RPDI
Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

Volume 20 | Número 1 | Março 2026



Bacteriophage Therapy:

A review and the Portuguese landscape

Balancing Scalpel and Antibiotics:

A Modern Approach to Bone and Joint Infection Management

Protocolo de colheita de hemoculturas em adultos

© 2026 The Author(s). CC BY 4.0.

RPDI

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

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

Volume 20, N.º 1 — Março 2026 — Publicação semestral

Corpos Sociais da SPDIMC

Direção

Presidente
Prof.ª Dra. Lurdes Santos

Vice-Presidente
Dra. Cátia Caldas

Secretária
Dra. Ana Cláudia Carvalho

Tesoureira
Dra. Rita Ferraz

Vogal
Dra. Diana Seixas

Assembleia-Geral

Presidente
Dra. Cristina Valente

Vice-Presidente
Dra. Anália Carmo

Secretário
Dr. André Silva

Conselho Fiscal

Presidente
Dr. Tiago Teixeira

Vice-Presidente
Dra. Sandra Rebelo

Vogal
Dr. Fábio Medeiros

Direção da RPDI

Diretor

Dr. Joaquim Oliveira
Unidade Local de Saúde de Coimbra

Diretor Honorário

Prof. Dr. Carvalho Araújo

Editor-Chefe

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

Editores Associados

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

Conselho Científico Editorial

Dr. Álvaro Ayres Pereira
Unidade Local de Saúde Santa Maria

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

Dra. Ana Lebre
Instituto Português de Oncologia do Porto

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

Dra. Cristina Valente
Unidade Local de Saúde de Coimbra

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

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

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

Dr. Hugo Cruz
Unidade Local de Saúde de Santo António

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

Dr. Nuno Marques
Unidade Local de Saúde da Arrábida

Dr. Nuno Pereira
Unidade Local de Saúde de São João

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

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

Revisores

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

Dra. Cátia Caldas
Unidade Local de Saúde de São João

Dra. Cristina Soeiro
Unidade Local de Saúde de Matosinhos

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

Dra. Diana Seixas
Unidade Local de Saúde de São José

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

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

Dra. Leonor Pássaro
Unidade Local de Saúde Estuário do Tejo

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

Dr. Pedro Palma Martins
Unidade Local de Saúde Tâmega e Sousa

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Dra. Rita Faísca
Unidade Local de Saúde Cova da Beira
Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior
Dra. Rita Ferraz
Unidade Local de Saúde do Tâmega e Sousa
Dra. Sara Lino
Unidade Local de Saúde de São José
Dra. Sofia Jordão
Unidade Local de Saúde de Matosinhos

Comissão de Honra Nacional

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

Comissão de Honra Internacional

Prof. Dr. Evelio Perea
Espanha
Prof. Dr. Gestal Otero
Espanha
Prof. Dr. J. Pedreira Andrade
Espanha
Prof. Dr. José Ángel García-Rodríguez
Espanha
Prof. Dr. José Prieto
Espanha
Prof. Dr. Juan González-Lahoz
Espanha
Prof. Dr. Juan Picazo
Espanha
Prof. Dr. Luis Enrique Morano Amado
Espanha
Prof. Dr. Roberto Focaccia
Brasil
Prof. Dr. Rogério Pedro
Brasil
Prof. Dr. Sérgio Cimerman
Brasil
Prof. Dr. Vicent Soriano
Espanha

Outras informações

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

ÍNDICE / INDEX

Editorial

Editorial ii

Revisões Clínicas/ Clinical Review

Bacteriophage Therapy: a review and the Portuguese landscape 1

Balancing Scalpel and Antibiotics: A Modern Approach to Bone and Joint Infection Management 33

Protocolos de prática clínica / Clinical Practice Protocols

Protocolo de colheita de hemoculturas em adultos 49

Relato de Casos Clínicos / Case Reports

Toxic Shock Syndrome due to Group A *Streptococcus* infection in an Intensive Care Unit: Case Report 63

Rotura do baço: Uma apresentação atípica de uma infeção disseminada por *Mycobacterium tuberculosis* em doente imunocompetente 71

Abcesso cerebral: uma complicação rara da infeção por *Listeria monocytogenes* 82

Uma causa invulgar de tosse 93

Imagens em Doenças Infeciosas / Images in Infectious Diseases

An atypical presentation of Kaposi sarcoma in a person with human immunodeficiency virus 100

Condylomata lata: o impacto dos determinantes sociais da saúde na apresentação da sífilis 102

Hiperinfestação por *Strongyloides stercoralis*: Uma ameaça subdiagnosticada 104

Neurorretinite por *Bartonella henselae* 106

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

EDITORIAL 2026 – Volume 20 – Número 1

Editorial

***António Guerra Maio**, Editor-Chefe da RPDI*

Assumi o cargo de Editor-Chefe da Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas (RPDI) com um profundo sentido de responsabilidade, num momento simultaneamente exigente e determinante para o futuro da revista. Importa, desde já, reconhecer o trabalho notável desenvolvido pelas direções prévias, que, apesar de um contexto particularmente adverso, tudo fizeram para manter a atividade da revista, assegurar a continuidade da publicação e preservar o seu papel no panorama científico nacional. Este primeiro número, sob a minha edição, inaugura agora um novo ciclo editorial, assente numa estratégia clara de crescimento sustentado, orientada para a qualidade científica, a visibilidade e a internacionalização.

O diagnóstico: o ponto de partida

Nos últimos anos, a revista enfrentou desafios muito relevantes, pondo em causa o seu futuro e a sua sustentabilidade. Entre os principais constrangimentos destacou-se a reduzida submissão anual de artigos científicos, reflexo da dificuldade em mobilizar a comunidade científica nacional para a publicação na revista. A ausência de indexação nas principais bases de dados internacionais constituiu um fator adicional de desmotivação, limitando a visibilidade e o impacto científico dos trabalhos publicados.

Paralelamente, a inexistência de uma plataforma editorial estruturada condicionava o acesso aos artigos, a correta disponibilização de metadados, a atribuição sistemática de Digital Object Identifier (DOI) e a eficiência global do processo editorial e de submissão, comprometendo a competitividade da revista no contexto científico atual.

A transformação: o que já foi feito

Perante este contexto, tornou-se claro que seria necessária uma transformação estrutural profunda. A primeira grande mudança foi a migração para uma nova plataforma editorial, baseada numa solução de Open Journal Systems, permitindo atualmente um acesso simples e eficaz aos números anteriores, aos artigos individualmente, bem como uma gestão integrada de todo o processo de submissão, revisão por pares e edição.

Em paralelo, procedeu-se a uma revisão das normas de publicação, alinhando-as com as melhores práticas nacionais e internacionais, de acordo com as recomendações do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) e do Committee on Publication Ethics (COPE). Foram clarificados critérios editoriais, uniformizados processos de revisão e reforçada a transparência em matérias como autoria, conflitos de interesse, ética em investigação e direitos de autor.

A RPDI afirma-se como uma revista de acesso aberto, sem custos de submissão ou publicação para os autores, publicando todos os artigos em texto integral sob licença Creative Commons Attribution (CC BY 4.0). Este modelo promove a máxima disseminação, reutilização e impacto do conhecimento científico e está plenamente alinhado com os critérios exigidos por indexadores internacionais como o Directory of Open Access Journals (DOAJ).

A nova estrutura do site assegura igualmente a correta disponibilização de metadados normalizados, permitindo que os artigos publicados sejam identificados por motores de pesquisa científicos, como o Google Scholar, onde já é possível encontrar os artigos disponíveis. Todos os artigos passam a dispor de DOI, garantindo a sua identificação permanente e rastreabilidade, e criando bases sólidas para futuras indexações, para além das já existentes (EBSCO, ÍndexRMP e Latindex).

Outro eixo central deste novo ciclo foi o reforço da estrutura editorial, com a expansão da Comissão Científica, do corpo de Revisores e da equipa de Editores, processo que se encontra ainda em curso. Este reforço é essencial para assegurar rigor científico, qualidade editorial e tempos de resposta compatíveis com os padrões internacionais.

Foi igualmente reforçado o processo de revisão por pares, com uniformização dos critérios de avaliação por tipologia de artigo, garantindo maior consistência, transparência e robustez científica dos artigos publicados.

Com vista à futura indexação, a revista alterou a sua periodicidade, passando a ter publicação semestral, com números previstos para março e setembro. A regularidade editorial e o cumprimento rigoroso dos prazos são critérios fundamentais para qualquer processo de indexação internacional, evitando interrupções na publicação como as verificadas no passado.

Consolidação editorial e envolvimento da comunidade

A RPDI depende, inevitavelmente, do envolvimento ativo da comunidade científica nacional. Embora os relatos de casos clínicos tenham sido, historicamente, a tipologia mais frequente, a consolidação científica da revista exige um aumento significativo de artigos originais de investigação, revisões narrativas e sistemáticas, meta-análises, artigos de consenso, protocolos de prática clínica e outros formatos científicos. A progressiva redução do número de relatos de casos clínicos, privilegiando a publicação de séries de casos e de apresentações raras, será adotada de forma gradual. O aumento do número total de artigos publicados por número constitui igualmente um objetivo estratégico.

No contexto da crescente internacionalização da revista, será incentivada a submissão de artigos em língua inglesa, de forma a aumentar a visibilidade, acessibilidade e impacto científico dos trabalhos publicados, sem prejuízo da manutenção do português como língua relevante no contexto nacional. Numa fase inicial, será mantida a estrutura bilingue.

Como compromisso com os autores, a revista assume a prioridade de processos de revisão por pares mais céleres, mantendo critérios rigorosos e transparentes, e implementa a publicação antecipada dos artigos aceites (online first), prevista para cerca de um mês antes do lançamento oficial de cada número, situação que será progressivamente consolidada nos próximos números.

Pretende-se igualmente reforçar o papel da Microbiologia na RPDI, promovendo uma maior integração entre áreas que, na prática clínica e científica, já trabalham de forma estreita. Nesse sentido, a equipa editorial foi reforçada com um editor da área da Microbiologia (Prof.ª Dr.ª Mafalda Felgueiras), permitindo desenvolver conteúdos específicos e fomentar a partilha de conhecimento entre especialidades.

Desenvolvimento futuro da revista

No médio prazo, e à semelhança do reforço já iniciado na área da Microbiologia, a revista deverá contar com Editores Associados por áreas temáticas, assegurando uma melhor distribuição do trabalho editorial e maior especialização científica. Estão igualmente abertas candidaturas para revisores científicos, sendo esta colaboração essencial para a qualidade e sustentabilidade da revista. No site da RPDI serão

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

disponibilizadas informações num futuro próximo e formulários para candidatura a cargos editoriais e de revisão.

Reconhecendo a importância crescente da comunicação científica, pretende-se criar a função de Editor de Comunicação e Média, responsável pela gestão de plataformas digitais e redes sociais, promovendo os números publicados, os artigos e temas relevantes na área das Doenças Infecciosas, aproximando a revista das práticas adotadas pelas publicações científicas de referência.

Neste contexto, a RPDI reforça também a sua presença digital, com a criação de uma página oficial no LinkedIn, destinada à divulgação regular de conteúdos científicos, novos artigos e iniciativas editoriais, alinhando a revista com as práticas das publicações científicas contemporâneas.

Paralelamente, foi alargada a tipologia de artigos aceites, incluindo artigos originais, revisões sistemáticas e meta-análises, artigos de consenso, revisões clínicas, relatos de casos, imagens em Doenças Infecciosas e secções dedicadas à Microbiologia. À medida que a revista atinja maior maturidade editorial, prevê-se ainda a criação de números temáticos e a atribuição anual de um prémio ao melhor artigo publicado, em moldes a definir.

Objetivos estratégicos e indexação internacional

A ambição comum é clara: a indexação da RPDI em bases de dados bibliográficas internacionais de referência. No início do próximo ano, e sendo uma revista de acesso aberto, será promovida a candidatura ao DOAJ, passo essencial para indexações futuras adicionais. A médio e longo prazo, aspiramos a candidaturas a plataformas de maior peso científico, como o SciELO e o PubMed.

Este percurso depende, de forma decisiva, da participação ativa da comunidade científica nacional. Sem submissões regulares e de qualidade, a revista não poderá atingir os critérios exigidos para indexação. Em contrapartida, a nossa comunidade científica beneficiará de uma revista nacional forte, visível e reconhecida internacionalmente, capaz de valorizar o trabalho desenvolvido em todo o país nas áreas das Doenças Infecciosas e da Microbiologia Clínica.

Só com o contributo de todos será possível atingir este objetivo comum. Mais do que um ponto de partida, este editorial pretende afirmar uma visão: a construção de uma revista científica nacional sólida, moderna e internacionalmente reconhecida, feita por e para a comunidade das Doenças Infecciosas e da Microbiologia Clínica.

Por fim, a renovação do layout e da identidade visual acompanha esta transformação estrutural, refletindo uma imagem mais atual e alinhada com os padrões editoriais internacionais.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Revisão Clínica
Revisão Clínica / Clinical Review 2026 – Volume 20 – Número 1

Bacteriophage Therapy: a review and the Portuguese landscape

Terapia fágica: da evidência científica global à implementação em Portugal

Joana Alves[1,2,3], Ana Cláudia Carvalho[1], Carlos Capela[4,5,6], Betânia Faria[2,7], Rosalina Leite[8], Luciana Meneses[8,9], Diana Priscila Pires[8,9], Joana Azeredo[8,9].

[1] Department of Infectious Diseases, Hospital de Braga, Unidade Local de Saúde de Braga, Braga, Portugal.
[2] Local Unit of the Program for Prevention and Control of Infection and Antimicrobial Resistance, Hospital de Braga, Unidade Local de Saúde de Braga, Braga, Portugal.
[3] School of Medicine, University of Minho, Braga, Portugal.
[4] Department of Internal Medicine, Hospital de Braga, Unidade Local de Saúde de Braga, Braga, Portugal.
[5] Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), School of Medicine, University of Minho, Braga, Portugal.
[6] Clinical Academic Center, Braga, Portugal.
[7] Pharmaceuticals Department, Hospital de Braga, Unidade Local de Saúde de Braga, Braga, Portugal.
[8] CEB - Centre of Biological Engineering, University of Minho, Braga, Portugal.
[9] LABBELS - Associate Laboratory, Braga, Portugal.

Autor correspondente: Joana Alves **Email: joanamargaridaalves@gmail.com**

DOI:10.65332/rpdi.v20.140 **Recebido: 19 Jan 2026** **Aceite: 16 Fev 2026** **Publicado: 17 Mar 2026**

ABSTRACT

This review provides a comprehensive overview of bacteriophage biology and classification, phage–bacteria interactions, and the mechanisms underlying phage-therapy efficacy, including its activity against biofilms and multidrug-resistant pathogens.
It further examines phage–antibiotic synergy, resistance dynamics, safety considerations, pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects, and the role of phage banks.
Finally, the article discusses clinical evidence supporting phage therapy, emerging applications, and the Portuguese experience, highlighting regulatory, logistical, and clinical pathways that support the integration of phage therapy into modern infectious disease management.

Keywords: Bacteriophages; Phage Therapy; Antimicrobial Resistance; Chronic bacterial infections; Bacterial viruses.

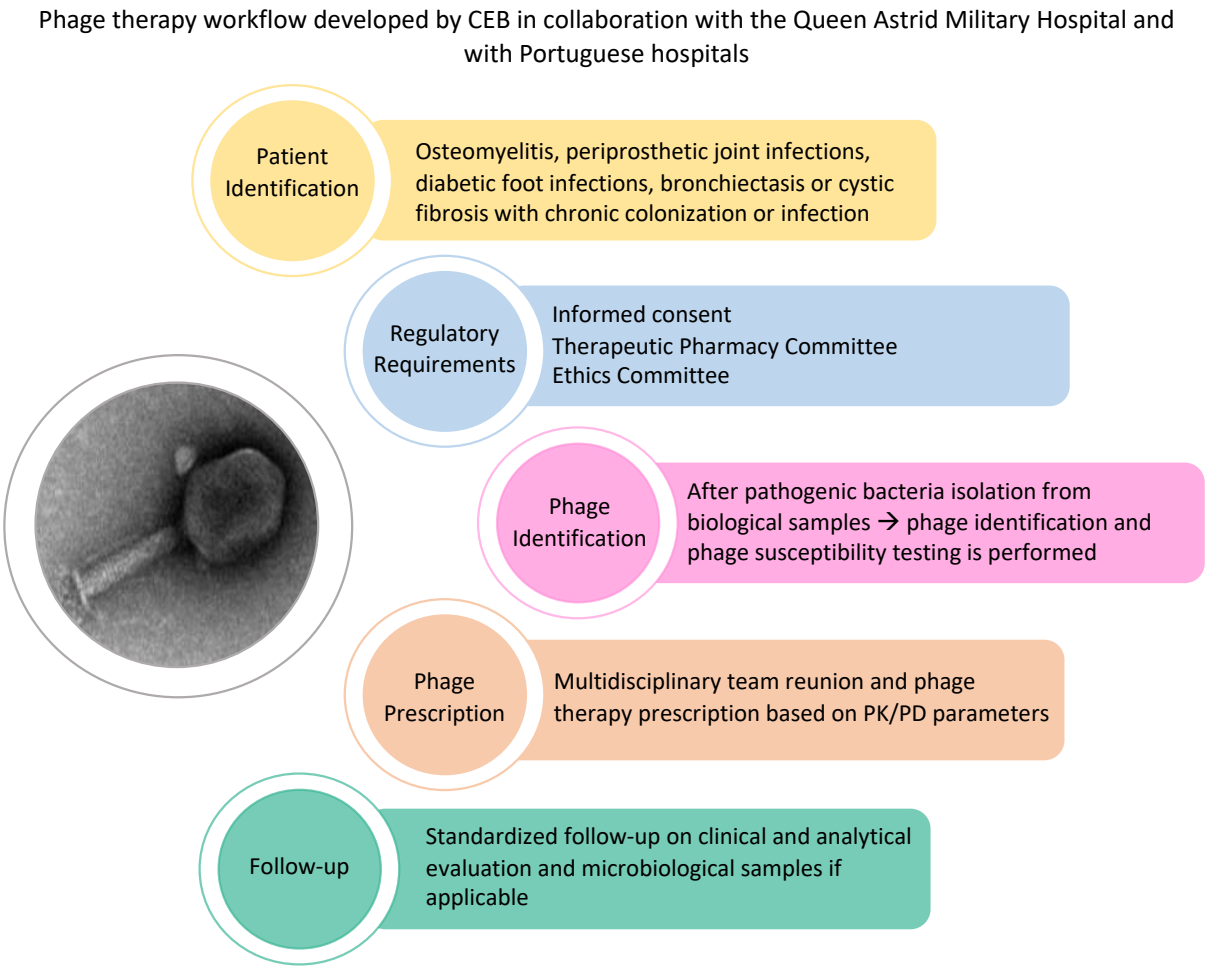
 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

RESUMO

Esta revisão oferece uma visão abrangente da biologia e classificação dos bacteriófagos, das interações fago-bactéria e dos mecanismos subjacentes à eficácia da terapia fágica, incluindo a atividade contra biofilmes e infeções por microrganismos multirresistentes.
Descreve a sinergia fago-antibiótico, a dinâmica da emergência de resistências, as considerações de segurança, características farmacocinéticas e farmacodinâmicas e o papel dos bancos de fagos.
Por fim, o artigo discute as evidências clínicas que apoiam a eficácia da terapia com fagos, as aplicações emergentes e a experiência portuguesa, destacando os fluxos de trabalho regulatórios, logísticos e clínicos que apoiam a integração da terapia fágica na prática clínica.

