio-tuberculose_dgs2021.pdf)
6. WHO. WHO Operational Handbook on Tuberculosis: Module 3: Diagnosis - Rapid diagnostics for tuberculosis detection. 2021 update. Available at: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1354706/retrieve>
7. Gupta A, Sinha P, Nema V, Gupta P, Chakraborty P, Kulkarni S, et al. Detection of Beijing strains of MDR *M. tuberculosis* and their association with drug resistance mutations in *katA*, *rpoB* and *embB* genes. *BMC Infectious Diseases*. 2020; 20:752. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05479-5>
8. Keikha M. There is significant relationship between Beijing genotype family strains and resistance to the first-line anti-tuberculosis drugs in the Iranian population. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2020; 21: 100161. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2020.100161>
9. Zenteno-Cuevas R, Cuevas-Córdoba B, Parissi-Crivelli A. *rpoB*, *katG* and *inhA* mutations in multi-drug resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from southeast Mexico. 2019; 37(5): 307-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.09.002>
10. Poudel A, Nakajima C, Fukushima Y, Suzuki H, Pandey B, Maharjan B, et al. Molecular Characterization of Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Isolated in Nepal. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56 (6): 2831-6. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.06418-11>
11. Chapter 4 - Diagnosis of Tuberculosis Disease. Available at: <https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/chapter4.pdf>
12. Procedures - BBL® MycoPrep™: Specimen Digestion/Decontamination Kit. Available at: <https://legacy.bd.com/ds/technicalCenter/clsi/clsi-MYCOPREP.pdf>
13. Genotype MTBDRplus VER 2.0 instruction for use. Hain Lifescience GmbH. 2005. Available at: [https://www.hain-lifescience.de/downloadcenter/MTBDRplusV2\\_0615\\_304A-06-02%20\(5\).pdf](https://www.hain-lifescience.de/downloadcenter/MTBDRplusV2_0615_304A-06-02%20(5).pdf)
14. BBL® Lowenstein-Jensen Medium. Becton, Dickinson and Company. Available at: <https://www.bd.com/resource.aspx?IDX=22837>
15. BACTEC™ MGIT™ 960 System. Becton, Dickinson and Company. Available at: <https://legacy.bd.com/ds/technicalCenter/clsi/clsi-mgt960-7ml.pdf>
16. BBL® MGIT AST SIRE System. Becton, Dickinson and Company. Available at: <https://www.bd.com/resource.aspx?IDX=21366>
17. BACTEC™ MGIT™ 960 PZA Kit. Becton, Dickinson and Company. Available at: <https://www.bd.com/resource.aspx?IDX=18343>
- [18] Direção-Geral da Saúde, Portugal. Manual de Tuberculose e Micobactérias não tuberculosas. Recomendações. 2020. Available at: <https://www.sip-spp.pt/media/rsr5013/manual-tuberculose-e-micobacterias-nao-tuberculosas.pdf>
- [19] TB Profiler; <https://tldr.lshmt.ac.uk>
- [20] Shea J, Halse T, Kohlerschmidt D, Lapierre P, Modestil H, Kearns C, et al. Low-Level Rifampin Resistance and *rpoB* Mutations in *Mycobacterium tuberculosis*: an Analysis of Whole-Genome Sequencing and Drug Susceptibility Test Data in New York. *J Clin Microbiol*. 2021; 59 (4): e01885-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.01885-20>
- [21] Schön T, Miotto P, Köser C, Viveiros M, Böttger E, Cambau E. *Mycobacterium tuberculosis* drug-resistance testing: challenges, recent developments and perspectives. *Clin Microbiol Infect*. 2017; 23 (3): 154-60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.20>

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

# Enterobacteriáceas Produtoras de Beta-Lactamases de Espetro Alargado – panorama atual de um Serviço de Medicina Interna

# *Extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae - Current Overview in an Internal Medicine Service*

/ M. Brochado<sup>1</sup> / J. Luís<sup>1</sup> / B. V. Andrade<sup>1</sup>  
/ M. Jitari<sup>1</sup> / I. A. Ambrioso<sup>1</sup> / M. Sousa<sup>1</sup>  
/ P. Manata / M. M. Ramos / F. B. Rodrigues  
/ M. I. Santos / G. Miranda / I. Cusnir  
/ C. Nancassa / V. Baiherych / L. Siopa<sup>1</sup>  
/ P. Pinto<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Medicina Interna, Hospital Distrital de Santarém, Santarém, Portugal

<sup>2</sup> Serviço de Patologia Clínica, Hospital Distrital de Santarém, Santarém, Portugal

Correspondência:

Marisa Brochado - marisabrochado@hotmail.com  
Serviço de Medicina Interna, Hospital Distrital de Santarém, EPE  
Avenida Bernardo Santareno, 3737B, 2005-177, Santarém, Portugal,  
Tel.: +351 918681150

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em  
03/05/2023

Artigo aceite para publicação em  
09/01/2024

## / Resumo

**Introdução:** Os organismos multirresistentes, como *Enterobacterales* produtores de Beta-Lactamases de Espetro Alargado (ESBL), têm emergido, o que representa um importante problema de Saúde Pública. O objetivo deste estudo é a caracterização dos doentes em que foram isolados microorganismos ESBL, identificação de agentes bacterianos isolados bem como a sua proveniência, identificação do produto biológico e antibioterapia utilizada, inferindo-se as consequências no tempo médio de internamento e mortalidade.

**Métodos:** Estudo retrospectivo, de 1 de Janeiro a 31 de Dezembro de 2022, onde se incluíram os isolamentos de bactérias produtoras de ESBL verificados no Serviço de Medicina Interna de um Hospital Distrital.

**Resultados:** Foram incluídos 340 isolamentos de estirpes produtoras de ESBL. O isolamento das bactérias produtoras de ESBL ocorreu em doentes que na sua maioria eram do género feminino, com idade avançada. *Klebsiella pneumoniae* foi o agente mais frequentemente isolado (87,3%). O isolamento ocorreu na sua maioria em exame microbiológico de urina (70,7%). A duração média de internamento foi de 14,5 dias e antibioterapia mais utilizada foram os carbapenemos (82,6%). A taxa de mortalidade foi de 23,8%.

**Conclusão:** A análise destes dados alerta para a importância da identificação célere das estirpes produtoras de ESBL de forma a instituir precocemente antibioterapia e adotar precauções básicas de controlo de infeção, uma vez que se verificam consequências nefastas no que se refere ao tempo de internamento e mortalidade.

**Palavras-chave:** *Enterobacterales* produtores de Beta-Lactamases de espectro alargado (ESBL); Microorganismos; Saúde Pública

## / Abstract

**Introduction:** Multi-resistant organisms, such as Extended-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacterales* (ESBL), have emerged, which represents an important Public Health problem. The objective of this study is to characterize the patients in whom ESBL microorganisms were isolated, identify the isolated bacterial agents as well as their origin, identify the biological product and antibiotic therapy used, inferring the consequences on the average length of stay and mortality.

**Methods:** Retrospective study, from January 1st to December 31st, 2022, which included isolations of ESBL-producing bacteria verified in the Internal Medicine Service of a District Hospital.

**Results:** 340 isolates of ESBL-producing strains were included. The isolation of ESBL-producing bacteria occurred in patients who were mostly female and of advanced age. *Klebsiella pneumoniae* was the most frequently isolated agent (87,3%). Isolation mostly occurred through microbiological urine testing (70,7%). The average length of stay was 14,5 days and the most used antibiotics were carbapenems (82,6%). The mortality rate was 23,8%.

**Conclusion:** The analysis of these data highlights the importance of quickly identifying ESBL-producing strains in order to institute antibiotic therapy early and adopt basic infection control precautions, as there are harmful consequences in terms of length of stay and mortality.

**Keywords:** Extended-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacterales* (ESBL); Microorganisms; Public health

## / Introdução

O uso abusivo dos antibióticos tem sido citado como o maior responsável pela disseminação de bactérias multirresistentes na Europa e no resto do mundo, sendo considerado atualmente um problema de saúde pública<sup>1,2</sup>.