Palavras-Chave: Bacteriófagos; Terapia fágica; Resistência antimicrobiana; Infeções bacterianas crónicas; Vírus bacterianos.

GRAPHICAL ABSTRACT



Alves et al, Bacteriophage Therapy: a review and the Portuguese landscape, SPDIMC, 2026

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Introduction

By the time of bacteriophages' discovery, in 1915 by Frederick Twort and in 1917 by Félix d' Hérelle[1,2], the research was focused on the treatment of bacterial infections, but the discovery and introduction of highly effective antibiotics in the following years largely displaced bacteriophage therapy from clinical practice. However, decades of extensive antibiotic use have selected for resistant microorganisms, and together with the limited development of new effective agents, this has become a major global health threat, with rising morbidity and mortality attributable to bacterial infections. In recent years, from 2018 to 2023, the incidence of resistant bacteria increased by more than 40.0%[3]. This scenario has led to a renewed interest in bacteriophages (phages) and their use in treating bacterial infections – phage therapy[4].

Phage therapy represents a personalized therapeutic approach, with a growing number of successful clinical applications reported in recent years. Nevertheless, access to phage therapy remains limited by economic and regulatory barriers, as well as by geographic distance from specialized academic phage research centers.

Phage therapy has recently been approved in Portugal under a regulatory framework (INFARMED Deliberation nº 112/CD/2024) aligned with the Belgian model based on magistral preparations, representing a significant milestone for the clinical implementation of this personalized antimicrobial strategy. This development opens new opportunities to expand phage therapy as a complementary or alternative approach to antibiotics and to address the growing challenge of antimicrobial resistance, which is prevalent in Portugal[5].

This review provides a comprehensive overview of phage biology and classification, phage–bacteria interactions, and the mechanisms underlying phage therapy efficacy, including its activity against biofilms and multidrug-resistant (MDR) pathogens. It further explores phage–antibiotic synergy, resistance dynamics, safety considerations, pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects, and the role of phage banks. Finally, we address the clinical evidence supporting phage therapy, its emerging applications, and the recent Portuguese experience, highlighting regulatory, logistical, and clinical workflows that support the integration of phage therapy into a modern infectious disease approach to infection.

1. Bacteriophage Principles

Bacteriophages, or phages, are viruses that infect bacteria and are considered the most abundant biological entities on Earth[6–8]. They are also a natural and significant component of the human microbiome. Most known phages belong to the class *Caudoviricetes*, which comprises tailed viruses (figure 1) characterized by icosahedral capsids and double-stranded deoxyribonucleic acid (DNA) genomes[9].

Previously, phages were traditionally classified based on their tail morphology into three major families: *Myoviridae*, characterized by long contractile tails; *Podoviridae*, possessing short non-contractile tails; and *Siphoviridae*, exhibiting long non-contractile tails[10]. However, the 2022 taxonomic update by the ICTV Bacterial Viruses Subcommittee has abolished these morphology-based families, which were replaced by genome-based taxonomy. Morphological descriptors such as "myovirus", "siphovirus", and "podovirus" are still used for descriptive purposes but no longer have formal taxonomic significance[9].

This taxonomic revision resulted in extensive reorganization, including the establishment of one new order (*Crassvirales*), 22 new families, 30 subfamilies, 321 genera, and 862 species, reflecting a shift toward a genome-based classification system[9].

Phages exhibit two primary life cycles, namely the lytic and lysogenic cycles. In both cases, phages start by attaching to bacterial surfaces via specialized tail proteins, enabling the injection of their genetic material[11,12]. In the lytic cycle, phage DNA is transcribed and replicated within the host

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

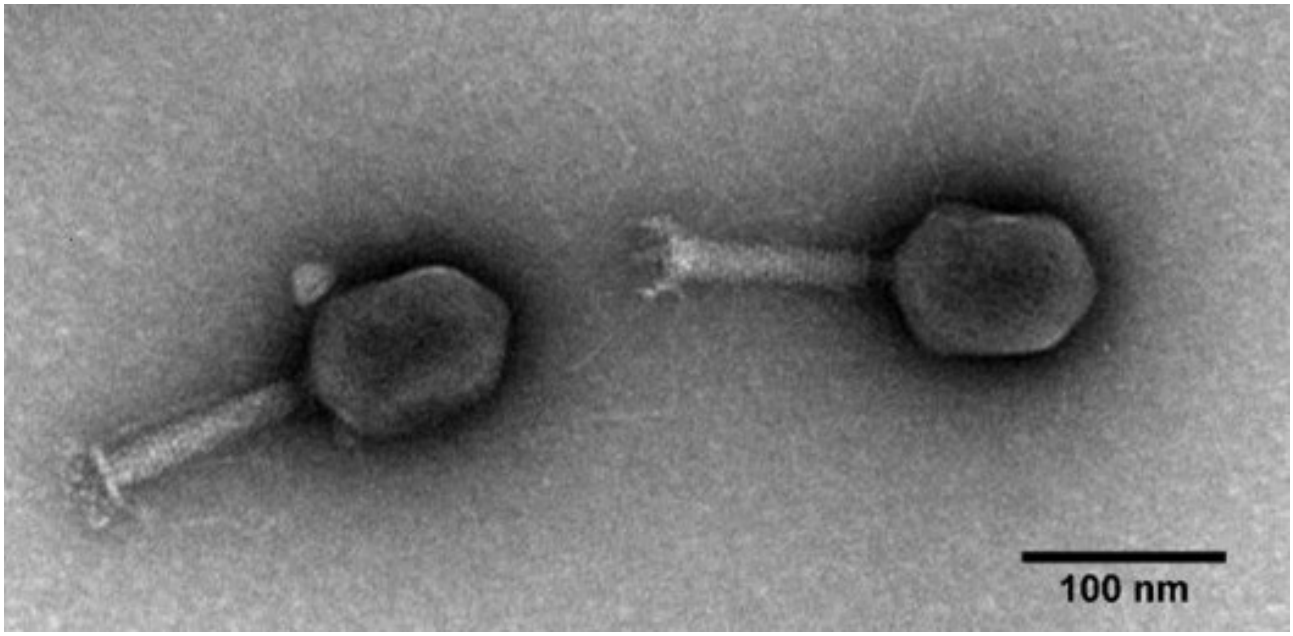


Figure 1. Transmission electron micrograph of an *Escherichia coli*–infecting bacteriophage with myovirus-like morphology from CEB's phage collection.

cell, leading to the assembly of new viral particles and, ultimately, bacterial lysis. The release of progeny phages enables subsequent rounds of bacterial infection[11,12]. In contrast, in the lysogenic cycle, the injected phage genome integrates into the bacterial chromosome as a prophage and remains dormant, being passively replicated alongside the host DNA during normal bacterial cell division[13].

Due to their capacity to specifically and exclusively infect and lyse bacterial cells, phages that exhibit a strictly lytic cycle (often called virulent phages) that do not transduce have attracted increasing attention across several fields, particularly regarding their potential application in phage therapy[14]. Phages that can alternate between a lytic and lysogenic cycle are called temperate phages and are avoided in phage therapy due to risks of bacterial persistence and gene transduction[13].

Phages are known for their high degree of host specificity, targeting only a particular range of bacterial strains and replicating without affecting non-target cells. Consequently, phage-based approaches enable the elimination of pathogenic bacteria while preserving healthy commensal microbiota[15,16].

Bacterial resistance to phages frequently arises through the emergence of bacteriophage-insensitive mutants (BIMs). Although this resistance differs mechanistically from antibiotic resistance, bacteria can employ a wide range of antiphage defense systems, including receptor modification, superinfection exclusion, restriction–modification, and Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR) mediated genome degradation, abortive infection systems, and antiphage signaling[17–19]. Interestingly, while phage-resistant bacteria often arise rapidly under experimental conditions, the acquisition of resistance is commonly associated with significant fitness costs, frequently manifested as reduced growth rates, reduced virulence, and restored antibiotic sensitivity[20,21].

Moreover, phages have also evolved multiple counter-defense strategies to circumvent bacterial antiviral systems, including anti-CRISPR proteins, nucleotide modifications evading restriction-modification systems, and tail fiber mutations recognizing altered bacterial receptors[19,22]. Consequently, co-evolutionary dynamics between phages and bacteria enable phage adaptation to BIMs, thereby restoring bacterial susceptibility and lytic activity despite initial resistance.

Phages can also act on complex environments, such as bacterial biofilms. Biofilms are clusters of bacteria encased in a self-produced matrix of extracellular polymeric substances (EPS). This protective mode of bacterial growth confers increased tolerance to antibiotics and host defenses, making biofilms more resistant than free-floating (planktonic) bacteria[23]. Several phages have demonstrated the ability to inhibit biofilm formation and reduce pre-established biofilms[24]. However, the biofilm EPS matrix itself can still provide substantial protection to bacterial cells, highlighting the need for combined or adjunctive treatment strategies[25–27].

2. Phage and antibiotic interactions

Phage therapy can be used alone or in combination with antibiotics, depending on which strategy offers the greatest therapeutic efficacy and the lowest likelihood of resistance development in each case[28–30].

It has been demonstrated that, in some cases, phages can be particularly effective against bacteria when combined with antibiotics. This phenomenon, known as phage–antibiotic synergy (PAS), is commonly observed in vitro as an increase in phage plaque size upon exposure of phage-infected bacteria to sublethal concentrations of antibiotics. Enlarged plaque size has been linked to enhanced phage adsorption rates, shortened latent periods, and increased burst sizes[28].

One of the mechanisms underlying PAS involves antibiotic-induced bacterial filamentation, a protective response of the bacteria when exposed to antibiotics and associated with inhibition of cell division. Antibiotics such as fluoroquinolones, β-lactams, and trimethoprim promote the formation of elongated, multinucleated bacterial cells, and these filamentous bacteria exhibit an increased surface area, which may enhance phage adsorption and subsequent infection[31].

Filamentous bacteria may further enhance phage production either by delaying cell lysis—allowing greater accumulation of phage particles before cell rupture—or by accelerating lysis, thereby increasing the rate of infection of neighboring cells[31].

Although multiple PAS mechanisms have been described, no single mechanism fully explains the antibacterial efficacy observed in phage–antibiotic combinations. In addition, several studies have shown that phage–antibiotic combinations can potentiate antibiotic activity, reduce the emergence of resistance, or even restore the efficacy of antibiotics against resistant bacterial strains[32].

By simultaneously targeting distinct bacterial structures, phages and antibiotics impose multiple selective pressures, which may explain the reduced likelihood of emergence of resistance. This principle is analogous to that underlying phage cocktails, where multiple phages are selected and used simultaneously to target different bacterial receptors, reducing the chance of resistance emergence[33,34].

Additional synergistic mechanisms include enhanced antibiotic penetration into biofilms, as some phages encode enzymes that can degrade the biofilm matrix, thereby facilitating antibiotic access to embedded bacterial cells[35].

Despite these synergistic effects, antagonistic interactions between phages and antibiotics have also been reported. Because virulent phages depend on host cellular machinery involved in transcription, translation, and DNA replication, antibiotics that inhibit these processes may impair phage replication, resulting in phage–antibiotic antagonism[36–38].

Furthermore, certain antibiotics may indirectly reduce phage efficacy by enhancing bacterial defense systems[31,39]. For example, some antibiotics modulate CRISPR–Cas immunity, which provides adaptive protection against phage infection through spacer acquisition and targeted cleavage of phage DNA[31,40].

Bacteriostatic antibiotics have been shown to enhance CRISPR-mediated immunity by prolonging the eclipse period, reducing phage production,

and extending the temporal window for spacer acquisition[31,39].

Given the complexity and variability of phage–antibiotic interactions, in vitro evaluation is essential before clinical application. Commonly employed assays include time–kill curves and phage–antibiotic interaction analyses, such as synograms. As demonstrated by Liu et al., PAS is strongly influenced by multiple factors, including the antibiotic mechanism of action, stoichiometry, resistance determinants, phage-specific parameters (e.g., burst size), and environmental conditions[41].

3. Tackling the challenges of antibiotic resistance

Antimicrobial resistance is a global public health issue and threatens the effective treatment of bacterial infections[3].

A key concern is the rising number of infections caused by invasive Gram-negative bacilli, which are linked to increased mortality rates[42]. The World Health Organization has updated its list of bacterial priority pathogens, highlighting the urgent need for investment, especially in treating infections caused by *Acinetobacter baumannii* resistant to carbapenems, *Enterobacterales* resistant to third-generation cephalosporins, and other carbapenem-resistant strains[43].

Phage therapy narrows the gap between MDR infections and available treatment options. Various centers offer patients phage therapy for multiple bacterial infections, including those caused by *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella spp.*, *Serratia marcescens*, *Shigella spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis*, and *Stenotrophomonas maltophilia*, among others[44].

In various environments like oceans, soil, freshwater, the human body, fermented foods, and waste, there are countless phages, each capable of infecting specific bacterial strains. Compared to antibiotics, phages are widely distributed throughout the biosphere and exhibit high diversity. However, each phage typically infects only a narrow range of bacterial strains. Because bacterial populations show substantial variation even within the same species, effective phage therapy usually requires a combination of different phages in a so-called phage cocktail. This highlights the inherently personalized nature of phage therapy, in which efficacy depends on the specific interaction between the phage receptor-binding machinery and the surface receptors expressed by the patient's bacterial isolate. In many clinically important pathogens, these receptors vary substantially between strains (even within the same species), so a phage (or a cocktail) that is effective in one patient may fail in another, despite infection by the same bacterial species[45,46]. This issue is particularly pronounced in capsulated bacteria, where the capsular polysaccharide (CPS) often acts as a dominant adsorption determinant and shows extensive strain-to-strain diversity. In *Klebsiella pneumoniae*, capsule (serotype/K-locus) differences can strongly affect phage susceptibility[47]. Similarly, in *Acinetobacter baumannii*, a critical-priority MDR pathogen, the capsule is frequently a primary receptor for phage attachment, and CPS structures are highly diverse (with large numbers of distinct capsule loci/types described), meaning that most phages infect only a limited subset of clinical isolates unless cocktails are tailored to the infecting strain's capsule type[48].

4. Phage Banks

The renewed interest in phage therapy has led to increased attention toward historical phage banks, alongside the emergence of new laboratories dedicated to phage research. Consequently, there has been a rapid expansion in the number of phage collections, ranging from small laboratory-based repositories to large institutional banks. However,

this growth has occurred with relatively limited coordination and a lack of standardized cataloguing practices, and to date, no comprehensive international registry of phage collections exists[49]. Enhanced coordination and data sharing among phage researchers are therefore critical to expanding access and increase the likelihood of successful therapeutic matching in phage therapy. Many existing collections operate as service-providing culture collections or Biological Resource Centers (BRCs), acting as custodians of phage diversity, supplying phages for a fee, and supporting both internal and external research activities[49].

Among the most well-known phage banks are those originating from the former Soviet Union, particularly the Eliava Institute of Bacteriophages, Microbiology and Virology in Georgia, dating back to 1923, which maintains over 1,000 phages, and the Hirszfeld Institute of Immunology and Experimental Therapy in Poland, established in 1952, which holds more than 850 phages[50,51].

Additional phage banks have been established over time primarily to support laboratory research, including the Félix d' Hérelle Reference Center for Bacterial Viruses in Canada (>400 phages), the American Type Culture Collection (ATCC) in the United States (approximately 350 phages), the German Collection of Microorganisms and Cell Cultures (DSMZ; approximately 450 phages), the National Collection of Type Cultures (NCTC) in the United Kingdom (>100 phages), and the Korean Phage Bank (>1,000 phages)[50].

Although efforts have been made to centralize phage collections, the establishment of national or international infrastructures remains challenging. As phage therapy has not yet been fully integrated into routine clinical practice, securing sustained public or private investment for centralized repositories is difficult[49].

Also, a critical requirement for the long-term viability of phage biobanks is the availability of reliable cryopreservation strategies. Despite their importance, standardized and universally accepted protocols for phage cryopreservation are still lacking[52,53].

5. Phage Therapy Efficacy

Phage therapy has a wide range of applications alone or in combination with antibiotics, in different anatomic sites: urinary tract infections; genital tract infections; postsurgical infections; respiratory tract infections; soft and skin tissue infections; bone and joint infections; cardiovascular and intravascular infections[51]. Phages can also penetrate complex bacterial communities, such as biofilms, and infect persistent or hard-to-reach cells (e.g., areas with poor blood circulation)[24]. In addition, phages can respond effectively to the emergence of resistant bacterial mutants, since phages replicate in situ and, under selective pressure, spontaneous mutations within the phage population can give rise to variants with advantageous traits, such as expanded host range or enhanced infectivity[4,54,55].

The inappropriate clinical use of phages between 1920 and 1930 raised important concerns about safety and efficacy[29], contradicted by recent research[56,57], where the efficacy of phage therapy against MDR bacteria has been demonstrated by several in vitro studies, showing significant reduction in bacterial loads and biofilms after phage treatment.

There is also evidence of the safety and efficacy of phages in reducing bacterial loads in in vivo models of infections, such as lung infections and wound infections[62–66]. Besides the promising results from in vitro and in vivo studies, there is an increasing number of case studies reporting encouraging results of patients with life-threatening antibiotic-resistant bacterial infections that have been successfully treated with phage therapy[63–65].

Table I (see supplementary material at the end of the article) summarizes reported clinical cases and case series describing the use of phage therapy across multiple infection sites to date.

Osteoarticular infections represent the largest body of published clinical experience with phage

therapy. In this setting, phage therapy is predominantly administered locally, as summarized in Table I, enabling high local phage concentrations despite the absence of standardized pharmacokinetic data. The heterogeneous phage dosing parameters in clinical literature reflect the lack of standardized guidelines and the individualized nature of its use.

Osteoarticular infections are difficult to treat, as microorganisms adhere to devitalized bone and prosthetic material, forming mature biofilms[108,122–124] with limited antibiotic penetration and high bacterial persistence. Phage therapy may target bacteria embedded within biofilm partly through the production of depolymerases that degrade the biofilm matrix and through local phage amplification at the site of infection[24].

Cardiovascular and intravascular infections are rare but severe, including endocarditis, prosthetic valve infections, and vascular graft infections. In this context Phage therapy has been almost exclusively used as salvage adjunctive therapy (commonly intravenous), typically combined with prolonged systemic antibiotics and, when feasible, surgery. The observed tolerability of intravenous phage administration, even in critically ill patients, is a clinically relevant finding[89–98].

Clinical experience with phage therapy in respiratory infections remains limited but has increased in recent years. Phage therapy is predominantly delivered by nebulization, and doses are rarely reported, as summarized in Table I. In this setting, even when phage therapy could not achieve complete microbiological eradication, the majority of patients showed consistently clinical benefit[99,101,102,105–107].

The lung represents a dynamic compartment with rapid clearance mechanisms[125], making pharmacokinetics particularly relevant yet poorly characterized as reflected by inconsistent dosing and limited pharmacokinetic data reported in published clinical cases.

In urinary tract infections, different administration routes are reported, such as oral, rectal, and intravesical instillations. Again, data on specific dosing schedules is rarely reported. Of notice, in a notable proportion of cases, phages were administered without concomitant antibiotics[112–115,121].

In summary, Table I illustrates an important wide range of concomitant antimicrobial agents spanning from narrow- to broad-spectrum antibiotics. No evidence of phage-antibiotic antagonism was reported.

Across the reported cases, phage selection was consistently guided by phagogram testing, and systemic antibiotics are almost always prescribed concomitantly with phage therapy. There was marked heterogeneity in phage dosing, routes of administration, and treatment duration. These findings reflect a prescription experience-based and highlight the need of standardized treatment protocols. As discussed by Abedon et al.[126], phages are self-amplifying biological agents whose replication depends on the local bacterial burden, suggesting that precise dosing may be less critical than for conventional antimicrobials and that repeated administration at the site of infection may not always be necessary.

Several case reports document the use of cocktails comprising two or more phages[72,74,75,77,82,84,87,95,96,106,107] targeting the same bacterial strain and administered either simultaneously or sequentially to avoid the likelihood of resistance emergence during phage therapy[127]. Importantly, even when phage resistance is documented, it does not necessarily correlate with clinical failure, as demonstrated by Yang et al. and Li et al.[99,105].

Furthermore, across reported clinical cases, phage therapy was associated with consistently low rates of phage-related adverse events, and no dose-dependent toxicity has been described to date[127,128].

Personalized phage therapy, while offering high specificity and the potential for targeted therapy,

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

is inherently time-consuming. The process typically requires bacterial isolation, phage susceptibility testing, regulatory approval, and often customized phage preparation. These steps may take several days to weeks, limiting its feasibility in acutely septic patients in need of immediate therapy[130–132]. This limitation is particularly relevant in cardiovascular and pulmonary infections, where patients frequently present with acute or rapidly progressive disease. Consistent with this constraint, the summarized cases in Table I predominantly describe phage therapy as adjunctive therapy, initiated after prolonged antibiotic exposure, infection recurrences, or when surgical options were limited.

Interestingly, phage therapy use is not restricted to infection treatment, and it can play an important role as a prophylactic agent or microbiome regulator in colonized patients, as well as in the construction of antivenoms and biocontrol in food manufacturing, among other applications[44,133–135].

6. Phage Pharmacokinetics and Pharmacodynamics

Therapeutic optimization of phages is essential to achieve the desired therapeutic effect while minimizing the occurrence of toxicity and resistance[136]. In this context, a thorough understanding of their pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) properties is required. Pharmacokinetics refers to the mechanisms involved in determining phage concentrations within the organism, whereas pharmacodynamics describes the effects that phages may exert on the human body[137].

The wide diversity of phages, formulations, and treatment regimens hinders the establishment of general conclusions regarding their in vivo pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) characteristics and bioavailability[136]. Despite the extensive use of phages in several countries, the lack of PK/PD information remains a persistent challenge for phage therapy[136,138,139]. As biological entities capable of rapid self-replication at the site of infection and characterized by single-hit bacterial killing kinetics, phages exhibit highly complex PK/PD behavior[136,139,140].

The main pharmacokinetic and pharmacodynamic elements to be considered in phage therapy include their pharmacological characteristics, the route of administration, the site of bacterial infection, the relative concentrations of phages and bacteria at different anatomical locations (including the site of infection, when feasible), and the interaction with the host immune system[137].

6.1 Phage Pharmacokinetics

In comparison with antibiotics, phages are living biological entities that replicate in the presence of susceptible bacteria, exhibiting PK profiles that are considerably more complex than those of conventional antibacterial agents[139]. Therefore, sensitive and validated quantification methods are required for appropriate PK/PD monitoring of phages[136].

To describe PK in phage therapy, it is necessary to consider how phages interact with the host organism, including the evaluation of absorption, distribution, metabolism, and elimination processes, as well as phage dosing strategies[137].

The phage dose is the number of particles of each administered phage solution and forms the basis for PK determination[136].

Several techniques have been employed to investigate the in vivo PK properties of phages, including the measurement of phage titers in body fluids, as well as phage labeling as an alternative approach to assess their distribution[136].

Intravenous administration of phages has proven to be effective, providing good tissue penetration, particularly in tissues affected by inflammatory processes, with a consequent increase in endothelial barrier permeability[137].

Bacteriophages can circulate and accumulate in different organs and tissues[136]. They have been detected in blood, bronchoalveolar lavage fluid, feces, lungs, heart, liver, kidneys, spleen, and brain

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

tissue, indicating that they are capable of crossing the blood–brain barrier[136]. Although phages appear to access multiple tissues with relative ease, it remains unclear whether therapeutic concentrations at sites of infection can be achieved regardless of the administration route[136].

Phages accumulate in the liver and spleen, which are the organs responsible for their inactivation and elimination[137]. The elimination of phages through urine is low[137].

It is important to note that the innate immune system also plays a fundamental role in phage elimination, mainly through phagocytosis[140].

6.2 Phage Pharmacodynamics

PD focuses on defining the relationship between phage concentration and bacterial elimination and on evaluating potential adverse effects associated with phage therapy. Primary PD studies aim to determine the effective phage concentration capable of reducing or eradicating bacterial loads to restore health, commonly quantified using the multiplicity of infection, which represents the ratio of phages to bacterial cells[136]. Because not all administered phages successfully interact with bacteria, PD modelling must account for adsorption rates and bacterial density, reflecting the dynamic predator–prey relationship unique to phage therapy. Two main therapeutic strategies are described: passive therapy, which relies on administering phages in excess of the bacterial burden, and active therapy, which leverages phage replication at the infection site once bacterial and phage threshold concentrations are exceeded[137]. Secondary PD studies address safety considerations, including toxicity linked to endotoxin contamination and broader effects on the microbiota, immune system, and eukaryotic cells, underscoring the need for rigorous purification and evaluation[137]. Together, these PD principles highlight that, unlike antibiotics, phage exposure and response are interdependent, making careful optimization of phage dosing and bacterial targeting essential for effective and safe clinical application[137].

7. Safety profile and Adverse Effects

Phage therapy has demonstrated safety, tolerability, and efficacy in multiple clinical trials targeting different bacterial infections, resulting from its specific targeting of bacteria without affecting mammalian cells[127]. Even at high concentrations, phage therapy has demonstrated excellent biosafety profiles[128].

Although clinical trials suggest that phage therapy is generally safe and well tolerated across a range of diseases and patient profiles, it is essential to recognize that patient-specific characteristics—such as immune status and comorbidities—as well as the phages used, the dosing regimen, and the route and/or method of administration, may influence the occurrence and severity of adverse reactions[127].

In cases where adverse effects were reported—such as pulmonary exacerbations in cystic fibrosis, bruising, dizziness, fatigue, headaches, weight gain, cough, nasal congestion, postoperative wound complications, and gastrointestinal disturbances — they were often nonspecific and their direct relation to phage treatment remains unproven[127]. The adverse effects may have been attributable to other factors, such as the underlying clinical condition and/or concomitant treatments, rather than to phage therapy[71–140].

One of the main safety concerns regarding phages involves the presence of residual endotoxins in preparations[128]. Endotoxins are lipopolysaccharides found in the outer membrane of Gram-negative bacteria and are released during bacterial lysis or death[128]. These endotoxins are highly immunogenic and can raise body temperature, reduce white blood cell counts, and even cause shock[128]. Therefore, effective endotoxin removal processes are necessary to meet stringent safety standards and facilitate the standardized use of phage therapies[128].

Another challenge lies in the production of anti-phage antibodies, which can limit the therapeutic efficacy of phage preparations[128]. In mammalian

hosts, serum immunoglobulin M and immunoglobulin G antibodies can reduce or inhibit phage activity, respectively[128]. The host immune response to bacterial infection may lead to rapid clearance of phages from the system, thereby compromising their therapeutic efficacy[128].

Although phages have been reported to induce only mild immune responses, further studies are still required[128].

Finally, phages are composed of proteins and nucleic acids, which can interact with the human immune system and elicit immunogenicity and potentially trigger allergic reactions[128].

Pharmacovigilance efforts, including post-marketing surveillance and adverse event reporting systems, are essential for monitoring the safety of phage-based products in real-world settings and for identifying any rare or unexpected adverse effects that may arise over time[127].

8. Local Experience - Phage therapy in Portugal

Phage therapy is already a commonly used practice in the treatment of antibiotic-resistant infections in Australia, Belgium, France, Georgia, Germany, Poland, Russia, and the United States of America in dedicated phage therapy centers[141–142].

A framework allowing the use of phage therapy in clinical practice was recently approved in Portugal (INFARMED Deliberation nº 112/CD/2024). According to this resolution, phage therapy may be used as a magistral preparation for individual patients, in accordance with Article 3(1) of Directive 2001/83/EC (magistral formula) and Article 5 (direct responsibility of a healthcare professional). Only non-genetically modified bacteriophages are covered under this framework[143].

The magistral preparation must be carried out exclusively in a hospital pharmacy, based on an individualized medical prescription for a specific patient, and in compliance with Good Practices for the Preparation of Manipulated Medicines. The entity responsible for producing the active agents (bacteriophages) must provide well-characterized bacteriophages, maintain a master phage bank, and perform quality assessments at two levels: genetic control and quality parameter control of the different production batches, ensuring the maintenance of appropriate batch records and certificates of analysis[143].

Once the clinical team decides to propose phage therapy, its use requires validation by the Ethics Committee, the Pharmacy and Therapeutics Committee, and the local Program for the Prevention and Control of Infections and Antimicrobial Resistance unit. Following each treatment, the outcome must be reported to INFARMED[143].

In Portugal, several laboratories and companies are dedicated to phage research and production. The Centre of Biological Engineering (CEB) at the University of Minho is a national reference in phage research with a substantial body of published literature, including review articles and preclinical studies addressing both the efficacy and the challenges of phage therapy[25,26,145,146]. CEB is also involved in personalized phage production for Portuguese patients, in collaboration with the Queen Astrid Military Hospital - QAMH (Belgium) and, in 2025, formally announced the creation of a laboratory dedicated to the production of therapeutic phages[144].

Technophage, a Lisbon-based biotechnology company, has nearly two decades of experience in the development and manufacture of phage cocktails. The company has already supported compassionate-use treatments in countries such as France and Israel[147].

LxBio is another Portuguese biopharmaceutical company engaged in phage innovation and integrated into international networks such as PhageEU, although it does not yet have a publicly disclosed clinical pipeline[148].

In addition, numerous national academic laboratories generate knowledge, tools, and biomaterials

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

that may support phage therapy programs. The PhaBRIC laboratory at the Institute for Medicines Research (iMed), University of Lisbon, focuses on phage biology and lytic proteins, studying mechanisms of bacterial lysis and phage–host interactions, and developing phage-derived agents targeting *Enterococcus spp.*, *Mycobacterium tuberculosis* and *Staphylococcus spp.*[149].

The BeSurf group at i3S, University of Porto, specializes in BioEngineered Surfaces, developing biomaterials and surfaces functionalized with phages or phage-derived elements to prevent device-associated infections and osteomyelitis, exploring targeted and antibiotic-free approaches[150].

Finally, the International Iberian Nanotechnology Laboratory (INL), located in Braga, develops projects such as "Phages on Chip", which integrate bacteriophages into microfluidic devices for diagnostic applications and for addressing the antimicrobial resistance crisis[151].

To date, CEB has contributed to more than 20 phage therapy treatments in Portugal targeting strains of *Mycobacterium abscessus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*.

In the remainder of this section, we describe the workflow implemented at CEB that goes from the identification of a suitable patient to the follow-up of those receiving phage therapy.

Box 1: Phage therapy workflow developed by CEB in collaboration with the Queen Astrid Military Hospital and with Portuguese hospitals.

Identification of Suitable Patient

Patient identification is conducted in both inpatient and outpatient units during routine medical appointments. Following initial selection, an Infectious Diseases specialist evaluates the patient's clinical condition and discusses the case within a multidisciplinary team, according to the patient's condition and the source of infection.

Eligible candidates are then referred to the CEB via email. The physician responsible for the case must complete the patient's clinical file and submit it to CEB. This file is subsequently reviewed by a multidisciplinary evaluation team, composed of members from both CEB and the QAMH. The team determines whether the clinical condition justifies the use of phage therapy, considering patient characteristics, infection site, microbiological data, and other relevant factors.

In general, phage therapy is considered for patients with chronic osteomyelitis, periprosthetic joint infections without curative surgical options, diabetic foot infections caused by difficult-to-treat bacteria, and patients with structural lung diseases (such as bronchiectasis or cystic fibrosis) presenting chronic colonization or infection with no clinical improvement under standard-of-care treatments.

Regulatory Requirements

If treatment is approved and active phages against the patient's strain are available, the patient is provided with an informed consent form. The treating physician must then submit the required documentation for review by the hospital's Therapeutic Pharmacy Committee and the local Ethics Committee.

Clinical Procedures

Following approval by the Therapeutic Pharmacy Committee and the Ethics Committee, collection of bacteriological samples from the infection site is scheduled. Pathogenic bacteria are isolated from these samples and forwarded to CEB, where phage susceptibility testing is performed on all recovered bacterial strains.

When multiple phages demonstrate activity against the same strain or strains, those with the highest efficiency of plating (EOP) are prioritized. If uncertainty remains regarding optimal phage selection, additional pharmacokinetic and efficacy assays are conducted. These assays evaluate both individual phages and phage combinations to identify the formulation that most effectively reduces bacterial burden.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

The selected phages are produced and supplied by the QAMH. Upon receipt, phage stocks are stored at 2–8 °C to preserve viability. Final preparation is performed according to the medical prescription and maintained at 2–8 °C until administration, for a maximum period of one week.