Neste âmbito, a emergência e persistência de organismos multirresistentes, como *Enterobacterales* produtores ESBL é uma realidade atual geradora de preocupação acrescida na comunidade médica<sup>1,2</sup>.

Esta problemática assume particular relevância nos Serviços de Medicina Interna, sendo potencialmente causadora de maior morbimortalidade, internamentos mais prolongados e custos acrescidos pela frequente necessidade de adaptação e revisão de terapêutica antibiótica em populações de doentes maioritariamente idosos, portadores de pluripatologia e com historial de múltiplos internamentos hospitalares assim como de terapêutica antibiótica prévia<sup>2</sup>.

Os objetivos do presente artigo são estabelecer o perfil clínico da população de doentes internados no Serviço de Medicina Interna nos quais foram isoladas *Enterobacterales* produtores de ESBL assim como caracterizar o seu internamento.

## / Material e métodos

Estudo retrospectivo da população de doentes internados no Serviço de Medicina Interna de um Hospital Distrital, de 1 de Janeiro a 31 de Dezembro de 2022, nos quais foram isoladas, em culturas de produtos biológicos, *Enterobacterales* produtores de ESBL.

Os isolamentos foram selecionados a partir da base de dados de registo de casos do laboratório de Microbiologia do Hospital.

Foram analisadas as seguintes variáveis: género e idade dos doentes, diagnóstico principal do internamento, história progressiva de infeção e antibioterapia nos três meses anteriores; agentes bacterianos isolados assim como a sua proveniência (comunidade ou nosocomial); identificação do produto biológico onde foram feitos os isolamentos; antibioterapia utilizada; tempo médio de internamento e mortalidade.

A identificação microbiana foi realizada através do sistema teste VITEK®2. As restantes variáveis foram retiradas através da consulta do registo clínico eletrónico, utilizando a aplicação SClínico®.

## / Resultados

No período do estudo registaram-se no Serviço de Medicina Interna, 6351 episódios de internamento, correspondentes a 4833 doentes com média etária de 77,8 anos, sendo a demora média de internamento de 7,8 dias.

Foram isolados *Enterobacteriales* produtores de ESBL em produtos biológicos de 340 doentes (7% do total de doentes internados), sendo 181 (53,2%) doentes do género feminino e 159 (46,8%) do género masculino. A média etária dos doentes foi de 79,5 anos. Os diagnósticos principais de internamento apresentam-se na tabela I.

Em 119 doentes (35%) o agente infeccioso isolado no exames microbiológicos teve origem na comunidade.

Na tabela II encontram-se representadas as distribuições percentuais das várias espécies de *Enterobacteriales* isoladas e na tabela III a distribuição percentual em função do produto biológico onde foi feito o respetivo isolamento.

A maioria dos doentes, 196 (57,6%), tinha sido submetida a antibioterapia nos 3 meses anteriores ao internamento ou encontrava-se sob antibioterapia no momento da colheita do produto biológico. Em 171 doentes (50,3%) houve necessidade de alterar o regime antibiótico após conhecimento do isolamento de *Enterobacteriales* produtor de ESBL.

Os antibióticos mais utilizados no tratamento das infeções foram os carbapenemos, 82,6%, seguido de piperacilina e tazobactan, 9,1%, gentamicina, 6,8%, trimetropim-sulfametoxazol, 0,9% e cefuroxima, 0,6%. (Figura 1)

A demora média do internamento apurada, neste grupo de doentes, foi de 14,5 dias.

A taxa de mortalidade diretamente relacionada com infeção a *Enterobacteriales* produtor de ESBL foi de 23,8%.

**TABELA I – DIAGNÓSTICOS PRINCIPAIS DOS DOENTES INTERNADOS NO SERVIÇO DE MEDICINA INTERNA EM QUE SE ISOLARAM PRODUTOS BIOLÓGICOS COM *ENTEROBACTERIALES* PRODUTORES DE ESBL**

Diagnóstico principal	Número absoluto	%
Infeção do Trato Urinário	72	21,2
Pneumonia	59	17,4
Traqueobronquite aguda	31	9,2
Insuficiência Cardíaca	27	7,9
Insuficiência renal	25	7,4
Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica	13	3,8
Embolia pulmonar	11	3,2
Septicémia e/ou infeções disseminadas	10	2,9
Anemia e perturbações de órgãos	8	2,3
Os restantes diagnósticos menos prevalentes	84	24,7

**TABELA II – ENTEROBACTERIALES PRODUTORES DE ESBL ISOLADAS E TIPOS DE PRODUTOS BIOLÓGICOS**

<i>Enterobacteriales</i> produtoras de ESBL	Nº absoluto (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	297 (87,3%)
<i>Escherichia coli</i>	40 (11,7%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2 (0,6%)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (0,3%)

TABELA III – *ENTEROBACTERALES* PRODUTORES ESBL ISOLADAS E TIPOS DE PRODUTOS BIOLÓGICOS

	<i>Klebsiella p.</i>	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
Urocultura, n (%)	150 (62,5)	26 (7,6)	1 (0,3)	1 (0,3)
Expetoração, n (%)	93 (27,4)	4 (1,2)	-	-
Hemocultura, n (%)	34 (10)	10 (2,9)	-	-
Exsudado ferida, n (%)	8 (2,4)	-	-	-
Aspirado Traqueal, n (%)	7 (2,05)	-	-	-
Ponta Cateter, n (%)	3 (0,9)	-	1 (0,3)	-
Líquido Pleural, n (%)	2 (0,6)	-	-	-

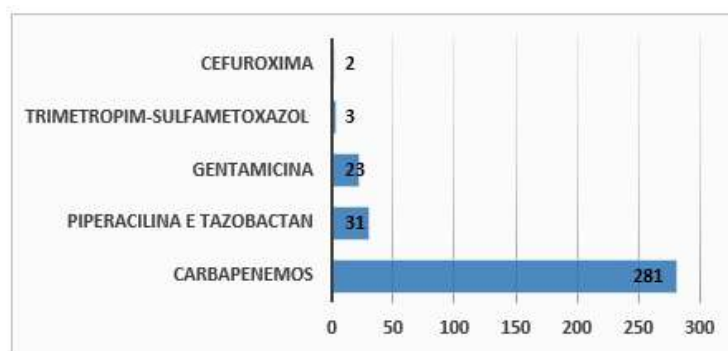


Figura I – Antibióticos utilizados no tratamento das infecções por bactérias produtoras de ESBL

## / Discussão

O mecanismo de resistência bacteriana em *Enterobacterales* produtores de ESBL tem sido relatado frequentemente em infecções em ambiente hospitalar e na comunidade<sup>3</sup>, emergindo como um problema de qualidade e segurança a nível hospitalar e comunitário<sup>1,2</sup>.

De acordo com o descrito na literatura, a idade avançada dos doentes, o género feminino, a história progressiva de infeção e de antibioterapia realizada nos três meses anteriores à data do internamento, são fatores de risco para aquisição de infeções causadas por *Enterobacterales* produtores de ESBL, nomeadamente do trato urinário e respiratório<sup>2,4,6</sup>. Tal como na maioria dos estudos, as espécies mais frequentemente encontradas foram *Klebsiella spp.* e *Escherichia coli*, independentemente do produto biológico analisado<sup>2,5</sup>.

Os dados obtidos no nosso estudo retrospectivo corroboraram esta realidade.

Encontrámos uma população com média etária de 79,5 anos, ligeiramente superior à média de idades dos doentes internados no

Serviço, predominantemente do género feminino cujos diagnósticos principais de internamento foram infeções do aparelho urinário ou respiratório. Estes quadros infecciosos foram causados na sua maioria por *Klebsiella pneumoniae*<sup>2</sup>, sendo em menor número por *Escherichia coli*. Estas duas espécies constituíram 99% do total dos agentes isolados, tendo sido identificados sobretudo em exames microbiológicos de urina e expetoração<sup>7</sup>.

Tal como referido na literatura, estes doentes apresentaram um historial de infeção anterior (19%) e, em um apreciável número de casos, tinham sido submetidos a antibioterapia prévia (50,3%)<sup>2,4,7</sup>.

A infeção por bactérias produtoras de ESBL torna mais complexa a seleção antimicrobiana especialmente em doentes com infeções graves. A grande maioria de *Enterobacterales*, incluindo produtores de ESBL, permanece suscetível aos carbapenemos, sendo estes os fármacos de eleição para estes casos. No entanto, a resistência aos carbapenemos, embora rara, parece estar a aumentar<sup>3,5</sup>.

As bactérias produtoras de ESBL estão associadas a resultados adversos como o aumento na demora média do internamento, o

aumento da mortalidade global assim como a custos elevados durante o internamento<sup>6,7</sup>. De acordo com a presente premissa, apurámos que a demora média de internamento subiu para 14,5 dias (versus 10,26 dias nos restantes doentes internados no Serviço) justificando-se pelo facto de que, em cerca de metade dos doentes, houve necessidade de mudança de antibioterapia. A taxa de mortalidade, 23,8%, também sofreu um agravamento face aos doentes que não apresentavam infeções por microorganismos produtores de ESBL (18,3%), apresentando-se na média descrita na literatura (15-46%)<sup>7</sup>.

Apesar de uma maior consciencialização relativamente à antibioterapia, Portugal ocupa ainda um lugar cimeiro no que concerne à emergência crescente de bactérias produtoras de ESBL com percentagens superiores à média da União Europeia<sup>8</sup>.

## / Conclusão

A emergência de organismos multirresistentes, como bactérias produtoras de ESBL, é uma realidade atual e representa um problema de saúde pública pelo seu potencial de gravidade dada a percentagem significativa de isolamentos com proveniência da comunidade. O presente estudo identificou o perfil clínico da população de um Serviço de Medicina Interna de um Hospital Distrital, com isolamento de bactérias produtoras de ESBL, identificando, como fatores de risco, o género feminino, a média

de idade avançada, a infeção pregressa e antibioterapia nos três meses anteriores, contribuindo para um agravamento dos resultados em saúde, nomeadamente duração média de internamento e mortalidade.

À semelhança do descrito na literatura, os microorganismos ESBL são isolados, na sua maioria, em exame microbiológico de urina, sendo o principal agente, *Klebsiella pneumoniae*. Os carbapenemos constituem a antibioterapia mais adequada ao tratamento destes agentes, não se verificando neste estudo qualquer resistência a esta classe.

A análise dos dados e a literatura nacional e internacional, alerta-nos para a importância da identificação célere das estirpes produtoras de ESBL de forma a aplicar medidas que impeçam a emergência destas bactérias. Salientam-se, entre outras, a prescrição racional de antibioterapia, assim como, a adoção de Precauções Básicas de Controlo de Infeção (PBCI), de onde se destaca o isolamento de contacto, com o uso de equipamentos individuais como as luvas, as batas e/ou aventais, a desinfeção das mãos antes e após o possível contacto, bem como, o isolamento do doente.

Torna-se imperativo quebrar o ciclo de transmissão destas bactérias evitando as consequências que daí advêm de forma a reduzir o tempo médio de internamento e a mortalidade nestes doentes.

## / Bibliografia

1. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:159-66. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70041-0.
2. Manuela V. Bertão<sup>1</sup>, Inês Furtado<sup>1</sup>, Ana Machado<sup>1</sup>, Ernestina Reis. Estirpes Produtoras de Beta-Lactamases de Espectro Alargado: A Realidade num Hospital Central. *Revista da Sociedade Portuguesa Medicina Interna*. VOL.25 | N.º 3 | JUL/SET 2018; doi: 0000-0003-1331-4925.
3. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum betalactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005 Oct; 18 (4): 657-86
4. Garcia-Tello A, Gimbernat H, Redondo C, Meilán E, Arana DM, Cacho J, et al. Prediction of infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: development of a clinical decision-making nomogram. *Scand J Urol*. 2018;52:70-5. doi: 10.1080/21681805.2017.1373698
5. Parveen RM, Khan MA, Menezes GA, Harish BN, Parija SC, Hays JP. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* from blood cultures in Puducherry, India. *Indian J Med Res*. 2011;134:392-5
6. Ikeda Y, Mamiya T, Nishiyama H, Koseki T, Mouri A, Nabeshima T. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* infection in hospitalized patients. *Nagoya J Med Sci*. 2012;74:105-14
7. Einhorn AE, Neuhauser MM, Bearden DT, Quinn JP, Pendland SL. Extended-spectrum beta-lactamases: frequency, risk factors, and outcomes. *Pharmacotherapy*. 2002;22:14-20
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial re-sistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

# Mordeduras humanas ocupacionais: meras agressões ou acidentes de trabalho com risco biológico?

# Occupational human bites: mere aggressions or occupational accidents with exposure to biologic hazard?

/ G. Botelho Rodrigues<sup>1\*</sup> / V. Pacheco<sup>1\*</sup>  
/ M. Beleza<sup>1</sup> / L. Silva<sup>1</sup> / C. Leitão<sup>1</sup>  
/ T. J. Rodrigues<sup>1</sup> / R. Baptista-Silva<sup>1</sup>  
/ A. Afonso<sup>1</sup> / I. Antunes<sup>1</sup>

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

\* Contribuição equivalente. A ordem do autor foi determinada por ordem alfabética

Correspondência:

Gonçalo Botelho Rodrigues

ULS Coimbra – Serviço de Saúde Ocupacional  
Praceta Professor Mota Pinto, 3004-561 Coimbra  
Tel.: 239 400 400  
Email: 17706@ulscoimbra.min-saude.pt

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em  
03/11/2023

Artigo aceite para publicação em  
31/01/2024

## / Resumo

**Introdução:** As mordeduras humanas ocupacionais (MHO) associadas aos cuidados de saúde são uma causa pouco frequente de acidentes de trabalho (AT). Contudo, levam a uma grande ansiedade dos sinistrados e a abordagens médicas muito díspares. A literatura científica sobre a sua ocorrência é quase inexistente, sendo, habitualmente, relatadas como “agressão” e associadas a doentes do foro psiquiátrico.

**Objetivos:** Caracterizar os acidentes de trabalho por mordedura humana ocupacional (AT-MHO) de forma a permitir o planeamento de uma intervenção adequada do Serviço de Saúde Ocupacional (SSO).

**Métodos:** Estudo retrospectivo de análise dos AT ocorridos num grande centro hospitalar português num período de 10 anos (2013-2022). Foram contabilizados o número de acidentes, de infeções da ferida e de transmissão de agentes microbianos e foram analisadas variáveis relativas ao contexto do AT, à lesão resultante e à assistência médica.

**Resultados:** Foram contabilizados 21 AT-MHO representando 1,5% dos AT com exposição a fluidos orgânicos potencialmente infetantes. O grupo profissional mais afetado foi o dos enfermeiros (83%), a faixa etária mais atingida foi a dos 30-34 anos (20%) e 41% dos eventos ocorreu no turno da noite. A maioria das MHO (78%) ocorreu em internamentos não-psiquiátricos e em serviços de urgência, associadas à administração de medicação oral, à colocação de meios físicos de restrição da mobilidade e à prestação de cuidados de higiene (60%). Os doentes foram descritos como agitados (47%), desorientados (18%) ou agressivos (12%). Contudo, em nenhum dos casos foi referida uma agressão voluntária. A zona anatómica mais atingida foi a mão (55%) e 67% dos casos resultaram numa solução de continuidade. Não foram registadas infeções da ferida, nem a transmissão de agentes microbianos. Foi elaborada uma proposta de atuação perante AT-MHO.

**Conclusões:** O presente trabalho indica que as MHO não constituem agressões voluntárias a profissionais de saúde: estarão, maioritariamente, associadas à

prestação de cuidados a doentes com alteração do estado de consciência em internamentos não-psiquiátricos. O risco de infeção local descrito na literatura não pode ser negligenciado, exigindo que estes AT contem com a intervenção do SSO responsável, como centralizador da atuação e garante do seguimento dos trabalhadores.