Medical Prescription

Phage therapy is prescribed by the treating physician, with the dose, administration frequency, and treatment duration being previously discussed within a multidisciplinary team involving an Infectious Diseases Specialist and agreed upon with the QAMH team.

Follow-up

After completion of treatment, the physician responsible for the case completes a standardized follow-up form including information from the pre-treatment, treatment, and post-treatment periods, considering microbiological analyses, clinical symptoms, concomitant medications, and any potential adverse events related to therapy. The physician also reports whether, following phage therapy, the patient eradicated the target strain, experienced clinical improvement, or showed no noticeable changes during treatment.

Following treatment, additional experimental assays may be conducted at CEB using serum or sputum samples collected from the patient before, during, and after therapy. Serum-based assays are used to determine whether anti-phage antibodies were generated during treatment and, when present, to quantify antibody titers.

In patients with respiratory tract infections, sputum-based assays are performed to evaluate the reduction or eradication of the target bacterial strain and to assess potential changes in the strain's antibiotic susceptibility over the course of therapy.

In both cases, phage susceptibility testing is repeated using the phages administered during treatment to determine whether any alterations in phage sensitivity occurred during therapy.

Conclusion

This review provides a comprehensive overview of phage therapy, spanning fundamental phage biology, pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations, and available clinical evidence regarding efficacy and safety.

There is marked heterogeneity in phage dosing, routes of administration, and treatment duration, reflecting the current reliance on experience-based prescribing and highlighting the need for standardized treatment protocols.

Overall, the majority of reported cases described clinical resolution, with consistently low rates of phage-related adverse events, supporting the favorable safety profile of phage therapy.

Finally, in Portugal, several laboratories and companies are actively engaged in phage research and production, and a growing body of clinical experience is emerging. Together, these developments support the progressive integration of phage therapy into modern infectious disease management frameworks.

Author Contributions

Joana Alves and Joana Azeredo: Conceptualization, writing—original draft preparation, writing—review and editing.

Ana Cláudia Carvalho: Conceptualization, writing—review and editing.

Carlos Capela, Betânia Faria, Rosalina Leite, Luciana Meneses, and Diana Priscila Pires: Writing—original draft preparation, writing—review and editing.
All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding / Sponsorship

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Ethics statement

This study is a review of previously published literature and did not involve human participants or animals. Therefore, ethical approval and informed consent were not required.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Table I. Clinical use of bacteriophage therapy: reported cases and case series

Author, year	Infection	*n*	Microbiology	Phage preparation[1]	Route of administration, dosage, frequency and duration	Combined antibiotics	Reported outcome	Adverse events	Ref.
Osteoarticular infections									
Eschweiler et al., 2025	Prosthetic joint infection	3	MDR Gram - *S. epidermidis*, *S. capitis*, *Cutibacterium acnes*	Commercial phage cocktail	Oral and intralesional 10–30 mL per dose (variable) Once or twice daily 1–8 days (short patient-dependent courses)	Ampicillin/ sulbactam Teicoplanin Amoxicillin/ clavulanate	Resolution	Not reported	[66]
Cammuso et al., 2025	Prosthetic joint infection	1	*S. epidermidis*	Personalized phage therapy	Intra-articularly and intravenously 7×10^9 PFU/dose, IA, twice daily, 7 days and IV, daily 14 days	Daptomycin Rifampin Linezolid	Resolution under suppressive antibiotic therapy	Hypotension, hypertension, low-grade fever, chest pain, rigors, and wheezing; increased liver enzymes	[67]
Wahl et al., 2025	Prosthetic joint infection	1	MRSA	Personalized phage therapy	Intra-articularly and intravenously 1×10^7 PFU/mL, 10 days	Daptomycin Trimethoprim/ sulfamethoxazole	Resolution; death at 6 months unrelated to infection	Not reported	[68]
Doub et al., 2023	Prosthetic joint infection	1	*Enterococcus faecalis*	Personalized phage therapy	Intra-articularly then intravenously 1×10^{10} PFU/mL (10 mL, IA), 2 days 1×10^{10} PFU/mL (50 mL, IV), 4 days	Daptomycin	Resolution	Not reported	[69]
Doub et al., 2022	Chronic PJI	1	MRSA	Personalized phage therapy	Intra-articularly then intravenously 1×10^9 PFU/mL (10 mL, IA), single dose 2×10^8 PFU/mL, 3 doses, IV	Daptomycin Ceftaroline	Resolution	Increased liver enzymes	[70]

Continued on next page

https://revista.spdimc.org/rpdi — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Table I. Clinical use of bacteriophage therapy (continued)

Author, year	Infection	*n*	Microbiology	Phage preparation	Route of administration, dosage, frequency and duration	Combined antibiotics	Reported outcome	Adverse events	Ref.
Doub et al., 2022	Chronic PJI	1	*Klebsiella pneumoniae* ESBL +	Personalized phage therapy	Intra-articularly then intravenously 1×10^{10} PFU/mL (20 mL, IA), 2 days 1×10^{10} PFU/mL (50 mL, IV), 2 days	Ertapenem	Resolution	Not reported	[71]
Ferry et al., 2022	Spondylodiscitis with spinal abscess	1	*Pseudomonas aeruginosa*	Personalized phage therapy	Intraoperative and intravenously 1×10^{6} PFU/mL (7 mL) IO, single dose 1×10^{6} PFU/mL (30 mL) IV, 21 days	Cefiderocol Colistin	Resolution	No adverse events reported	[72]
Schoeffel et al., 2022	Prosthetic joint infection	1	MRSA	Personalized phage therapy	Intra-articularly or intravenously 1.2×10^{9} PFU/mL (10 mL), IA, single dose 1.2×10^{9} PFU/mL, IV, 3 days	Daptomycin Trimethoprim/ sulfamethoxazole	Resolution	Increased liver enzymes	[73]
Eskenazi et al., 2022	Osteoarticular infection related to left femur fracture	1	*Klebsiella pneumoniae* MSSA	Personalized phage therapy	Intraoperative and catheter drainage 1×10^{8} PFU/mL (100 mL) IO 1×10^{8} PFU/mL (20 mL) CD, q8h, 5 days	Meropenem Colistin Ceftazidime/ avibactam	Resolution	Not reported	[74]
Racenis et al., 2022	Periprosthetic joint infection and chronic osteomyelitis	1	MDR *Pseudomonas aeruginosa*	Personalized phage therapy	Intraoperative and catheter drainage 1×10^{9} PFU/mL (100 mL) IO 1×10^{8} PFU/mL (20 mL) CD, q8h, 14 days	Colistin Meropenem Ceftazidime	Resolution	Not reported	[75]
Neuts et al., 2021	Osteoarticular/ recurrent chronic infection Prosthetic Hip Infection	1	*Enterococcus faecalis*	Commercial phage cocktail	Oral (dose not reported), twice daily Two 19-day cycles separated by a 2-week break (no surgery)	Amoxicillin Doxycycline	Resolution	Not reported	[76]
Ferry et al., 2021	Osteoarticular Prosthetic Knee Infection	1	*Pseudomonas aeruginosa*	Personalized phage therapy	Intra-articularly 1×10^{9} PFU/mL (30 mL) Single dose	Ceftazidime Ciprofloxacin	Resolution (death not related to infection)	Not reported	[77]

Continued on next page

https://revista.spdimc.org/rpdi — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Table I. Clinical use of bacteriophage therapy (continued)

Author, year	Infection	*n*	Microbiology	Phage preparation	Route of administration, dosage, frequency and duration	Combined antibiotics	Reported outcome	Adverse events	Ref.
Doub et al., 2021	Osteoarticular Prosthetic Knee Infection	1	MRSE	Personalized phage therapy	Intra-articularly 2×10^{10} PFU (10 mL) Single dose	Daptomycin	Resolution	Increased liver enzymes	[78]
Cano EJ et al., 2021	Osteoarticular PJI	1	*Klebsiella pneumoniae*	Personalized phage therapy	Intravenously 6.3×10^{10} PFU (50 mL) Once daily, 8 weeks	Minocycline	Resolution	Not reported	[79]
Ramirez-Sanchez et al., 2021	Prosthetic Joint Infection	1	MSSA	Personalized phage therapy	Intra-articularly and intravenously 1×10^{10} PFU/mL (50 mL) IA, single dose 1×10^{10} PFU/mL (30 mL) IV, BID, 6 weeks	Cefazoline	Resolution	Serum neutralization	[80]
Van Nieuwenhuyse et al., 2021	Chronic polymicrobial infection of pelvic allografts	1	*Clostridium hathewayi*, *Finegoldia magna*, *Proteus mirabilis*, *S. aureus*	Personalized phage therapy	Intraoperative and catheter drainage 1×10^{7} PFU/mL (50 mL) IO, single dose 1×10^{7} PFU/mL (40 mL) CD, TID, 7 days 1×10^{7} PFU/mL (30 mL) CD, BID, 7 days	Clindamycin Rifampicin Ciprofloxacin	Resolution	Not reported	[81]
Ferry et al., 2020	Prosthetic Knee Infection	3	MSSA	Personalized phage therapy	Intra-articularly 1×10^{9} PFU/mL, IA, single dose	Daptomycin-based combination, followed by oral therapy and SAT	Resolution	Not reported	[82]
Doub et al., 2020	Chronic periprosthetic infection	1	MRSA	Personalized phage therapy	Intra-articularly and intravenously 5.4×10^{9} PFU/mL (10 mL) IA, single dose 2.7×10^{9} PFU/mL (50 mL) IV, 3 days	Daptomycin	Resolution	Increased liver enzymes (IV phage therapy discontinued)	[83]

Continued on next page

https://revista.spdimc.org/rpdi — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Table I. Clinical use of bacteriophage therapy (continued)

Author, year	Infection	*n*	Microbiology	Phage preparation	Route of administration, dosage, frequency and duration	Combined antibiotics	Reported outcome	Adverse events	Ref.
Onsea et al., 2019	Chronic osteomyelitis	4	*S. epidermidis* *Pseudomonas aeruginosa* *S. aureus* *Enterococcus faecalis*	Personalized phage therapy (one patient with *P. aeruginosa* was non-susceptible to phage); Commercial phage cocktail (for *E. faecalis*)	Intraoperative and catheter drainage 1×10^7 (10–40 mL) IO, single dose 1×10^7 (10–40 mL) CD, TID, 7–10 days	Concomitant systemic antibiotics (including glycopeptides ± rifampicin), adjusted to pathogen susceptibility	Resolution (one patient had recurrence of infection, although with a different agent)	One patient with local pain and redness (patient with the commercial phage cocktail)	[84]
Nir-Paz et al., 2019	Bone traumatic left tibial infection	1	*Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*	Personalized phage therapy	Intravenously 5×10^7 PFU/mL (1 mL), TID, 5 days	Colistin Meropenem	Resolution	Not reported	[85]
Ferry et al., 2018	Chronic periprosthetic infection	1	*S. aureus*	Personalized phage therapy	Intra-articularly 1×10^{10} PFU/mL (10 mL), single dose	Daptomycin Amoxicillin Clindamycin	Resolution	Not reported	[86]
Ferry et al., 2018	Periprosthetic infection	1	XDR *Pseudomonas aeruginosa*	Personalized phage therapy	Intra-articularly $\approx 10^8$ PFU/mL (10 mL), every 3 days, 4 administrations	Ceftolozane–tazobactam (local: colistin)	Resolution	Not reported	[87]
Fish et al., 2018	Diabetic foot ulcer with osteomyelitis	1	MRSA	Commercial phage cocktail	Local perilesional soft-tissue and intraosseous injection 0.7 mL (PFU not reported), once weekly, 7 weeks	Levofloxacin (without any improvement and suspended)	Resolution	Not reported	[88]
Cardiovascular and intravascular infections									
Eifferman et al., 2025	Recurrent prosthetic valve endocarditis with infected Bentall (aortic graft infection)	1	*P. aeruginosa*	Personalized phage therapy	Intravenously 1×10^{10} PFU (10 mL), BID, 7 days	Ceftazidime Ciprofloxacin	Resolution	Not reported	[89]

Continued on next page

https://revista.spdimc.org/rpdi — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Table I. Clinical use of bacteriophage therapy (continued)

Author, year	Infection	*n*	Microbiology	Phage preparation	Route of administration, dosage, frequency and duration	Combined antibiotics	Reported outcome	Adverse events	Ref.
Hameed et al., 2024	Post-cardiac surgery mediastinitis	1	MDR *Klebsiella pneumoniae*	Personalized phage therapy	Local administration via mediastinal drains	Systemic antibiotics maintained (not fully detailed)	Resolution	Not reported	[90]
Racenis et al., 2023	LVAD driveline infection	1	MDR *Pseudomonas aeruginosa*	Personalized phage therapy	IV + local; IV concentrations 10^7–10^{11} PFU/mL	Colistin Ceftazidime/ avibactam Amikacin	Resolution	Not reported	[91]
Rojas et al., 2022	Intrapericardial LVAD outflow graft infection	1	*Staphylococcus aureus*	Personalized phage therapy	Local application at wound closure	Systemic antibiotics maintained (not fully detailed)	Significant reduction of infection	Not reported	[92]
Grambow et al., 2022	Infected thoracic aortic stent graft	1	MSSA	Personalized phage therapy	Local extravascular + endovascular application, repeated instillation over 3 days	Flucloxacillin Cefuroxime	Resolution	Not reported	[93]
Puschel et al., 2022	LVAD driveline infection	1	*Proteus mirabilis* *S. aureus*	Personalized phage therapy	Local application after debridement	Piperacillin tazobactam	Resolution	Not reported	[94]
Rubalskii et al., 2020	Implant- and transplant-associated cardiothoracic infections	8	*S. aureus*, *E. faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*	Personalized phage therapy	Variable: local ± oral ± inhaled $\sim 1 \times 10^8$ PFU/mL Duration not standardized	Systemic antibiotics maintained (not fully detailed)	Eradication in 7/8 patients	Not reported	[95]
Aslam et al., 2019	LVAD infection with sternal osteomyelitis and recurrent bacteremia	1	MSSA	Personalized phage therapy	Intravenously 3×10^9 PFU BID 28 days	Cefazolin Minocycline	Resolution	Not reported	[96]

Continued on next page

https://revista.spdimc.org/rpdi — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Table I. Clinical use of bacteriophage therapy (continued)

Author, year	Infection	*n*	Microbiology	Phage preparation	Route of administration, dosage, frequency and duration	Combined antibiotics	Reported outcome	Adverse events	Ref.
Gilbey et al., 2019	Prosthetic valve endocarditis	1	MSSA	Personalized phage therapy	Intravenously 1×10^9 PFU BID 14 days	Flucloxacillin + ciprofloxacin + rifampicin	Resolution	No adverse event attributable to phage therapy	[97]
Chan et al., 2018	Aortic graft infection with aorto-cutaneous fistula	1	*Pseudomonas aeruginosa*	Personalized phage therapy	Single local application directly to graft	Ceftazidime	Resolution	Not reported	[98]
Respiratory tract infections									
Yang et al., 2025	Lung infection	1	Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*	Personalized phage therapy	Nebulized 9×10^9 PFU/mL 14 days	Colistin	Clinical improvement; persistent *Pseudomonas aeruginosa* colonization (no eradication). Phage resistance detected	Not reported	[99]
Tenney et al., 2024	VAP (burned patient)	1	XDR *Pseudomonas aeruginosa*	Personalized phage therapy	Nebulized and intravenous 2×10^9 PFU/mL, 3 inhaled doses, 5 mL 2×10^8 PFU/mL, daily IV, 50 mL, 7 days	Imipenem–relebactam Colistin (inhaled)	Resolution (pneumonia recurrence after 1 month; repeated phage course with favorable outcome)	No adverse event attributable to phage therapy	[100]

Continued on next page

https://revista.spdimc.org/rpdi — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Table I. Clinical use of bacteriophage therapy (continued)

Author, year	Infection	*n*	Microbiology	Phage preparation	Route of administration, dosage, frequency and duration	Combined antibiotics	Reported outcome	Adverse events	Ref.
Kohler et al., 2023	Lung infection	1	MDR *Pseudomonas aeruginosa*	Personalized phage therapy	Nebulized daily dose of 5×10^9 PFU, 7 days	Concomitant suppressive antibiotics (not specified)	Clinical improvement without eradication; recurrence requiring repeated phage course	Transient hypoxia, single febrile episode	[101]
Li et al., 2023	Chronic lung infection (interstitial lung disease)	1	*Pseudomonas aeruginosa*	Personalized phage therapy	Nebulized 1×10^8 PFU/mL (10 mL) BID, 3 days	Multiple systemic antibiotics prior to phage therapy, discontinued during repeated nebulized phage courses	Transient elimination of *Pseudomonas aeruginosa* in sputum; significant improvement of infection; recurrence, not eradicated	Not reported	[102]
Haidar et al., 2023	Lung infection (lung transplant)	1	MDR *Burkholderia multivorans*	Not specified	Nebulized 3.33×10^9 PFU per dose 3 mL per dose 7 days	Concomitant suppressive antibiotics (not specified)	Clinical failure and death	No adverse event attributable to phage therapy	[103]
Levêque et al., 2023	Lung infection (lung transplant)	1	XDR *Pseudomonas aeruginosa*	Personalized phage therapy	Multiple nebulized doses (not specified)	Continuous inhaled colistin and multiple systemic antibiotics (including cefiderocol and aminoglycosides, adjusted over time)	Microbiological response without clinical success; death	Not reported	[104]

Continued on next page

https://revista.spdimc.org/rpdi — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Table I. Clinical use of bacteriophage therapy (continued)

Author, year	Infection	*n*	Microbiology	Phage preparation	Route of administration, dosage, frequency and duration	Combined antibiotics	Reported outcome	Adverse events	Ref.
Li et al., 2023	Chronic pulmonary infection	1	MDR *Klebsiella pneumoniae*	Personalized phage therapy	Nebulized $> 1 \times 10^9$ PFU/mL 5 mL, 2 single-day courses, each with 3 nebulized doses	Concomitant systemic antibiotics (regimens not specified)	Clinical improvement despite incomplete eradication. Phage resistance detected	Not reported	[105]
Chen et al., 2022	Chronic pleuropulmonary infection after lobectomy	1	MDR *Pseudomonas aeruginosa*	Personalized phage therapy	Nebulized and intrapleural Dosage not consistently reported Nebulized BID and intrapleural QD, 11 days and then intensified nebulized regimen (duration not specified)	Amikacin Ceftazidime–avibactam Fosfomycin	Persistent colonization; increased susceptibility to antibiotics after phage therapy	Not reported	[106]
Wu et al., 2021	Secondary bacterial pneumonia	4	Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*	Personalized phage therapy	Nebulized 2×10^9 PFU per administration Repeated doses (exact duration varied per patient)	Concomitant suppressive antibiotics (not specified)	Reduced bacterial load with clinical improvement	Not reported	[107]
Maddocks et al., 2019	VAP	1	MDR *Pseudomonas aeruginosa*	Personalized phage therapy	Nebulized and intravenously 4 mL undiluted, BID, Neb 100 mL, BID, IV	Ciprofloxacin Gentamicin	Resolution	Not reported	[108]
Aslam et al., 2019	Lung transplant	3	*Pseudomonas aeruginosa* (n=2), *Burkholderia dolosa* (n=1)	Personalized phage therapy	Nebulized and intravenously (exact PFU and duration not specified)	Concomitant suppressive antibiotics (not specified)	Clinical improvement in 2/3 patients; relapse and death in 1 patient	Not reported	[109]
Law et al., 2019	Lung infection (waiting lung transplant)	1	MDR *Pseudomonas aeruginosa*	Personalized phage therapy	Intravenously 1×10^9 PFU/mL (IV dosing, repeated)	Colistin Azithromycin Piperacillin–tazobactam Carbapenem	Resolution	Not reported	[110]

Continued on next page

https://revista.spdimc.org/rpdi — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Table I. Clinical use of bacteriophage therapy (continued)

Author, year	Infection	*n*	Microbiology	Phage preparation	Route of administration, dosage, frequency and duration	Combined antibiotics	Reported outcome	Adverse events	Ref.
Genito-Urinary Tract Infections									
Cook et al., 2025	Recurrent UTI	1	MDR *E. coli*	Personalized phage therapy	Oral, intravesical instillation and then topical formulation 4.3×10^{11} PFU in 100 mL, single dose, oral 4.3×10^{11} PFU in 100 mL, single dose 2.6×10^{9} PFU (topical), 3 days	Not specified	Clinical improvement with reduction in UTI episodes	Not reported	[111]
Cesta et al., 2025	Chronic bacterial prostatitis	1	*E. coli*	Personalized phage therapy	Rectal and oral administration for several weeks (exact PFU and duration not specified)	No combined antibiotics	Resolution	Not reported	[112]
Johri et al., 2023	Chronic bacterial prostatitis	1	*E. coli*	Personalized phage therapy	Rectal and oral administration for several weeks (exact PFU and duration not specified)	No combined antibiotics	Resolution	Not reported	[113]
Le et al., 2023	Recurrent UTI (transplant)	1	*Klebsiella pneumoniae* ESBL +	Personalized phage therapy	Intravenously, 4 weeks (exact PFU not specified)	No combined antibiotics	Resolution, no recurrence for 6 months	Not reported	[114]
Johri et al., 2021	Chronic prostatitis	1	*E. coli*	Personalized phage therapy	Oral and rectal Several weeks (exact PFU and duration not specified)	No combined antibiotics	Resolution	Not reported	[115]
Rostkowska et al., 2021	Recurrent UTI	1	*Klebsiella pneumoniae* ESBL +	Phage cocktail with confirmed lytic activity	Intrarectal, repeated courses (exact PFU and duration not specified)	Meropenem Colistin	Resolution only after nephrectomy	Not reported	[116]
Terwilliger et al., 2021	Recurrent UTI and prostatitis	1	*E. coli* ESBL +	Personalized phage therapy	Intravenous, 2 weeks (exact PFU not specified)	Ertapenem	Resolution	Not reported	[117]
Bao et al., 2020	UTI	1	*Klebsiella pneumoniae*	Personalized phage therapy	Intravesical, repeated instillations (exact PFU and duration not specified)	Not clearly specified	Reduction in bacterial burden and symptom improvement	Not reported	[118]

Continued on next page

https://revista.spdimc.org/rpdi — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Table I. Clinical use of bacteriophage therapy (continued)

Author, year	Infection	*n*	Microbiology	Phage preparation	Route of administration, dosage, frequency and duration	Combined antibiotics	Reported outcome	Adverse events	Ref.
Kuipers et al., 2019	UTI (renal transplant recipient)	1	*Klebsiella pneumoniae* ESBL +	Phage cocktail with confirmed lytic activity	Oral and intravesical, 12 weeks total (exact PFU and duration not specified)	Meropenem	Resolution	Not reported	[119]
Khawaldeh et al., 2011	Recurrent UTI	1	*Pseudomonas aeruginosa*	Personalized phage therapy	Intravesical, 10 days (exact PFU and duration not specified)	Meropenem Colistin	Resolution	Not reported	[120]
Letkiewicz et al., 2009	Chronic bacterial prostatitis	3	*Enterococcus faecalis*	Personalized phage therapy	Rectal; 2.8×10^8 / 7.5×10^7 / 4.5×10^7 PFU/mL (10 mL) BID 28–33 days	No combined antibiotics	Resolution	Not reported	[121]

Notes: (1) Phage preparation terminology: **Personalized phage therapy** indicates bacteriophages specifically selected, adapted, or produced for an individual patient following susceptibility testing. **Commercial phage cocktail** denotes standardized phage products administered without documented patient-specific selection. **Phage cocktail with confirmed lytic activity** describes phage preparations obtained from established phage banks or pre-existing cocktails, for which in vitro lytic activity against the clinical isolate was confirmed before administration.

Abbreviations. BID, twice daily; CD, catheter drainage; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase; IA, intra-articular; IO, intraoperative; IV, intravenous; LVAD, left ventricular assist device; MDR, multidrug-resistant; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSE, methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*; MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; Neb, nebulized; PFU, plaque-forming units; PJI, prosthetic joint infection; QD, once daily; SAT, suppressive antibiotic therapy; TID, three times daily; UTI, urinary tract infection; VAP, ventilator-associated pneumonia; XDR, extensively drug-resistant.

https://revista.spdimc.org/rpdi — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

References

1. Twort FW. An investigation on the nature of ultra-microscopic viruses. *Bacteriophage*. 2011;1(3):127–129. https://doi.org/10.4161/bact.1.3.16737
2. D'Herelle F. On an invisible microbe antagonistic toward dysenteric bacilli: brief note by Mr. F. D'Herelle, presented by Mr. Roux. *Res Microbiol*. 2007;158(7):553–554. https://doi.org/10.1016/j.resmic.2007.07.005
3. World Health Organization. *WHO Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS): global antibiotic resistance surveillance report*. Geneva: World Health Organization; 2025.
4. Kortright KE, Chan BK, Koff JL, Turner PE. Phage therapy: a renewed approach to combat antibiotic-resistant bacteria. *Cell Host Microbe*. 2019;25(2):219–232. https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.014
5. Grincho N, Mateus F, Silva P, Sousa H. Resistências aos antimicrobianos: flagelo socioeconómico do século XXI. *Revista da UI IPSantarém*. 2019;7(2):112–114. https://doi.org/10.25746/ruiips.v7.i2.19303
6. Clokie MRJ, Millard AD, Letarov AV, Heaphy S. Phages in nature. *Bacteriophage*. 2011;1(1):31–45. https://doi.org/10.4161/bact.1.1.14942
7. Fernández L, Gutiérrez D, García P, Rodríguez A. The perfect bacteriophage for therapeutic applications—a quick guide. *Antibiotics*. 2019;8(3):126. https://doi.org/10.3390/antibiotics8030126
8. Comeau AM, Hatfull GF, Krisch HM, Lindell D, Mann NH, Prangishvili D. Exploring the prokaryotic virosphere. *Res Microbiol*. 2008;159(5):306–313. https://doi.org/10.1016/j.resmic.2008.05.001
9. Turner D, Shkoporov AN, Lood C, Millard AD, Dutilh BE, Alfenas-Zerbini P, et al. Abolishment of morphology-based taxa and change to binomial species names: 2022 taxonomy update of the ICTV bacterial viruses subcommittee. *Arch Virol*. 2023;168(2):74. https://doi.org/10.1007/s00705-022-05694-2
10. Veesler D, Cambillau C. A common evolutionary origin for tailed-bacteriophage functional modules and bacterial machineries. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2011;75(3):423–433. https://doi.org/10.1128/MMBR.00014-11
11. Salmond GPC, Fineran PC. A century of the phage: past, present and future. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(12):777–786. https://doi.org/10.1038/nrmicro3564
12. Ofir G, Sorek R. Contemporary phage biology: from classic models to new insights. *Cell*. 2018;172(6):1260–1270. https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.10.045
13. Gummalla VS, Zhang Y, Liao Y-T, Wu VCH. The role of temperate phages in bacterial pathogenicity. *Microorganisms*. 2023;11(3):541. https://doi.org/10.3390/microorganisms11030541
14. Schooley RT, Biswas B, Gill JJ, Hernandez-Morales A, Lancaster J, Lessor L, et al. Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(10):e00954-17. https://doi.org/10.1128/AAC.00954-17
15. Hyman P, Abedon ST. Bacteriophage host range and bacterial resistance. In: *Advances in Applied Microbiology*. Vol 70. 2010. p. 217–248. https://doi.org/10.1016/S0065-2164(10)70007-1
16. Olawade DB, Fapohunda O, Egbon E, Ebiesuwa OA, Usman SO, Faronbi AO, et al. Phage therapy: a targeted approach to overcoming antibiotic resistance. *Microb Pathog*. 2024;197:107088. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.107088
17. Labrie SJ, Samson JE, Moineau S. Bacteriophage resistance mechanisms. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(5):317–327. https://doi.org/10.1038/nrmicro2315
18. Bernheim A, Sorek R. The pan-immune system of bacteria: antiviral defence as a community resource. *Nat Rev Microbiol*. 2020;18(2):113–119. https://doi.org/10.1038/s41579-019-0278-2
19. Rohde C, Resch G, Pirnay J-P, Blasdel B, Debarbieux L, Gelman D, et al. Expert opinion on three phage therapy related topics: bacterial phage resistance, phage training and prophages in bacterial production strains. *Viruses*. 2018;10(4):178. https://doi.org/10.3390/v10040178
20. Hall AR, De Vos D, Friman V-P, Pirnay J-P, Buckling A. Effects of sequential and simultaneous applications of bacteriophages on populations of *Pseudomonas aeruginosa* in vitro and in wax moth larvae. *Appl Environ Microbiol*. 2012;78(16):5646–5652. https://doi.org/10.1128/AEM.00757-12
21. Mangalea MR, Duerkop BA. Fitness trade-offs resulting from bacteriophage resistance potentiate synergistic antibacterial strategies. *Infect Immun*. 2020;88(4):e00926-19. https://doi.org/10.1128/IAI.00926-19
22. Egido JE, Costa AR, Aparicio-Maldonado C, Haas P-J, Brouns SJJ. Mechanisms and clinical importance of bacteriophage resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 2022;46(1):fuab048. https://doi.org/10.1093/femsre/fuab048
23. Sauer K, Stoodley P, Goeres DM, Hall-Stoodley L, Burmølle M, Stewart PS, et al. The biofilm life cycle: expanding the conceptual model of biofilm formation. *Nat Rev Microbiol*. 2022;20(10):608–620. https://doi.org/10.1038/s41579-022-00767-0

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

24. Harper DR, Parracho HMRT, Walker J, Sharp R, Hughes G, Werthén M, et al. Bacteriophages and biofilms. *Antibiotics*. 2014;3(3):270–284. https://doi.org/10.3390/antibiotics3030270

25. Pires DP, Melo LDR, Vilas Boas D, Sillankorva S, Azeredo J. Phage therapy as an alternative or complementary strategy to prevent and control biofilm-related infections. *Curr Opin Microbiol*. 2017;39:48–56. https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.09.004

26. Meneses L, Brandão AC, Coenye T, Braga AC, Pires DP, Azeredo J. A systematic review of the use of bacteriophages for in vitro biofilm control. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023;42(8):919–928. https://doi.org/10.1007/s10096-023-04638-1

27. Turner PE, Azeredo J, Buurman ET, Green S, Haaber JK, Haggstrom D, et al. Addressing the research and development gaps in modern phage therapy. *PHAGE*. 2024;5(1):30–39. https://doi.org/10.1089/phage.2023.0045

28. Comeau AM, Tétart F, Trojet SN, Prère M-F, Krisch HM. Phage-antibiotic synergy (PAS): β-lactam and quinolone antibiotics stimulate virulent phage growth. *PLoS One*. 2007;2(8):e799. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000799

29. Gordillo Altamirano FL, Barr JJ. Phage therapy in the postantibiotic era. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(2):e00066-18. https://doi.org/10.1128/CMR.00066-18

30. Morrisette T, Kebriaei R, Lev K, Morales S, Rybak MJ. Bacteriophage therapeutics: a primer for clinicians on phage-antibiotic combinations. *Pharmacotherapy*. 2020;40(2):153–168. https://doi.org/10.1002/phar.2358

31. Supina BSI, Dennis JJ. The current landscape of phage–antibiotic synergistic (PAS) interactions. *Antibiotics*. 2025;14(6):545. https://doi.org/10.3390/antibiotics14060545

32. Diallo K, Dublanchet A. Benefits of combined phage–antibiotic therapy for the control of antibiotic-resistant bacteria: a literature review. *Antibiotics*. 2022;11(7):839. https://doi.org/10.3390/antibiotics11070839

33. Summers WC. Bacteriophage therapy. *Annu Rev Microbiol*. 2001;55:437–451. https://doi.org/10.1146/annurev.micro.55.1.437

34. Lin DM, Koskella B, Lin HC. Phage therapy: an alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017;8(3):162–173. https://doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i3.162

35. Łusiak-Szelachowska M, Weber-Dąbrowska B, Górski A. Bacteriophages and lysins in biofilm control. *Virol Sin*. 2020;35(2):125–133. https://doi.org/10.1007/s12250-019-00192-3

36. Kever L, Hardy A, Luthe T, Hünnefeld M, Gätgens C, Milke L, et al. Aminoglycoside antibiotics inhibit phage infection by blocking an early step of the infection cycle. *mBio*. 2022;13(2):e00783-22. https://doi.org/10.1128/mbio.00783-22

37. Abedon ST. Phage-antibiotic combination treatments: antagonistic impacts of antibiotics on the pharmacodynamics of phage therapy? *Antibiotics*. 2019;8(4):182. https://doi.org/10.3390/antibiotics8040182

38. Jiang Z, Wei J, Liang Y, Peng N, Li Y. Aminoglycoside antibiotics inhibit mycobacteriophage infection. *Antibiotics*. 2020;9(10):714. https://doi.org/10.3390/antibiotics9100714

39. Dimitriu T, Kurilovich E, Łapińska U, Severinov K, Pagliara S, Szczelkun MD, et al. Bacteriostatic antibiotics promote CRISPR-Cas adaptive immunity by enabling increased spacer acquisition. *Cell Host Microbe*. 2022;30(1):31–40.e5. https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.11.014

40. Hille F, Richter H, Wong SP, Bratovič M, Ressel S, Charpentier E. The biology of CRISPR-Cas: backward and forward. *Cell*. 2018;172(6):1239–1259. https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.032

41. Liu H, Li H, Liang Y, Du X, Yang C, Yang L, et al. Phage-delivered sensitisation with subsequent antibiotic treatment reveals sustained effect against antimicrobial resistant bacteria. *Theranostics*. 2020;10(14):6310–6321. https://doi.org/10.7150/thno.42573

42. Huh K, Chung DR, Ha YE, Ko J-H, Kim S-H, Kim M-J, et al. Impact of difficult-to-treat resistance in Gram-negative bacteremia on mortality: retrospective analysis of nationwide surveillance data. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):e487–e496. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa084

43. Sati H, Carrara E, Savoldi A, Hansen P, Garlasco J, Campagnaro E, et al.; WHO Bacterial Priority Pathogens List Advisory Group. The WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024: a prioritisation study to guide research, development, and public health strategies against antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis*. 2025;25(9):1033–1043. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(25)00118-5

44. Cisek AA, Dąbrowska I, Gregorczyk KP, Wyżewski Z. Phage therapy in bacterial infections treatment: one hundred years after the discovery of bacteriophages. *Curr Microbiol*. 2017;74(2):277–283. https://doi.org/10.1007/s00284-016-1166-x

45. Pires DP, Vilas Boas D, Sillankorva S, Azeredo J. Phage therapy: a step forward in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Virol*. 2015;89(15):7449–7456. https://doi.org/10.1128/jvi.00385-15