**Palavras-chave:** Mordedura Humana Ocupacional, Acidente de Trabalho, Agressão a Profissional de Saúde

### **/ Abstract**

**Introduction:** *Occupational human bites (OHB) associated with healthcare are an infrequent cause of occupational accidents (OA). However, they cause significant anxiety and medical care is heterogeneous. Scientific literature on its occurrence is scarce and they are commonly reported as an “aggression”, typically in psychiatric patients.*

**Objectives:** *To characterize occupational accidents by occupational human bites (OA-OHB) to allow for planning of an appropriate intervention by the Occupational Health Department (OHD).*

**Methods:** *Retrospective study performed by analyzing OA occurring in a large Portuguese hospital center over a period of 10 years (2013-2022). The number of OA-OHB, wound infections and transmission of bloodborne diseases were determined, and variables related to OA context, injuries and medical care were analyzed.*

**Results:** *OA-OHB accounted for 1.5% of OA with exposure to potentially infectious organic fluids, in a total of 21 cases. The majority of OHB (78%) occurred in non-psychiatric inpatient departments and emergency departments, when caring for patients with altered states of consciousness. In none of the cases was aggression reported. Medical care was heterogeneous. No wound infections or transmission of bloodborne diseases were recorded. A guideline was proposed.*

**Conclusions:** *OHB are not deliberate aggressions to healthcare workers: they are mostly associated to providing care to patients with altered states of consciousness in non-psychiatric departments. There is a substantial risk of wound infection and risk of bloodborne diseases transmission, albeit low. Therefore, they should be considered true occupational accidents and merit the intervention of the responsible OHD and follow-up.*

**Keywords:** *Occupational human bites, Occupational accidents, Healthcare worker aggression*

---

## / Introdução

As mordeduras humanas (MH) são eventos relativamente incomuns entre a população adulta, representando cerca de 0,1% das admissões nos serviços de urgência (SU). A maioria das MH observadas em contexto de urgência acontecem em jovens do sexo masculino e resultam de violência física em contexto de lutas de rua<sup>[1]</sup>.

São, habitualmente, distinguidos dois tipos de mordedura: lesões de punho cerrado, que consistem em lesões de mordedura na face dorsal da mão do agressor devidas ao embate do punho cerrado nos dentes do agredido, e mordeduras oclusivas, que resultam numa lesão no agredido pelo movimento de oclusão da mandíbula do agressor, provocando estas últimas lesões mais profundas e com consequências, normalmente, mais relevantes<sup>[2]</sup>.

Existem algumas séries de casos de mordeduras humanas ocupacionais (MHO), publicadas como relatos de eventos, que têm como vítimas elementos das forças policiais, sendo a principal causa de acidentes de trabalho com exposição a fluidos orgânicos potencialmente infetantes (ATFOPI) neste grupo profissional<sup>[2][3]</sup>.

Para além das forças policiais, as MHO parecem estar particularmente associadas aos cuidados de saúde, apesar da sua frequência reduzida. As vítimas revelam uma ansiedade considerável associada ao AT e as abordagens médicas adotadas são frequentemente díspares.

Embora a violência contra trabalhadores seja transversal aos vários setores de atividade, os profissionais de saúde são, claramente, o grupo profissional mais afetado, tendo uma probabilidade de serem agredidos cinco vezes superior à média dos restantes trabalhadores<sup>[5]</sup>. Os casos de MHO divulgados na imprensa não-científica tendem a relacionar os eventos com um nível elevado de violência.

A literatura científica sobre a sua ocorrência ocupacional é quase inexistente e os registos são, predominantemente, relatos pouco detalhados de casos.

Numa publicação relativa ao tema, que incidiu sobre enfermeiras em lares nos Estados Unidos da América, 12% foram vítimas de MHO no período de um ano<sup>[6]</sup>. Esta é a única série de casos publicada nas bases de dados consultadas.

Existem, no entanto, alguns relatos individuais de MHO divulgados que não analisam as circunstâncias do acidente, associando os eventos a doentes do foro psiquiátrico ou classificando-os como "agressão a profissional de saúde"<sup>[7][8][9][10]</sup>.

O risco de infeção associado a MH está bem descrito na literatura, com cerca de 25% das MH a desenvolverem uma infeção local, sendo as infeções sistémicas associadas à ferida mais raras<sup>[11]</sup>.

As culturas de feridas resultantes de MH revelam colónias bacterianas polimicrobianas, com destaque para a bactéria *Eikenella corrodens*, frequentemente produtora de betalactamases e associada a infeção crónica e abscessos, e para *Staphylococcus*

*aureus*, associada a quadros de infeção grave, ambas presentes em 30% dos casos<sup>[2]</sup>.

O risco de transmissão de microrganismos no contexto de MHO é um tema controverso, admitindo-se um risco teórico de transmissão de agentes microbianos veiculados pelo sangue (AMVS).

Este risco é geralmente considerado muito baixo e os relatos de transmissão de AMVS através de MH são raros<sup>[12]</sup>.

Ainda que as concentrações virais mais elevadas do vírus da Hepatite B (VHB), Hepatite C (VHC) e da Imunodeficiência Humana (VIH) sejam encontradas no sangue e nos fluidos genitais, uma carga baixa é, também, detetável na saliva dos infetados<sup>[13]</sup>.

Assim, embora possa parecer intuitivo pensar que a transmissão se dê apenas do doente para o profissional de saúde, na verdade é possível que o risco seja superior para o próprio doente já que este está exposto diretamente ao sangue do profissional de saúde, enquanto o profissional de saúde está exposto, na maioria das vezes, apenas a saliva com uma eventual carga viral menor<sup>[13]</sup>.

Existem algumas publicações de casos isolados ou pequenas séries de casos de infeções por VHB, VHC e VIH alegadamente na sequência de MH<sup>[14][15][16][17][18]</sup>.

Contudo, *Pintilie e Jones*, numa análise crítica sistemática dos vários casos reportados, reduzem os casos plausíveis de transmissão de VHB a apenas 3 e os de transmissão de VHC a apenas 2. Apesar de vários casos publicados de transmissão de VIH alegadamente na sequência de MH, a ocorrência por esta via parece improvável e não admitem nenhum dos casos como confirmado<sup>[19]</sup>. A inexistência, até ao momento, de relatos fidedignos de transmissão ocupacional de VIH por MHO parece ser a ideia dominante na comunidade científica<sup>[20]</sup>.

Para além das doenças previamente referidas, o risco de transmissão de tétano através de uma MH é muito baixo e, na maioria das circunstâncias, a administração de imunoglobulina do tétano não é necessária<sup>[21]</sup>. Encontrámos apenas a publicação de um caso de transmissão de *Herpes simplex* na sequência de uma MHO<sup>[22]</sup>. Não encontramos relatos publicados de transmissão de outras doenças em contexto de MHO.

A gestão clínica de MHO é controversa, não existindo orientações consensuais sobre o tema a nível internacional, subsistindo dúvidas quanto à necessidade de meios complementares de diagnóstico e ao melhor tratamento<sup>[1][23]</sup>.

Não existe nenhum estudo que analise de forma aprofundada a frequência, o contexto, as causas, as consequências e as abordagens efetuadas aos AT-MHO.

## / Material e métodos

De forma a permitir o planeamento de uma intervenção adequada do Serviço de Saúde Ocupacional (SSO), procurou-se determinar a dimensão e caracterizar o problema das MHO.

Foi realizado um estudo retrospectivo de análise dos AT ocorridos num grande centro hospitalar português num período de 10 anos (2013-2022), com consulta dos processos e registos relativos aos acidentes e posterior análise dos dados no software IBM® SPSS®Statistics 27.0.0.0.

Para a análise detalhada, foram selecionados os AT-MHO. Pretendeu-se contabilizar o número de acidentes e a sua proporção entre os ATFOP, avaliar a categoria profissional do sinistrado, faixa etária, turno de ocorrência, serviço, contexto, referência a agressão, características dos doentes envolvidos, zona anatómica atingida, tipo de lesão, assistência e procura de cuidados de saúde, abordagem médica (meios complementares de diagnóstico e prescrição antibiótica), número de infeções da ferida e transmissão de AMVS.