46. Moller AG, Winston K, Ji S, Wang J, Hargita Davis MN, Solís-Lemus CR, et al. Genes influencing phage host range in *Staphylococcus aureus* on a species-wide scale. *mSphere*. 2021;6(1):e01263-20. https://doi.org/10.1128/mSphere.01263-20

47. Haudiquet M, Le Bris J, Nucci A, Bonnin RA, Domingo-Calap P, Rocha EPC, et al. Capsules and their traits shape phage susceptibility and plasmid conjugation efficiency. *Nat Commun*. 2024;15:2032. https://doi.org/10.1038/s41467-024-46147-5

48. Bai J, Raustad N, Denoncourt J, van Opijnen T, Geisinger E. Genome-wide phage susceptibility analysis in *Acinetobacter baumannii* reveals capsule modulation strategies that determine phage infectivity. *PLoS Pathog*. 2023;19(3):e1010928. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010928

49. Resch G, Brives C, Debarbieux L, Hodges FE, Kirchhelle C, Laurent F, et al. Between centralization and fragmentation: the past, present, and future of phage collections. *PHAGE*. 2024;5(1):22–29. https://doi.org/10.1089/phage.2023.0043

50. Nagel T, Musila L, Muthoni M, Nikolich M, Nakavuma JL, Clokie MRJ. Phage banks as potential tools to rapidly and cost-effectively manage antimicrobial resistance in the developing world. *Curr Opin Virol*. 2022;53:101208. https://doi.org/10.1016/j.coviro.2022.101208

51. Żaczek M, Górski A, Weber-Dąbrowska B, Letkiewicz S, Fortuna W, Rogóż P, et al. A thorough synthesis of phage therapy unit activity in Poland—its history, milestones and international recognition. *Viruses*. 2022;14(6):1170. https://doi.org/10.3390/v14061170

52. Malik DJ, Sokolov IJ, Vinner GK, Mancuso F, Cinquerrui S, Vladisavljevic GT, et al. Formulation, stabilisation and encapsulation of bacteriophage for phage therapy. *Adv Colloid Interface Sci*. 2017;249:100–133. https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.05.014

53. Bonilla N, Barr JJ. Phage on tap: a quick and efficient protocol for the preparation of bacteriophage laboratory stocks. *Methods Mol Biol*. 2018;1838:37–46. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8682-8_4

54. Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JG Jr. Bacteriophage therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(3):649–659. https://doi.org/10.1128/AAC.45.3.649-659.2001

55. Hanlon GW. Bacteriophages: an appraisal of their role in the treatment of bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30(2):118–128. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.04.006

56. Chegini Z, Khoshbayan A, Taati Moghadam M, Farahani I, Jazireian P, Shariati A. Bacteriophage therapy against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: a review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020;19:45. https://doi.org/10.1186/s12941-020-00389-5

57. Pires DP, Melo LDR, Vilas Boas D, Sillankorva S, Azeredo J. Phage therapy as an alternative or complementary strategy to prevent and control biofilm-related infections. *Curr Opin Microbiol*. 2017;39:48–56. https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.09.004

58. Waters EM, Neill DR, Kaman B, Sahota JS, Clokie MRJ, Winstanley C, et al. Phage therapy is highly effective against chronic lung infections with *Pseudomonas aeruginosa*. *Thorax*. 2017;72(7):666–667. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209265

59. Chhibber S, Kaur T, Kaur S. Co-therapy using lytic bacteriophage and linezolid: effective treatment in eliminating methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from diabetic foot infections. *PLoS One*. 2013;8(2):e56022. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056022

60. Kifelew LG, Warner MS, Morales S, Vaughan L, Woodman R, Fitridge R, et al. Efficacy of phage cocktail AB-SA01 therapy in diabetic mouse wound infections caused by multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *BMC Microbiol*. 2020;20:204. https://doi.org/10.1186/s12866-020-01891-8

61. Fish R, Kutter E, Wheat G, Blasdel B, Kutateladze M, Kuhl S. Bacteriophage treatment of intransigent diabetic toe ulcers: a case series. *J Wound Care*. 2016;25(7 Suppl):S27–S33. https://doi.org/10.12968/jowc.2016.25.7.S27

62. Law N, Logan C, Yung G, Furr CLL, Lehman SM, Morales S, et al. Successful adjunctive use of bacteriophage therapy for treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis patient. *Infection*. 2019;47(4):665–668. https://doi.org/10.1007/s15010-019-01319-0

63. McCallin S, Sacher JC, Zheng J, Chan BK. Current state of compassionate phage therapy. *Viruses*. 2019;11(4):343. https://doi.org/10.3390/v11040343

64. Pires DP, Costa AR, Pinto G, Meneses L, Azeredo J. Current challenges and future opportunities of phage therapy. *FEMS Microbiol Rev*. 2020;44(6):684–700. https://doi.org/10.1093/femsre/fuaa017

65. Pires DP, Meneses L, Brandão AC, Azeredo J. An overview of the current state of phage therapy for the treatment of biofilm-related infections. *Curr Opin Virol*. 2022;53:101209. https://doi.org/10.1016/j.coviro.2022.101209

66. Eschweiler J, Fischer C, Migliorini F, Greven J, Mendel T, Kobbe P, et al. Is a bacteriophage approach for musculoskeletal infection management an alternative to conventional therapy? *Life*. 2025;15(10):1534. https://doi.org/10.3390/life15101534

67. Cammuso MT, Cook BWM, Cameron DW, Ryan S, Tamayo M, Peters MJ, et al. First use of phage therapy in Canada for the treatment of a life-threatening, multidrug-resistant *Staphylococcus epidermidis* periprosthetic joint infection. *Viruses*. 2025;17(8):1118. https://doi.org/10.3390/v17081118

68. Wahl P, Schläppi M, Loganathan A, Uçkay I, Hodel S, Fritz B, et al. Bacteriophage therapy created the necessary conditions for successful antibiotic suppression in a periprosthetic hip joint infection: a case report. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1564369. https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1564369

69. Doub JB, Chan B, Johnson AJ. Salphage: salvage bacteriophage therapy for a chronic *Enterococcus faecalis* prosthetic joint infection. *IDCases*. 2023;33:e01854. https://doi.org/10.1016/j.idcr.2023.e01854

70. Doub JB, Ng VY, Lee M, Chi A, Lee A, Würstle S, et al. Salphage: salvage bacteriophage therapy for recalcitrant MRSA prosthetic joint infection. *Antibiotics*. 2022;11(5):616. https://doi.org/10.3390/antibiotics11050616

71. Doub JB, Shishido A, Srikumaran U, Haskoor J, Tran-Nguyen P, Lee M, et al. Salphage: salvage bacteriophage therapy for a recalcitrant *Klebsiella pneumoniae* prosthetic shoulder infection—a case report. *Acta Orthop*. 2022;93:756–759. https://doi.org/10.2340/17453674.2022.4579

72. Ferry T, Kolenda C, Laurent F, Leboucher G, Merabishvilli M, Djebara S, et al. Personalized bacteriophage therapy to treat pandrug-resistant spinal *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Nat Commun*. 2022;13:4239. https://doi.org/10.1038/s41467-022-31837-9

73. Schoeffel J, Wang EW, Gill D, Frackler J, Horne B, Manson T, et al. Successful use of salvage bacteriophage therapy for a recalcitrant MRSA knee and hip prosthetic joint infection. *Pharmaceuticals*. 2022;15(2):177. https://doi.org/10.3390/ph15020177

74. Eskenazi A, Lood C, Wubbolts J, Hites M, Balarjishvili N, Leshkasheli L, et al. Combination of pre-adapted bacteriophage therapy and antibiotics for treatment of fracture-related infection due to pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Nat Commun*. 2022;13:302. https://doi.org/10.1038/s41467-021-27656-z

75. Racenis K, Rezevska D, Madelane M, Lavrinovics E, Djebara S, Petersons A, et al. Use of phage cocktail BFC 1.10 in combination with ceftazidime-avibactam in the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* femur osteomyelitis—a case report. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:851310. https://doi.org/10.3389/fmed.2022.851310

76. Neuts AS, Berkhout HJ, Hartog A, Goosen JHM. Bacteriophage therapy cures a recurrent *Enterococcus faecalis* infected total hip arthroplasty? A case report. *Acta Orthop*. 2021;92(6):678–680. https://doi.org/10.1080/17453674.2021.1968714

77. Ferry T, Kolenda C, Batailler C, Gaillard R, Gustave CA, Lustig S, et al. Case report: arthroscopic "debridement antibiotics and implant retention" with local injection of personalized phage therapy to salvage a relapsing *Pseudomonas aeruginosa* prosthetic knee infection. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:569159. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.569159

78. Doub JB, Ng VY, Wilson E, Corsini L, Chan BK. Successful treatment of a recalcitrant *Staphylococcus epidermidis* prosthetic knee infection with intraoperative bacteriophage therapy. *Pharmaceuticals*. 2021;14(3):231. https://doi.org/10.3390/ph14030231

79. Cano EJ, Caflisch KM, Bollyky PL, Van Belleghem JD, Patel R, Fackler J, et al. Phage therapy for limb-threatening prosthetic knee *Klebsiella pneumoniae* infection: case report and in vitro characterization of anti-biofilm activity. *Clin Infect Dis*. 2021;73(1):e144–e151. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa705

80. Ramirez-Sanchez C, Gonzales F, Buckley M, Biswas B, Henry M, Deschenes MV, et al. Successful treatment of *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection with bacteriophage therapy. *Viruses*. 2021;13(6):1182. https://doi.org/10.3390/v13061182

81. Van Nieuwenhuyse B, Galant C, Brichard B, Docquier PL, Djebara S, Pirnay JP, et al. A case of in situ phage therapy against *Staphylococcus aureus* in a bone allograft polymicrobial biofilm infection: outcomes and phage-antibiotic interactions. *Viruses*. 2021;13(10):1898. https://doi.org/10.3390/v13101898

82. Ferry T, Kolenda C, Batailler C, Gustave CA, Lustig S, Malatray M, et al. Phage therapy as adjuvant to conservative surgery and antibiotics to salvage patients with relapsing *S. aureus* prosthetic knee infection. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:570572. https://doi.org/10.3389/fmed.2020.570572

83. Doub JB, Ng VY, Johnson AJ, Slomka M, Fackler J, Horne B, et al. Salvage bacteriophage therapy for a chronic MRSA prosthetic joint infection. *Antibiotics*. 2020;9(5):241. https://doi.org/10.3390/antibiotics9050241

84. Onsea J, Soentjens P, Djebara S, Merabishvili M, Depypere M, Spriet I, et al. Bacteriophage application for difficult-to-treat musculoskeletal infections: development of a standardized multidisciplinary treatment protocol. *Viruses*. 2019;11(10):891. https://doi.org/10.3390/v11100891

85. Nir-Paz R, Gelman D, Khouri A, Sisson BM, Fackler J, Alkalay-Oren S, et al. Successful treatment of antibiotic-resistant, polymicrobial bone infection with bacteriophages and antibiotics combination. *Clin Infect*

Dis. 2019;69(11):2015–2018. https://doi.org/10.1093/cid/ciz222

86. Ferry T, Leboucher G, Fevre C, Herry Y, Conrad A, Josse J, et al. Salvage debridement, antibiotics and implant retention ("DAIR") with local injection of a selected cocktail of bacteriophages: is it an option for an elderly patient with relapsing *Staphylococcus aureus* prosthetic-joint infection? *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(11):ofy269. https://doi.org/10.1093/ofid/ofy269

87. Ferry T, Boucher F, Fevre C, Perpoint T, Chateau J, Petitjean C, et al. Innovations for the treatment of a complex bone and joint infection due to XDR *Pseudomonas aeruginosa* including local application of a selected cocktail of bacteriophages. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(10):2901–2903. https://doi.org/10.1093/jac/dky263

88. Fish R, Kutter E, Bryan D, Wheat G, Kuhl S. Resolving digital staphylococcal osteomyelitis using bacteriophage—a case report. *Antibiotics.* 2018;7(4):87. https://doi.org/10.3390/antibiotics7040087

89. Eiferman V, Vion PA, Bleibtreu A. Phage therapy as a rescue treatment for recurrent *Pseudomonas aeruginosa* Bentall infection. *Viruses.* 2025;17(1):123. https://doi.org/10.3390/v17010123

90. Hameed I, Ahmed A, Gandhi S, Nassiri N, Steinbacher DM, Vallabhajosyula P. Successful investigational phage therapy for pan-resistant bacterial mediastinitis following type II hybrid aortic arch replacement. *JACC Case Rep.* 2024;29:102816. https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2024.102816

91. Racenis K, Lacis J, Rezevska D, Mukane L, Vilde A, Putnins I, et al. Successful bacteriophage-antibiotic combination therapy against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* left ventricular assist device driveline infection. *Viruses.* 2023;15(5):1210. https://doi.org/10.3390/v15051210

92. Rojas SV, Junghans S, Fox H, Lazouski K, Schramm R, Morshuis M, et al. Bacteriophage-enriched galenic for intrapericardial ventricular assist device infection. *Antibiotics.* 2022;11(5):602. https://doi.org/10.3390/antibiotics11050602

93. Grambow E, Junghans S, Kröger JC, Reisinger EC, Krause BJ, Groß J. Treatment of an infected TEVAR with extra- and endovascular bacteriophage application. *EJVES Vasc Forum.* 2022;56:20–23. https://doi.org/10.1016/j.ejvsvf.2022.02.004

94. Püschel A, Skusa R, Bollensdorf A, Gross J. Local treatment of driveline infection with bacteriophages. *Antibiotics.* 2022;11(10):1310. https://doi.org/10.3390/antibiotics11101310

95. Rubalskii E, Ruemke S, Salmoukas C, Boyle EC, Warnecke G, Tudorache I, et al. Bacteriophage therapy for critical infections related to cardiothoracic surgery. *Antibiotics.* 2020;9(5):232. https://doi.org/10.3390/antibiotics9050232

96. Aslam S, Pretorius V, Lehman SM, Morales S, Schooley RT. Novel bacteriophage therapy for treatment of left ventricular assist device infection. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38(4):475–476. https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.01.001

97. Gilbey T, Ho J, Cooley LA, Petrovic Fabijan A, Iredell JR. Adjunctive bacteriophage therapy for prosthetic valve endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. *Med J Aust.* 2019;211(3):142–143.e1. https://doi.org/10.5694/mja2.50274

98. Chan BK, Turner PE, Kim S, Mojibian HR, Elefteriades JA, Narayan D. Phage treatment of an aortic graft infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Evol Med Public Health.* 2018;2018(1):60–66. https://doi.org/10.1093/emph/eoy005

99. Yang Y, Tan X, Xiong M, Liu Z, Lu S, Ge H, et al. A case report of bacteriophage therapy for the treatment of lung infection due to carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Sci Rep.* 2025;15. https://doi.org/10.1038/s41598-025-17510-3

100. Teney C, Poupelin JC, Briot T, Le Bouar M, Fevre C, Daviet F, et al. Phage therapy in a burn patient colonized with extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* responsible for relapsing ventilator-associated pneumonia and bacteremia. *Viruses.* 2024;16(7):1080. https://doi.org/10.3390/v16071080

101. Köhler T, Luscher A, Falconnet L, Resch G, McBride R, Mai Q-A, et al. Personalized aerosolised bacteriophage treatment of a chronic lung infection due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Nat Commun.* 2023;14:3629. https://doi.org/10.1038/s41467-023-39370-z

102. Li L, Zhong Q, Zhao Y, Bao J, Liu B, Zhong Z, et al. First-in-human application of double-stranded RNA bacteriophage in the treatment of pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Microb Biotechnol.* 2023;16(5):862–867. https://doi.org/10.1111/1751-7915.14217

103. Haidar G, Chan BK, Cho ST, Hughes Kramer K, Nordstrom HR, Wallace NR, et al. Phage therapy in a lung transplant recipient with cystic fibrosis infected with multidrug-resistant *Burkholderia multivorans*. *Transpl Infect Dis.* 2023;25:e14041. https://doi.org/10.1111/tid.14041

104. Levêque M, Cassir N, Mathias F, Fevre C, Daviet F, Bermudez J, et al. Refractory *Pseudomonas aeruginosa* bronchopulmonary infection after lung transplantation for common variable immunodeficiency despite maximal treatment including IgM/IgA-enriched immunoglobulins and bacteriophage therapy. *Infect Drug Resist.*

2023;16:4265–4271. https://doi.org/10.2147/IDR.S413900

105. Li J, Yan B, He B, Li L, Zhou X, Wu N, et al. Development of phage resistance in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* is associated with reduced virulence: a case report of a personalised phage therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(12):1601.e1–1601.e7. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.08.022

106. Chen P, Liu Z, Tan X, Wang H, Liang Y, Kong Y, et al. Bacteriophage therapy for empyema caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Biosci Trends*. 2022;16(2):158–162. https://doi.org/10.5582/bst.2022.01147

107. Wu N, Dai J, Guo M, Li J, Zhou X, Li F, et al. Pre-optimized phage therapy on secondary *Acinetobacter baumannii* infection in four critical COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2021;10(1):612–618. https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1902754

108. Maddocks S, Fabijan AP, Ho J, Lin RCY, Ben Zakour NL, Dugan C, et al. Bacteriophage therapy of ventilator-associated pneumonia and empyema caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(9):1179–1181. https://doi.org/10.1164/rccm.201904-0839LE

109. Aslam S, Courtwright AM, Koval C, Lehman SM, Morales S, Furr CLL, et al. Early clinical experience of bacteriophage therapy in 3 lung transplant recipients. *Am J Transplant*. 2019;19(9):2631–2639. https://doi.org/10.1111/ajt.15503

110. Law N, Logan C, Yung G, Furr CLL, Lehman SM, Morales S, et al. Successful adjunctive use of bacteriophage therapy for treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis patient. *Infection*. 2019;47(4):665–668. https://doi.org/10.1007/s15010-019-01319-0

111. Cook JD, Hooey PB, Salazar KC, Clark JR, Jain U, Fernando C, et al. Results of TOR001: an open-label single patient study using targeted bacteriophage therapy for the treatment of chronic urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2025;66:107613. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2025.107613

112. Cesta N, Fusco A, Ferretti C, Materazzi A, Altieri A, D'Agostini C, et al. Bacteriophage-enhanced doxycycline activity against *Escherichia coli* in chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2025;66:107571. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2025.107571

113. Johri AV, Johri P, Hoyle N, Nadareishvili L, Pipia L, Nizharadze D. Case report: successful treatment of recurrent *E. coli* infection with bacteriophage therapy for patient suffering from chronic bacterial prostatitis. *Front Pharmacol*. 2023;14:1243824. https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1243824

114. Le T, Nang SC, Zhao J, Yu HH, Li J, Gill JJ, et al. Therapeutic potential of intravenous phage as standalone therapy for recurrent drug-resistant urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023;67:e00037-23. https://doi.org/10.1128/aac.00037-23

115. Johri AV, Johri P, Hoyle N, Pipia L, Nadareishvili L, Nizharadze D. Case report: chronic bacterial prostatitis treated with phage therapy after multiple failed antibiotic treatments. *Front Pharmacol*. 2021;12:692614. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.692614

116. Rostkowska OM, Międzybrodzki R, Miszewska-Szyszkowska D, Górski A, Durlik M. Treatment of recurrent urinary tract infections in a 60-year-old kidney transplant recipient: the use of phage therapy. *Transpl Infect Dis*. 2021;23:e13391. https://doi.org/10.1111/tid.13391

117. Terwilliger A, Clark J, Karris M, Hernandez-Santos H, Green S, Aslam S, et al. Phage therapy related microbial succession associated with successful clinical outcome for a recurrent urinary tract infection. *Viruses*. 2021;13(10):2049. https://doi.org/10.3390/v13102049

118. Bao J, Wu N, Zeng Y, Chen L, Li L, Yang L, et al. Non-active antibiotic and bacteriophage synergism to successfully treat recurrent urinary tract infection caused by extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):771–774. https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1747950

119. Kuipers S, Ruth MM, Mientjes M, de Sévaux RGL, van Ingen J. A Dutch case report of successful treatment of chronic relapsing urinary tract infection with bacteriophages in a renal transplant patient. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(1):e01281-19. https://doi.org/10.1128/AAC.01281-19

120. Khawaldeh A, Morales S, Dillon B, Alavidze Z, Ginn AN, Thomas L, et al. Bacteriophage therapy for refractory *Pseudomonas aeruginosa* urinary tract infection. *J Med Microbiol*. 2011;60(Pt 11):1697–1700. https://doi.org/10.1099/jmm.0.029744-0

121. Letkiewicz S, Międzybrodzki R, Fortuna W, Weber-Dąbrowska B, Górski A. Eradication of *Enterococcus faecalis* by phage therapy in chronic bacterial prostatitis—case report. *Folia Microbiol (Praha)*. 2009;54(5):457–461. https://doi.org/10.1007/s12223-009-0064-z

122. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. 1999;284(5418):1318–1322. https://doi.org/10.1126/science.284.5418.1318

123. Zimmerli W, Sendi P. Orthopaedic biofilm infections. *APMIS*. 2017;125(4):353–364. https://doi.org/10.1111/apm.12687

124. Arciola CR, Campoccia D, Ehrlich GD, Montanaro L. Biofilm-based implant infections in orthopaedics. *Adv*

Exp Med Biol. 2015;830:29–46. https://doi.org/10.1007/978-3-319-11038-7_2

125. Patton JS, Byron PR. Inhaling medicines: delivering drugs to the body through the lungs. *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6(1):67–74. https://doi.org/10.1038/nrd2153

126. Abedon S, Thomas-Abedon C. Phage therapy pharmacology. *Curr Pharm Biotechnol*. 2010;11(1):28–47. https://doi.org/10.2174/138920110790725410

127. Ibrahim R, Aranjani JM, Kalikot Valappil V, Nair G. Unveiling the potential bacteriophage therapy: a systematic review. *Future Sci OA*. 2025;11:2468114. https://doi.org/10.1080/20565623.2025.2468114

128. Wang H, Yang Y, Xu Y, Chen Y, Zhang W, Liu T, et al. Phage-based delivery systems: engineering, applications, and challenges in nanomedicines. *J Nanobiotechnol*. 2024;22:365. https://doi.org/10.1186/s12951-024-02576-4

129. Abedon ST, Danis-Wlodarczyk KM, Wozniak DJ. Phage cocktail development for bacteriophage therapy: toward improving spectrum of activity breadth and depth. *Pharmaceuticals*. 2021;14(10):1019. https://doi.org/10.3390/ph14101019

130. Pirnay J-P, De Vos D, Verbeken G, Merabishvili M, Chanishvili N, Vaneechoutte M, et al. The phage therapy paradigm: prêt-à-porter or sur-mesure? *Pharm Res*. 2011;28(4):934–937. https://doi.org/10.1007/s11095-010-0313-5

131. Aslam S, Lampley E, Wooten D, Karris M, Benson C, Strathdee S, et al. Lessons learned from the first 10 consecutive cases of intravenous bacteriophage therapy to treat multidrug-resistant bacterial infections at a single center in the United States. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(9):ofaa389. https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa389

132. Verbeken G, Pirnay J-P, Lavigne R, Jennes S, De Vos D, Casteels M, et al. Call for a dedicated European legal framework for bacteriophage therapy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014;62(2):117–129. https://doi.org/10.1007/s00005-014-0269-y

133. Heyse S, Hanna LF, Woolston J, Sulakvelidze A, Charbonneau D. Bacteriophage cocktail for biocontrol of *Salmonella* in dried pet food. *J Food Prot*. 2015;78(1):97–103. https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-14-041

134. Magnone JP, Marek PJ, Sulakvelidze A, Senecal AG. Additive approach for inactivation of *Escherichia coli* O157:H7, *Salmonella*, and *Shigella* spp. on contaminated fresh fruits and vegetables using bacteriophage cocktail and produce wash. *J Food Prot*. 2013;76(8):1336–1341. https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-12-517

135. Roncolato EC, Campos LB, Pessenda G, Costa e Silva L, Furtado GP, Barbosa JE. Phage display as a novel promising antivenom therapy: a review. *Toxicon*. 2015;93:79–84. https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2014.11.001

136. Siopi M, Skliros D, Paranos P, Koumasi N, Flemetakis E, Pournaras S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of bacteriophage therapy: a review with a focus on multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Microbiol Rev*. 2024;37(4):e00044-24. https://doi.org/10.1128/cmr.00044-24

137. Blasco L, Bleriot I, Fernández-Grela P, Paño-Pardo JR, Oteo-Iglesias J, Tomás M. Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos de la fagoterapia. *Farm Hosp*. 2025;49(5):407–412. https://doi.org/10.1016/j.farma.2025.04.003

138. Fuerst-Wilmes M, Respondek V, Schramm M, Lilienthal N, Buss K, Duechting A. Regulation of phage therapy medicinal products: developments, challenges, and opportunities. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025;15:1631359. https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1631359

139. Nang SC, Lin Y-W, Petrovic Fabijan A, Chang RYK, Rao GG, Iredell J, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of phage therapy: a major hurdle to clinical translation. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(6):702–709. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.01.021

140. Holger D, Kebriaei R, Morrisette T, Lev K, Alexander J, Rybak M. Clinical pharmacology of bacteriophage therapy: a focus on multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Antibiotics*. 2021;10(5):556. https://doi.org/10.3390/antibiotics10050556

141. Knezevic P, Hoyle NS, Matsuzaki S, Gorski A. Editorial: advances in phage therapy: present challenges and future perspectives. *Front Microbiol*. 2021;12:701898. https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.701898

142. Pirnay JP. Phage therapy in the year 2035. *Front Microbiol*. 2020;11:1171. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01171

143. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Deliberação n.º 112/CD/2024: norma orientadora sobre a utilização de medicamentos manipulados para terapia fágica em contexto hospitalar — preparações magistrais de bacteriófagos. Lisboa: INFARMED; 2024 Nov 15. https://www.infarmed.pt/documents/15786/9697484/2024-11-15_Delibera%C3%A7%C3%A3o_112_CD_2024/d0424242-a103-1256-cd7d-526aaf12dfac?version=1.0

144. University of Minho. UMinho announces creation of Therapeutic Phage Production Laboratory [Internet]. Braga: University of Minho; 2025 Oct 27. https://www.engium.uminho.pt/en/uminho-announces-creation-of-therapeutic-phage-production-laboratory/

145. Pires DP, Rita Costa A, Pinto G, Meneses L, Azeredo J. Current challenges and future opportunities of phage therapy. *FEMS Microbiol Rev*. 2020;44(6):684–700. https://doi.org/10.1093/femsre/fuaa017

146. Pires DP, Meneses L, Brandão AC, Azeredo J. An overview of the current state of phage therapy for the treatment of biofilm-related infections. *Curr Opin Virol*. 2022;53:101209. https://doi.org/10.1016/j.coviro.2022.101209

147. Technophage. New INFARMED guidance on the use of phage therapy in the hospital context [Internet]. Lisbon: Technophage; 2024. https://technophage.pt/new-infarmed-guidance-on-the-use-of-phage-therapy-in-the-hospital-context/

148. LxBio. LxBio is the 1st Portuguese biopharmaceutical company to join PhageEU, strengthening our commitment to advancing bacteriophage research and innovation [Internet]. Lisbon: LxBio; 2025 Feb 4. https://www.lxbio.pt/noticiasprrpartnership-1

149. iMed.ULisboa. Phage Biology Research and Infection Control (PhaBRIC) Laboratory [Internet]. Lisbon: Instituto de Investigação do Medicamento, Universidade de Lisboa; 2025. https://imed.ulisboa.pt/labs/phage-biology-research-and-infection-control/

150. i3S. BeSurf – BioEngineered Surfaces Group [Internet]. Porto: Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (i3S), University of Porto; 2025. https://www.i3s.up.pt/research-group.php?groupid=106

151. International Iberian Nanotechnology Laboratory (INL). Phages on Chip [Internet]. Braga: International Iberian Nanotechnology Laboratory; 2025. https://www.inl.int/projects/phages-on-chip/

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Revisão Clínica
Revisão Clínica / Clinical Review 2026 – Volume 20 – Número 1

Balancing Scalpel and Antibiotics: A Modern Approach to Bone and Joint Infection Management

Entre a Cirurgia e Antibióticos: Abordagem ao Tratamento das Infeções Ósseas e Articulares

Tiago Torres[1], Manuel Vallarta[2], Miguel Araújo Abreu[3], Ricardo Sousa[4].

[1] Serviço de Ortopedia, Hospital Ortopédico de Sant'Ana, Lisboa, Portugal
[2] Serviço de Ortopedia, Clínica Hospital ISSSTE Constitución, Monterrey, México
[3] Serviço de Infeciologia, Unidade Local de Saúde de Santo António, Porto, Portugal
[4] Serviço de Ortopedia, Unidade Local de Saúde de Santo António, Porto, Portugal

Autor correspondente: Tiago Torres **Email: tiago.ap.torres96@gmail.com**

DOI:10.65332/rpdi.v20.138 **Recebido: 15 jan 2026** **Aceite: 16 mar 2026** **Publicado: 24 mar 2026**

ABSTRACT

Background: Bone and joint infections are challenging musculoskeletal conditions, often associated with high morbidity and functional impairment. Implant-associated infections are particularly difficult to treat due to biofilm-mediated bacterial resistance.

Objective: To provide an interdisciplinary algorithm for the management of bone and joint infections, including guidance on implant retention or removal.

Context: Current evidence on septic arthritis, osteomyelitis, fracture-related infections, and prosthetic joint infections was reviewed. Core management principles include radical debridement, microbiological sampling, stabilization, soft tissue coverage, and tailored antibiotic therapy. Treatment strategies depend on implant presence and infection chronicity, including debridement, antibiotics, and implant retention (DAIR), staged revision, or suppressive antibiotic therapy.

Key concepts: Implant-free infections are treated with extensive debridement and six weeks of antibiotic therapy. Acute implant-associated infections may be managed with DAIR combined with anti-biofilm antibiotics, achieving cure rates of 60.0 – 90.0% under optimal conditions. Chronic infections or mature biofilm typically require staged implant removal and reconstruction. While single-stage revision is feasible in selected cases, two-stage procedures remain standard for complex infections. Antimicrobial duration should be individualized according to clinical response.

Conclusion: Successful management relies on a multidisciplinary approach integrating surgical and medical strategies. Individualized therapy based on implant status, biofilm presence, and patient-specific factors is essential to maximize infection eradication and functional recovery.

Keywords: Prosthetic joint infection; Fracture-related infection; Orthopaedic infection algorithm.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

RESUMO

Contexto: As infeções osteoarticulares estão frequentemente associadas a elevada morbilidade e impacto funcional. O tratamento de infeções associadas a implantes é particularmente complexo devido à resistência bacteriana mediada por biofilme.

Objetivo: Fornecer um algoritmo interdisciplinar para a abordagem das infeções osteoarticulares, incluindo orientações relativas à retenção ou remoção de implantes.

Contexto científico: Foi revista a evidência atual relativa à artrite séptica, osteomielite, infeções relacionadas com fraturas e infeções protésicas. Os princípios fundamentais do tratamento incluem desbridamento radical, colheita de amostras microbiológicas, estabilização, cobertura adequada dos tecidos moles e antibioterapia dirigida. As estratégias terapêuticas dependem da presença de implantes e da cronicidade da infeção, incluindo procedimentos de desbridamento, antibioterapia e retenção do implante (DAIR), revisão em um ou dois tempos, ou terapêutica antibiótica supressiva.

Conceitos-chave: As infeções sem implante são tratadas com desbridamento extensivo e seis semanas de antibioterapia. As infeções agudas associadas a implantes podem ser tratadas com DAIR e antibióticos com atividade anti-biofilme, alcançando taxas de cura entre 60,0 – 90,0% em condições ideais. As infeções crónicas ou com biofilme maduro geralmente requerem a remoção do implante em etapas e a reconstrução subsequente. Embora a revisão em um único tempo seja viável em casos selecionados, os procedimentos em dois tempos continuam a constituir a abordagem preferencial no tratamento de infeções complexas. A duração da antibioterapia deve ser individualizada de acordo com a resposta clínica.

Conclusão: O sucesso do tratamento depende de uma abordagem multidisciplinar que integre estratégias cirúrgicas e médicas. A individualização da terapêutica, baseada no estado do implante, na presença de biofilme e em fatores específicos do doente, é essencial para maximizar a erradicação da infeção e a recuperação funcional.

Palavras-Chave: Infeção associada a prótese articular; Infeção associada a fratura; Algoritmo para abordagem da infeção ortopédica.

Introduction

Bone and joint infections are among the most challenging conditions in orthopaedic practice and are associated with high morbidity and functional impairment. Their epidemiology has evolved markedly over recent decades. While primary haematogenous infections have become less common due to early diagnosis and effective antibiotic therapy, secondary infections – particularly postoperative – now dominate clinical practice. Currently, prosthetic joint infections (PJI) and fracture-related infections (FRI) are the two major types of bone and joint infections. This shift is driven by the increasing number of surgical procedures, greater patient complexity, and expanding use of permanent implants such as prosthetic joints and fracture fixation devices[1,2].

The global incidence of PJI after primary arthroplasty is likely underestimated, with reported rates around 0.5% for total hip arthroplasty and 1.0 – 2.0% for total knee arthroplasty, depending on diagnostic criteria and follow-up[3]. PJI is the second most frequent complication after aseptic loosening and remains one of the most devastating complications of arthroplasty[4]. FRI is defined as any infection occurring in the context of a fracture, including early infections, infected non-unions, and haematogenous infections[2,5,6,7]. In this context,

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

and as a practical consideration, a fracture treated with osteosynthesis hardware that progresses to non-union should be regarded as highly suspicious for infection until proven otherwise. Reported rates range from 1.0 – 2.0% in closed fractures to over 30.0% in high-grade open fractures, with recurrence rates between 10.0% and 21.0%[6,8].

A critical determinant in these infections is the presence of an implant, which profoundly influences both the pathophysiology and the therapeutic approach[6]. Implants provide a substrate for biofilm formation, a highly organised microbial community encased in a self-produced extracellular matrix[9,10]. This biofilm adheres firmly to prosthetic and bony surfaces and allows microorganisms to persist at low metabolic activity and in low inoculum, triggering only a limited and highly localised inflammatory response. As a result, these infections often fail to meet traditional diagnostic criteria and may be easily overlooked or misinterpreted. In addition, bacteria embedded within biofilms are significantly resistant to host immune defences and antimicrobial agents, making the elimination of infection via conservative or antibiotic-only strategies virtually impossible. Understanding the biofilm paradigm is essential to guide the timing and extent of surgical debridement, as well as to optimise antimicrobial regimens[10,11]. Infection duration, biofilm maturation, and the overall therapeutic objective are key determinants of treatment strategy. In selected cases—such as suppressive management of infection in stable fractures—implant retention may be achieved despite presumed biofilm presence to allow fracture consolidation before hardware removal. Importantly, although time from symptom onset is a relevant parameter, it does not solely dictate biofilm maturation. Biofilm formation and structural complexity are dynamic processes that are significantly influenced by the virulence and biological behaviour of the causative pathogen. This interaction may be particularly consequential in borderline presentations where differentiation between acute and chronic infection remains ambiguous[3,5,8].