Foram excluídos dois processos nos quais os dados relevantes para o estudo estavam omissos e cuja ambiguidade comprometia a análise.

## / Resultados

Identificaram-se 21 AT-MHO, representando 1,5% dos AT com exposição a fluidos orgânicos potencialmente infetantes.

Existe uma aparente tendência de aumento da incidência nos últimos cinco anos, embora o tamanho da amostra não possibilite levar a cabo testes estatísticos que o permitam afirmar com segurança.

O grupo profissional mais afetado foi o dos enfermeiros (83%), seguido do dos assistentes operacionais (11%) e do dos médicos (6%).

A faixa etária mais atingida foi a dos 30-34 anos (20%), seguida das dos 25-29 e 35-39 (18%), da dos 50-54 anos (12%) e das dos 20-24, 40-44 e 45-49 (6% cada). A distribuição da incidência de AT-MHO por faixa etária encontra-se representada no Gráfico 1.

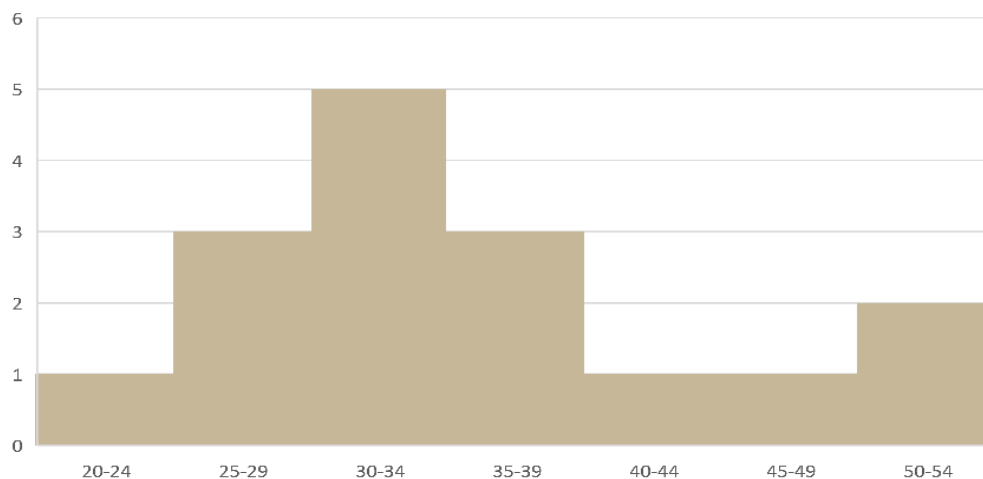
A maioria dos eventos ocorreu no turno da noite (41%), seguido do turno da manhã (35%) e do da tarde (24%).

Apenas 22% das MHO aconteceram em serviços de Psiquiatria, tendo lugar as restantes 78% em internamentos não-psiquiátricos e em Serviços de Urgência. Em nenhum dos casos foi referida uma agressão ou tentativa de agressão voluntárias da parte dos doentes.

Ainda relativamente ao contexto de ocorrência das MHO, entre os atos de prestação de cuidados desempenhados aquando dos acidentes, destacaram-se a administração de medicação oral, a colocação de meios físicos de restrição da mobilidade e a prestação de cuidados de higiene, contabilizando 20% das situações cada um. Seguiram-se a mobilização de doente, totalizando 13% dos casos e a administração de medicação intravenosa, aspiração de secreções, contenção física manual de doente e procedimento estomatológico, com 7% dos casos cada um. Os atos de prestação de cuidados de saúde mais frequentemente associados a AT-MHO encontram-se representados no Quadro 1.

A análise das características dos doentes envolvidos em MHO foi realizada de acordo com a descrição efetuada pelas vítimas relativa aos doentes aquando da ocorrência dos acidentes, podendo cada doente ser caracterizado com mais do que uma das características referidas. Percebeu-se que a agitação foi a característica mais frequentemente referida (47%), seguida da desorientação (18%), da

Distribuição dos AT-MHO por faixas etárias



**Gráfico 1** – Distribuição da incidência de acidentes de trabalho por mordeduras humanas ocupacionais (AT-MHO) por faixas etárias

**QUADRO 1 – ATOS DE PRESTAÇÃO DE CUIDADOS DE SAÚDE MAIS FREQUENTEMENTE ASSOCIADOS A ACIDENTES DE TRABALHO POR MORDEDURAS HUMANAS OCUPACIONAIS**

TIPO DE CUIDADOS PRESTADOS AQUANDO DA OCORRÊNCIA DE AT- MHO	FREQUÊNCIA
Administração de medicação oral	20%
Colocação de meios físicos de restrição da mobilidade	20%
Prestação de cuidados de higiene	20%
Mobilização de doente	13%
Administração de medicação intravenosa	7%
Aspiração de secreções	7%
Contenção física manual de doente	7%
Procedimento estomatológico	7%

**QUADRO 2 – CARATERÍSTICAS DOS DOENTES ENVOLVIDOS EM ACIDENTES DE TRABALHO POR MORDEDURAS HUMANAS OCUPACIONAIS DE ACORDO COM A DESCRIÇÃO EFETUADA PELAS VÍTIMAS**

CARATERÍSTICAS DOS DOENTES ENVOLVIDOS EM AT- MHO	FREQUÊNCIA
Agitação	47%
Desorientação	18%
Agressividade	12%
Ataque de pânico	6%
Autoagressão	6%
Movimentos involuntários	6%
Síndrome confusional agudo	6%

agressividade (12%) e de ataque de pânico, autoagressão, movimentos involuntários e síndrome confusional aguda, cada um com 6%. As características descritas dos doentes envolvidos em MHO encontram-se representadas no Quadro 2.

Aparentemente, todas as MHO foram mordeduras do tipo oclusivo, embora a descrição dos eventos raramente as classifique. A zona anatómica mais frequentemente atingida foi, claramente, a mão, representando 55% dos casos, seguida do antebraço com 20%, do braço com 15% e da coxa e cotovelo, ambos com 5%. As diferentes frequências de atingimento das várias zonas anatómicas encontram-se representadas na Figura 1.

Verificamos que 59% das vítimas recorreram diretamente ao SU, sendo que os 41% restantes procuraram cuidados no SSO responsável. Entre os trabalhadores que recorreram ao SU, foi efetuada uma avaliação analítica a 50%: em metade destes casos à vítima e ao doente envolvido, em 30% apenas à vítima e em

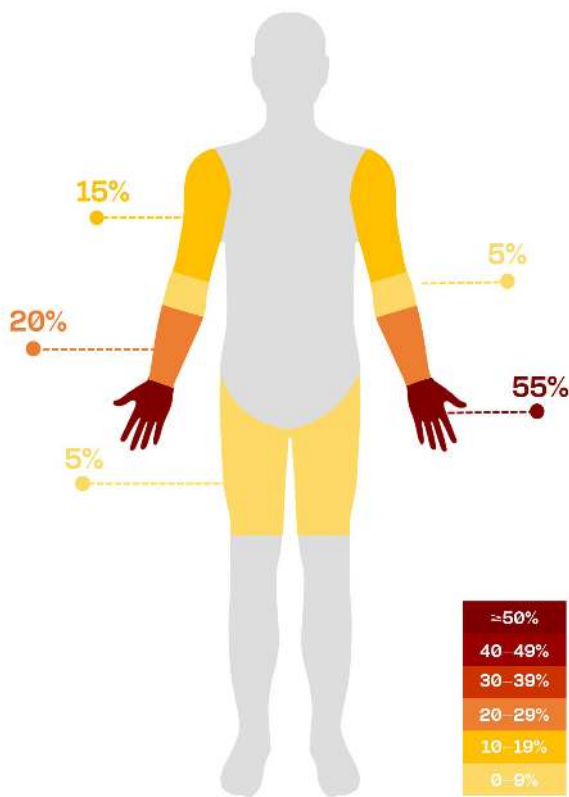
20% apenas ao doente envolvido. Foram sempre realizadas serologias das hepatites B e C e VIH, à exceção de três casos: dois nos quais não foram solicitadas serologias para VHC e um caso no qual foram apenas solicitados um hemograma e perfil lipídico.

Entre as vítimas que recorreram diretamente ao SSO, apenas num caso foi solicitada uma avaliação analítica, tratando-se de uma mordedura com sangue visível na boca do doente envolvido.

Relativamente às características da lesão, 67% dos casos resultaram numa solução de continuidade, dos quais 86% corresponderam a feridas punctiformes e 14% a escoriações.

Em 25% dos casos foi feita a prescrição de antibióticos, com predominância da amoxicilina + ácido clavulânico.

Em nenhum dos casos foi registada a ocorrência de infeção relacionada com a lesão (local ou sistémica), nem de transmissão de AMVS, como VIH, VHC e VHB.



**Figura 1** – Diferentes frequências de atingimento das várias zonas anatómicas (uma cor mais quente representa uma frequência mais elevada)

## / Discussão

De acordo com o esperado, os AT-MHO representaram uma pequena parte do total de acidentes de trabalho.

O facto de o grupo profissional mais afetado ser o dos enfermeiros poderá estar relacionado com um tempo superior de prestação de cuidados em interação direta com o doente.

A distribuição da incidência por faixas etárias não parece ter tendências consideráveis, embora o reduzido número da amostra não permita levar a cabo os testes estatísticos que permitam afirmá-lo categoricamente.

É de notar a elevada proporção de eventos no turno noturno, no qual há menos trabalhadores ativos e os cuidados prestados acontecem em menor número, o que poderá representar uma especial propensão para a ocorrência de MHO neste período. A suscetibilidade para uma maior agitação e *delirium* dos doentes durante a noite pode ter contribuído para esta tendência.

Relativamente aos serviços onde a incidência de AT-MHO é mais elevada, não encontramos dados publicados. A maioria dos relatos de MHO surge na imprensa não-científica e sob a forma de casos cujo contexto de ocorrência não é esclarecido. É veiculada a ideia

de que a maioria das MHO decorre no contexto de agressões voluntárias a profissionais de saúde e/ou são infligidas por doentes do foro psiquiátrico. Os nossos resultados apontam no sentido contrário: apenas 22% das MHO aconteceram em serviços de Psiquiatria. Estes resultados são particularmente relevantes, uma vez que podem permitir um planeamento de intervenção mais adequado e evitam uma potencial estigmatização infundada dos doentes do foro psiquiátrico.

O contexto de ocorrência, fundamentalmente relacionado com prestação direta de cuidados de saúde de enfermagem, e as características descritas dos doentes, sugestivas de alterações do estado de consciência, parecem indiciar situações de mordeduras involuntárias. Desta forma, os resultados deste estudo contrariam a ideia de que as MHO são, predominantemente, formas de agressão premeditada a profissionais de saúde.

A maioria das mordeduras atingiram a mão dos sinistrados. Este achado é, especialmente, relevante porque as mordeduras na mão acarretam um risco particularmente alto de infeção, visto que a barreira cutânea é pouco espessa e que as bainhas tendinosas (que podem levar à dispersão do inóculo) se encontram muito superficiais<sup>[2][24]</sup>.

A análise da atuação médica na assistência aos sinistrados é complexa, por motivos relacionados com o desenho do estudo e pela escassez de evidência científica: quanto à primeira, destacam-se as limitações relacionadas com os registos clínicos pouco detalhados e, quanto à segunda, a escassez de orientações internacionais categóricas quanto à abordagem às MH. São pouco claras a atuação e marcha diagnóstica preconizadas, a necessidade ou não da requisição de meios complementares de diagnóstico, a prescrição antibiótica, quais os fármacos de primeira linha, a duração da terapêutica e a sua via preferencial<sup>[25]</sup>.

De acordo com os resultados do presente estudo, verificou-se que a abordagem médica às MH foi muito heterogénea e, por vezes, incoerente. Estes resultados estão em linha com a literatura relativa às MH não-ocupacionais, que também evidencia heterogeneidade e incongruências na sua abordagem médica<sup>[1]</sup>.

Destaca-se uma incerteza considerável, quer por parte do sinistrado quanto ao tipo de cuidados que deve ter e procurar, quer por parte dos médicos que assistiram os sinistrados sobre quando solicitar meios complementares de diagnóstico e quando prescrever profilaxia antibiótica. Parece ter existido uma aparente hipervalorização da possibilidade de transmissão de microrganismos veiculados pelo sangue, relativamente à possibilidade de infeção da ferida.

Devido à inexistência de descrições e registos exaustivos, não nos é possível analisar as eventuais motivações para as várias atitudes clínicas descritas. Contudo, parece-nos que a noção de que cerca de 25% das MH desenvolvem uma infeção local<sup>[11]</sup>, enquanto que o risco de transmissão de AMVS parece ser pouco provável<sup>[12]</sup>

poderá não estar a ser transposta para prática, seja quanto às atitudes clínicas, seja quanto ao esclarecimento das dúvidas dos trabalhadores, causadoras de significativa ansiedade.

Destacam-se, ainda, algumas incongruências clínicas, como os casos de feridas sangrantes nos quais não houve lugar a prescrição antibiótica, por oposição a alguns casos em que houve lugar à prescrição, mesmo perante a inexistência de uma solução de continuidade cutânea.

Pelo que foi anteriormente descrito e baseados nas publicações existentes, consideramos que se torna imperativo que as MHO sejam consideradas acidentes de trabalho com exposição a fluidos potencialmente infetantes, sobretudo pelo risco considerável de infeção associado à ferida. Apesar da reduzida possibilidade de transmissão de AMVS, esta deve ser tida em conta em casos selecionados, que pretendemos destacar na proposta de atuação perante AT-MHO que expomos de seguida.

### **/ Protocolo de atuação perante acidente de trabalho por mordedura humana**

O estabelecimento de um protocolo de atuação perante casos de AT-MHO é complexo, visto que, como já foi referido, não existe consenso quanto à melhor abordagem às mordeduras humanas e a evidência é escassa, mesmo em MH não-ocupacionais. Contudo, com base na evidência existente e na experiência do SSO do hospital onde se desenvolveu o presente estudo, propomos uma abordagem em três fases: I) assistência no local do acidente, II) observação médica e III) seguimento pelo SSO ou seguradora responsáveis.

Na Fase 1 – assistência no local do acidente: é da maior importância a assistência imediata ao trabalhador vítima do AT, sendo fundamental perceber se existe uma solução de continuidade cutânea. No caso de não existir, poderá ser legítimo excluir o risco de infeção<sup>[13]</sup>. No caso de existir uma solução de continuidade, admite-se que existe risco de infeção até avaliação médica que dite o contrário. Segue-se a observação da ferida no sentido de excluir a existência de fragmentos de dentes do interveniente que infligiu a mordedura ou de outros objetos estranhos. Deve ser feita a lavagem da ferida com abundante solução isotónica, coberta com um penso estéril e encaminhado o trabalhador para uma avaliação médica imediata<sup>[26][27]</sup>. A análise da presença de sangue na boca é uma forma possível de avaliação do risco de transmissão de AMVS. Essa informação e todos os dados relativos ao AT são registados com detalhe para a avaliação médica subsequente.

É da maior relevância a realização de uma avaliação ao interveniente no AT que infligiu a mordedura, independentemente da existência de lesões na vítima, uma vez que são frequentes lesões dentárias e labiais. Caso tal se verifique, este carece, também, de encaminhamento para avaliação médica.

Na Fase II – observação médica: o trabalhador e/ou o infligidor da mordedura são submetidos a avaliação médica com recurso à informação recolhida sobre o AT. O grau de urgência desta avaliação tem de ser analisado caso a caso e os trabalhadores sem solução de continuidade cutânea poderão ser avaliados por um médico fora do contexto de Serviço de Urgência.

O risco de infeção (local ou sistémica) associada à ferida merece consideração em qualquer caso em que exista uma solução de continuidade cutânea. A instituição de terapêutica antibiótica deve ser avaliada caso a caso, sendo sempre recomendável quando há uma ferida com sangramento. Nos casos em que existe uma solução de continuidade não-sangrante, a terapêutica antibiótica é recomendável em feridas que ultrapassem a epiderme ou qualquer ferida nas mãos, pés, face, genitais, zonas pouco vascularizadas ou pele que cubra estruturas cartilaginosas, bem como em doentes com comorbilidades que aumentem o risco de infeção (como diabetes, imunossupressão, asplenia ou doença hepática descompensada)<sup>[25][28]</sup>.

A prescrição antibiótica deverá ser feita de acordo com as orientações locais e com as alergias do sinistrado. Caso haja indicação, é da maior relevância que a terapêutica seja instituída tão cedo quanto possível, dando preferência a amoxicilina em associação com ácido clavulânico, 875/125 mg bid, durante 5 dias. Como alternativa, em caso de alergia, pode ser utilizada a combinação de doxiciclina com metronidazol. Em caso de celulite ou outra infeção grave, poderão ser equacionados antibióticos intravenosos e o internamento do trabalhador, com preferência para as combinações de cefuroxima com metronidazol ou ceftriaxona com metronidazol<sup>[25][26][28][29]</sup>. A obtenção de culturas da ferida apenas se justifica nos casos de lesões mais graves ou naquelas que se apresentem já com sinais de infeção<sup>[29][26]</sup>. Não existe evidência quanto à superioridade de determinado antibiótico sobre outro, da via preferencial de administração ou da duração da terapêutica<sup>[25]</sup>.

A inspeção da boca do infligidor da mordedura pode ser importante na estimativa do risco de transmissão de AMVS: caso não seja detetado sangue, poder-se-á admitir que não existe um risco significativo de transmissão de AMVS; caso seja detetado sangue, quer ele, quer a vítima deverão ser submetidos às análises serológicas preconizadas no caso de qualquer ATFOPI, nomeadamente investigando indícios de infeção ou imunidade para VHB, infeção por VHC ou VIH<sup>[30]</sup>, <sup>[31][32][13]</sup>. É da maior relevância que tal seja procurado em ambos os intervenientes, tendo em conta a possível transmissão de agentes microbianos em ambos os sentidos<sup>[13]</sup>.

A profilaxia pós-exposição para VIH e VHB não está indicada como rotina em todos os casos de mordedura humana<sup>[27]</sup>, podendo ser oferecida de acordo com os mesmos critérios de qualquer outro ATFOPI, tal como o seguimento serológico no caso de risco de transmissão de VHC.

Embora o risco de transmissão de tétano por MH seja muito baixo na maioria dos casos<sup>[13]</sup>, sugere-se a avaliação do estado vacinal do sinistrado.

Nas regiões anatómicas com estruturas tendinosas superficiais, a observação da ferida deve focar-se na identificação do seu atingimento<sup>[26][29]</sup>.

Embora o encerramento de feridas de MH seja um tema controverso, a recomendação mais consensual é a da cicatrização por segunda intenção. Pode recomendar-se o encerramento das feridas não infetadas em zonas com impacto estético, como a cabeça e o pescoço, sempre com a instituição de profilaxia antibiótica<sup>[33]</sup>.

Na Fase III - seguimento pelo SSO ou seguradora responsáveis: a MHO tem de ser participada como acidente de trabalho junto do SSO ou da empresa seguradora responsáveis, dentro do prazo previsto por lei. Caso se trate, efetivamente, de uma agressão, esta participar-se-á de acordo com os meios legal e institucionalmente previstos, ressalvando-se que estes casos serão raros e que, no presente estudo, nenhuma das MHO se tratou de uma real agressão voluntária.

É necessário o acompanhamento do trabalhador até que se atinja a cura ou consolidação da lesão. No caso de exposição a FOPI, o seguimento a realizar deve ser o preconizado para qualquer situação com exposição a FOPI, nomeadamente com o acompanhamento analítico.

Quanto ao regresso ao trabalho, o Médico do Trabalho deverá ter em conta que o edema em lesões nas extremidades poderá ser reduzido pela elevação do membro em questão durante as 48-72 horas subsequentes ao AT e que, embora seja recomendável a mobilização precoce de regiões anatómicas imobilizadas e o rápido regresso ao trabalho seja possível, deve ser assegurada a devida adaptação temporária de funções<sup>[33]</sup>.

Tendo em conta que algumas das situações parecem ter potencial para trauma psicológico, pode ser relevante o apoio psicológico atempado.

Nos casos em que haja consolidação das lesões e subsista algum tipo de incapacidade, recomenda-se que seja dado ao trabalhador o encaminhamento necessário para eventual atribuição de incapacidade permanente.

Estas orientações devem ser consideradas apenas uma proposta de atuação e não orientações sólidas e indefetíveis, uma vez que a evidência neste campo é escassa. A avaliação médica caso a caso é fundamental para a tomada das decisões mais adequadas.

## / Conclusões

Embora a noção transmitida pelas poucas referências existentes a MHO na literatura científica e pelos casos avulsos que surgem na imprensa seja a de que estas estão relacionadas com agressões a profissionais de saúde e com doentes do foro psiquiátrico, este trabalho aponta noutro sentido: as MHO estarão, maioritariamente, associadas à prestação de cuidados a doentes com alteração do estado de consciência, em internamentos não-psiquiátricos e não constituem agressões voluntárias a profissionais de saúde.

Apenas 22% das MHO aconteceram em serviços de Psiquiatria, tendo lugar as restantes 78% em internamentos não-psiquiátricos e em serviços de urgência. Em nenhum dos casos foi referida uma agressão ou tentativa de agressão voluntárias da parte dos doentes.

No presente estudo, os AT-MHO representaram 1,5% dos ATFOPI.

O grupo profissional mais afetado foi o dos enfermeiros (85%), a faixa etária mais atingida foi a dos 30-34 anos (20%), verificou-se uma maior ocorrência no turno noturno (47%) e um atingimento predominante da mão (55%).

A administração de medicação oral, prestação de cuidados de higiene e colocação de meios físicos de restrição da mobilidade associaram-se a 60% dos AT, sendo os doentes referidos como agitados (47%), desorientados (18%) e agressivos (12%).

Embora, em nenhum dos casos, tenha sido registada a ocorrência de infeção relacionada com a lesão (local ou sistémica), está descrito na literatura um risco relevante de infeção associado à ferida. A ausência de casos de transmissão de infeções como o VIH, VHB e VHC está em linha com os dados existentes, que mostram um risco reduzido neste contexto.

Assim, considera-se que as MHO são verdadeiros ATFOPI, devendo ser alvo da devida intervenção do SSO responsável.

As especificidades dos AT-MHO e os desafios quanto à atuação dos médicos assistentes revelam a importância da ação do SSO, enquanto agente centralizador dos casos de AT, promovendo a uniformização da atuação dos profissionais de saúde, através do estabelecimento de protocolos e da formação profissional.

## / Bibliografia

1. M. Harrison, "A 4-year review of human bite injuries presenting to emergency medicine and proposed evidence-based guidelines," *Injury*, vol. 40, no. 8, pp. 826–830, 2009, doi: 10.1016/j.injury.2008.06.044.
2. J. Barrett and J. L. Bruschi, "Human bites: pathophysiology," *Medscape*, pp. 8–9, 2018, [Online]. Available: <https://emedicine.medscape.com/article/218901-overview#a3>.
3. G. J. B. Sonder, L. P. M. J. Bovée, R. A. Coutinho, D. Baayen, J. Spaargaren, and A. Van Den Hoek, "Occupational exposure to bloodborne viruses in the Amsterdam police force, 2000–2003," *Am. J. Prev. Med.*, vol. 28, no. 2, pp. 169–174, 2005, doi: 10.1016/j.amepre.2004.10.003.
4. J. Pagane, A. Chanmugam, T. Kirsch, and G. D. Kelen, "New York City Police Officers incidence of transcutaneous exposures," *Occup. Med. (Chic. Ill.)*, vol. 46, no. 4, pp. 285–288, 1996, doi: 10.1093/ocmed/46.4.285.
5. U.S. Bureau of Labor Statistics, "Fact Sheet: Workplace Violence in Healthcare, 2018," *Inj. Illnesses, Fatal.*, no. April, pp. 2017–2019, 2020, [Online]. Available: <https://www.bls.gov/iif/factsheets/workplace-violence-healthcare-2018.htm>.
6. S. Tak, M. H. Sweeney, T. Alterman, S. Baron, and G. M. Calvert, "Workplace Assaults on Nursing Assistants in US Nursing Homes : A Multilevel Analysis," vol. 100, no. 10, pp. 1938–1945, 2016, doi: 10.2105/AJPH.2009.185421.
7. A. Dow, "Bitten by her patient: Mental health nurse tells of trauma," *Age (Omaha)*, pp. 8–10, 2017, [Online]. Available: <https://www.theage.com.au/national/victoria/bitten-by-her-patient-mental-health-nurse-tells-of-trauma-20171027-gz9zfv.html>.
8. A. Suguna and B. Joseph, "Human bite of a staff nurse on a psychiatric unit," *Work. Heal. Saf.*, vol. 64, no. 4, pp. 133–134, 2016, doi: 10.1177/2165079915591289.
9. G. S. Dharmshaktu and I. Khan, "HUMAN BITE INJURY TO EARLOBE BY A PATIENT WITH ALTERED SENSORIUM: A RARE OCCUPATIONAL HAZARD," vol. 1, no. 2394, pp. 121–124, 2014.
10. BitePro, "Human Bites : The Underreported Threat Faced by Healthcare Professionals," pp. 1–7, 2018.
11. L. M. Baddour, M. Harper, and A. B. Wolfson, "Human bites: Evaluation and management," *UptoDate*, 2023. .
12. G. S. Lohiya, L. Tan-Figueroa, S. Lohiya, and S. Lohiya, "Human bites: Bloodborne pathogen risk and postexposure follow-up algorithm," *J. Natl. Med. Assoc.*, vol. 105, no. 1, pp. 92–95, 2013, doi: 10.1016/S0027-9684(15)30090-0.
13. G. Porter-jones, H. P. Nurse, P. H. Wales, H. P. Nurse, and C. Working, "Health Protection Team Guidance for the Management of Human Bite Injuries in Wales ( 2019 )," vol. 1, no. April 2019, pp. 1–12, 2020.
14. W. Platzer, "Surgical ° 2 Radiologic Anatomy The iceman," *Clin. Anat.*, pp. 77–78, 1993, [Online]. Available: <http://download.springer.com.ezphost.dur.ac.uk/static/pdf/876/art%3A10.1007%2FBF01628302.pdf?originUrl=http://link.springer.com/article/10.1007/BF01628302&token2=exp=1454351298~acl=/static/pdf/876/art%253A10.1007%252FBF01628302.pdf?originUrl=http%3A%2F%2F>
15. G. M. Dusheiko, M. Smith, and P. J. Scheuer, "Hepatitis C virus transmitted by human bite," *Lancet*, vol. 336, no. 8713, pp. 503–504, 1990.
16. C. Stornello, "Transmission of hepatitis B via human bite," *Lancet*, vol. 338, no. 8773, pp. 1024–1025, 1991.
17. A. Hui, L. Hung, P. Tse, W. Leung, P. Chan, and H. Chan, "Transmission of hepatitis B by human bite -Confirmation by detection of virus in saliva and full genome sequencing," *J. Clin. Virol.*, vol. 33, no. 3, pp. 254–256, 2005.
18. T. Cancio-Bello, M. de Medina, J. Shorei, and M. Valledor, "An institutional outbreak of Hepatitis B related to a human biting carrier," *Teh J. Infect. Dis.*, vol. 146, no. 5, pp. 652–656, 1982.
19. H. Pintilie and G. Brook, "Commentary: A review of risk of hepatitis B and C transmission through biting or spitting," *J. Viral Hepat.*, vol. 25, no. 12, pp. 1423–1428, 2018, doi: 10.1111/jvh.12976.
20. B. Khazaeni and L. Khazaeni, "Pathophysiology Treatment / Management," *Natl. Lib. Med. Natl. Institutes Heal.*, vol. 9, no. 4, pp. 5–9, 2022.
21. Public Health Wales, "Managing Human Bite Injuries," no. January 2016, pp. 0–7, 2016.
22. L. E. M. Fuortes, "Primary and recurrent Herpes Simplex Infection in a Pediatric Nurse Resulting from an Human Bite," *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, vol. 10, no. 3, p. 1220, 2016.
23. H. Aziz, P. Rhee, and V. Pandit, "The current concepts in management of animal (dog, cat, snake, scorpion) and human bite wounds," *J. Trauma Acute Care Surg.*, vol. 78, no. 3, pp. 641–648, 2015.
24. U. Dreyfuss and M. Singer, "Human bites on the hand: a study of one hundred six patients," *J. Hand Surg. Am.*, vol. 10, no. 6, pp. 884–889, 1985.
25. National Institute for Health and Care Excellence, "Human and animal bites: antimicrobial prescribing," *Nice*, vol. Clinical G, no. November 2020, p. 27, 2020.
26. T. R. C. H. Melbourne, "Royal Children's Hospital Melbourne - Clinical Practice Guidelines, Animal and Human Bites, 2023. [https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline\\_index/Animal\\_and\\_human\\_bites/](https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Animal_and_human_bites/).
27. P. Patil, T. Panchabhai, and S. Galwankar, "Managing human bites," *J. Emerg. Trauma. Shock*, vol. 2, no. 3, p. 186, 2009, doi: 10.4103/0974-2700.55331.
28. F. B. of Prisons, "Medical Management of Exposures : Human Bites and Sexual Assaults," Management, 2009.
29. British Society for Surgery of the Hand, "Human and Animal bites to the hand," 2023.
30. D. T. Kuhar et al., "US PHS Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HIV Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis Update: Interim Statement Regarding Po," *Natl. Cent. Emerg. Zoonotic Infect. Dis.*, pp. 1–48, 2018, [Online]. Available: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/20711%0A%0A>.
31. C. A. Ema Sacadura Leite, Luís Mendonça Galaio, "Acidentes de Trabalho com Exposição a Sangue e a outros Fluidos Orgânicos," 2017. [Online]. Available: [https://595f1784-567a-4ebc-8f5e-874332227bba.filesusr.com/ugd/a7d6ed\\_8272a838e7c3426cbbc12a43e4dbd02a.pdf](https://595f1784-567a-4ebc-8f5e-874332227bba.filesusr.com/ugd/a7d6ed_8272a838e7c3426cbbc12a43e4dbd02a.pdf).
32. C. for D. C. and Prevention, "Viral Hepatitis Q & A regarding updated CDC guidance published July," pp. 22–25, 2020.
33. J. Barrett, "Human Bites Treatment & Management," *Medscape*, pp. 1–6, 2016, [Online]. Available: <http://emedicine.medscape.com/article/218901-treatment>.

**EVENTOS NACIONAIS DA  
ESPECIALIDADE >>**

**/ XVI Congresso Nacional de Doenças  
Infeciosas e Microbiologia Clínica e  
XIV Congresso Nacional de Infecção VIH/SIDA**  
Hotel Vila Galé, Coimbra 27 a 30 de novembro  
de 2024

**/ 10 Encontro Nacional Clínica de  
Ambulatório VIH e 2ª reunião de  
Imunodisfunções**  
Fundação Cupertino de Miranda, Porto,  
2 a 4 de outubro de 2024

**EVENTOS INTERNACIONAIS DA  
ESPECIALIDADE >>**

**/ 34th European Congress of Clinical  
Microbiology and Infectious Diseases  
(ECCMID).**  
Barcelona, Espanha, 27 a 30 de abril de 2024

**/ EASL International Liver Congress**  
5-8 junho de 2024  
Milão, Itália

**/ 14<sup>th</sup> IAS Conference on HIV  
Science (IAS 2024)**  
22-26 julho de 2024  
Munique, Alemanha

**/ ID Week 2024**  
16-19 outubro de 2024  
Los Angeles, CA, EUA

**/ AASLD, The Liver Meeting**  
15-19 novembro de 2024  
San Diego, CA, EUA

**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://spdimec.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:    /   /