Beyond biofilm biology, bone and joint infections frequently arise in mechanically unstable or biologically compromised environments—characterised by devitalized soft tissues, necrotic bone, and/or structural defects. Under these conditions, antibiotic therapy alone is insufficient and predictably leads to persistent infection, chronicity, antimicrobial resistance, and progressive functional decline[5,8,12].

Effective management requires early and coordinated care by a multidisciplinary team that includes not only orthopaedic surgeons and infectious disease specialists but also other complementary surgical and medical specialties, such as plastic surgery, microbiology, and internal medicine[13].

Successful outcomes require adherence to universal surgical and antibiotic therapy principles and clinical decision-making according to structured algorithms. This article synthesises interdisciplinary treatment principles for bone and joint infections in adult patients into a practical algorithm, and illustrates its application through representative clinical scenarios.

1. Fundamental Principles

As outlined above, achieving curative treatment in bone and joint infections almost invariably requires surgical intervention[5,14,15]. This process must follow an assertive, logical, and structured framework that integrates surgical decision-making with microbiological and pharmacological expertise[15,16]. Effective infection control and functional restoration depend on the consistent application of several core principles:

Radical Debridement

Debridement is the cornerstone of treatment and must include removal of all infected and devitalized tissues, including bone, implants, prostheses, and surrounding soft tissue. No antibiotic regimen is effective in the presence of dead tissue or mature biofilm[3,5,17,18].

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Rigorous Microbiological Sampling

Multiple deep tissue samples should be systematically obtained for microbiological analysis, ideally during surgery and before any antibiotic exposure. This approach helps minimise the risk of false-negative culture results and ensures a more accurate identification of the causal pathogen[11,16]. It is critical that microbiological sampling be performed after a minimum of two-week antibiotic-free period[16,19,20]. Intraoperative sampling provides the highest diagnostic yield and should be prioritised. Preoperative superficial swabs should be avoided, as they correlate poorly with intraoperative culture results and offer limited diagnostic reliability[16].

Dead Space Management

After debridement, dead space must be eliminated or filled to prevent recurrence. Options include muscle flaps, antibiotic-loaded cement spacers, or resorbable local antibiotic carriers such as calcium sulfate beads, hydroxyapatite-based bone substitute, etc.[17,21–23].

Mechanical Stability

Infection cannot be eradicated in a mechanically unstable environment. Achieving adequate stability may require the use of joint spacers, external fixation, or the placement of new internal implants, depending on the clinical scenario[5,8,12].

Soft-Tissue Coverage

Well-vascularized soft tissues are critical for effective antibiotic penetration, control of local inflammation, and protection of underlying implants. When native soft-tissue integrity is insufficient, local or free flap reconstruction may be required to restore an optimal biological environment[17].

Antimicrobial Therapy

Only after all these steps have been adequately addressed can systemic antibiotic therapy achieve its intended effect. The choice and duration of treatment depend primarily on whether an implant is present, the isolated microorganism, and the spectrum of viable antibiotic options—each of which must be carefully aligned with the patient's comorbidities and pharmacological limitations. When an implant is retained, agents with anti-biofilm activity are mandatory, such as rifampicin-based combinations for *Staphylococcus spp.* or fluoroquinolones for Gram-negative organisms. Rifampicin therapy should be initiated only under appropriate clinical conditions, such as a dry surgical wound and favourable local progression, and should not be started in the immediate postoperative period. Surgical and antibiotic strategies are mutually interdependent[9–11,24–27]. The impact of tailored antibiotic strategies and structured multidisciplinary management on outcomes in PJI has been recently reinforced by contemporary outcomes analyses[24].

Functional Reconstruction

The goal in managing bone and joint infections is not solely to eradicate the infection but to preserve or restore movement, stability, and overall limb function[15,17].

2. Algorithm for the management of bone and joint infections

The management of bone and joint infections requires a structured and methodical decision-making process. Figure 1 outlines a rationale that strengthens shared interdisciplinary decision-making, streamlines communication, and harmonises goals among the involved specialties.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

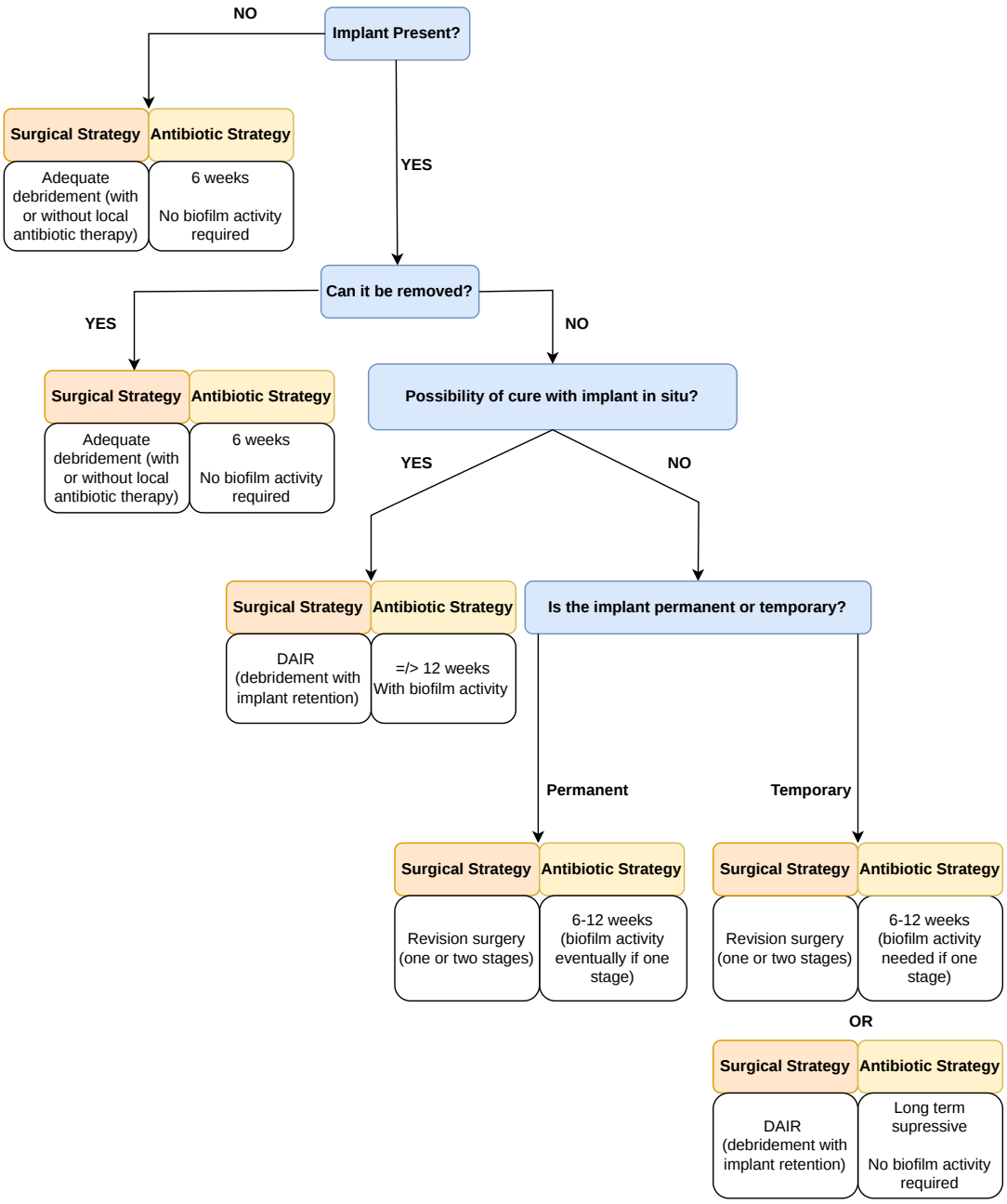


Figure 1. Treatment algorithm for bone and joint infection.

As outlined previously, the therapeutic strategy should follow a sequential algorithm based on four key questions. The answers to these determine the appropriate treatment pathway:

Is an implant present?

The presence of metal implants such as osteosynthesis hardware or prosthetic joints significantly influences the overall therapeutic strategy[6]. In the absence of an implant, both surgical and antibiotic treatment are typically more straightforward.

When no implant is present, management follows the principles of native osteomyelitis or septic arthritis, with surgical debridement, with or without the use of local antibiotic carriers and typically an antimicrobial course of approximately six weeks (frequently with 1–2 weeks of intravenous therapy followed by oral treatment, depending on clinical

response and source control)(figure 2)[5,8,10,11,17,21]. However, the optimal duration is not uniform across all implant-free infections, and in selected patients with adequate surgical source control and favourable clinical evolution, shorter treatment courses may be appropriate[11,28].



Figure 2. Illustrative example: An 85-year-old man with chronic distal femur osteomyelitis underwent radical debridement and local antibiotic therapy, achieving complete clinical resolution — illustrating the typical pathway of implant-free infection management.

If present, can it be safely removed, or is it required for stability or function?

If an implant is present but no longer required for mechanical support or joint function, it should be removed[8,12,17]. The persistence of osteosynthesis material in a healed construct offers no biomechanical advantage and may, in fact, perpetuate bacterial colonisation and biofilm persistence[8–10,17]. Once removed, the infection can be treated according to the principles of implant-free infection, including standard debridement and a six-week antibiotic course without the need for anti-biofilm agents. Early removal of unnecessary hardware not only facilitates more effective eradication of infection but also reduces the risk of chronic osteomyelitis and recurrence[5,6,8,12,17]. A classic example of this situation is a healed fracture or a fused spine arthrodesis where the implant no longer provides mechanical benefit. In these cases, implant removal should be performed, and subsequent treatment will follow the same algorithm as implant-free infection (figure 3)[5,8,18].

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

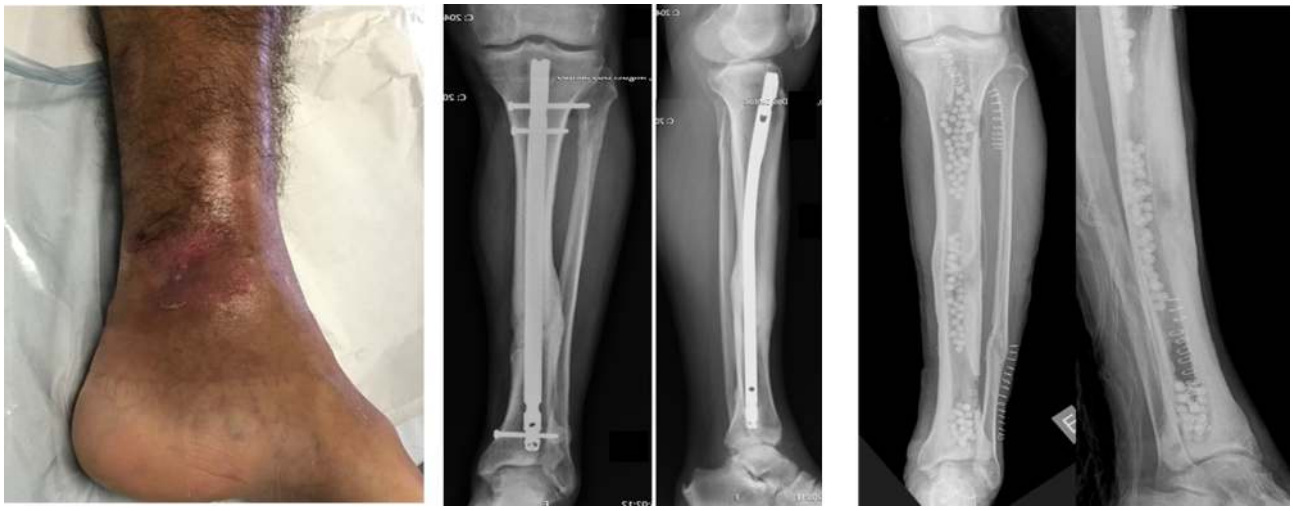


Figure 3. Illustrative example: A patient with a healed tibial fracture and a draining sinus underwent nail removal and debridement, with uncomplicated infection eradication — a typical scenario where hardware is unnecessary and should be removed.

Can the infection be eradicated while retaining the implant *in situ*?

When an implant is necessary, the next step is to determine whether curative treatment can be achieved without its removal. It is critical to evaluate the feasibility of implant retention, weighing the risk of persistent bacterial colonisation against the mechanical stability and functional integrity of the device[29–32]. This decision depends on several variables, depending on the specific clinical scenario (e.g. the conditions for PJI differ from those for FRI), including timing of infection (acute vs chronic), implant stability, adequacy of soft-tissue coverage, microbiological profile, and the availability of effective antibiotics. If these conditions are met, a DAIR procedure, followed by an appropriate course of anti-biofilm antibiotic therapy, may be a viable curative option. Although a 12-week course is commonly adopted in implant-associated infections treated with retention, duration should be adjusted on a case-by-case basis, acknowledging the heterogeneity of available evidence, and the possibility of a shorter course in carefully selected scenarios with adequate surgical control and favourable clinical response[11,28,33].

Figures 4 and 5 exemplify scenarios where retention is appropriate and curative outcomes are achievable.



Figure 4. Illustrative example: Acute fracture-related infection two weeks after tibial plateau fixation was successfully treated with DAIR and rifampicin-based therapy, demonstrating early curative potential.

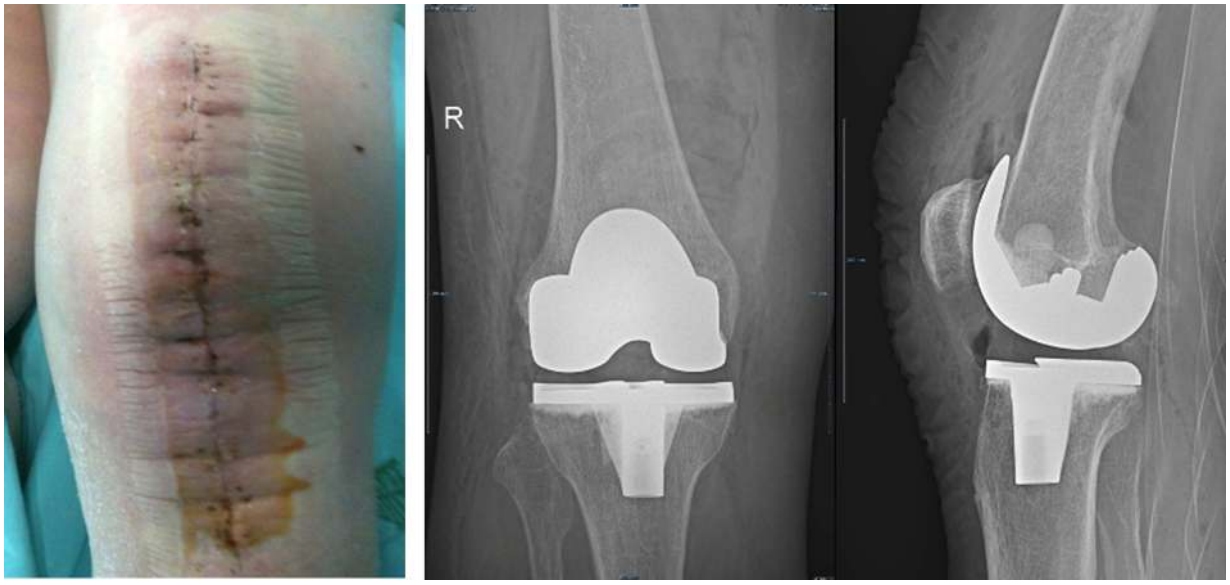


Figure 5. Illustrative example: An early postoperative PJI at three weeks after TKA (Total Knee Arthroplasty) achieved complete resolution with DAIR and targeted anti-biofilm therapy.

If required, is the implant needed permanently or temporarily?

If the implant is necessary for stability or function, it is essential to determine whether this requirement is temporary — as in fractures or spinal instrumentation with healing potential — or permanent, as with prosthetic joints[5,8,34].

If the need is temporary, or in cases where anti-biofilm antibiotics cannot be used—due to bacterial resistance, patient intolerance, drug interactions, or adverse effects—the infection is classified as "difficult-to-treat," and complete eradication is unlikely while the implant remains[10,11,35]. In these scenarios, suppressing the infection until the implant can be safely removed at a later stage instead of curing the infection might be a reasonable strategy[8,11,18,34,36].

If the implant is permanently needed, curative treatment usually requires implant exchange, performed either in one stage or two stages and appropriate antibiotic strategy. Single-stage revision is feasible when complete debridement, soft tissue coverage, known/ sensitive pathogens, and reconstruction are achievable in a single procedure (figure 6). Single-stage revision offers lower morbidity, fewer interstage complications (functional limitations, spacer-related fractures or dislocations), reduced healthcare burden, improved functional outcomes, and lower reinfection rates[30,37,38]. Postoperative anti-biofilm antibiotics should be administered for a total of 12 weeks[9,28,35,38,39].

Two-stage revision remains the standard for complex infections or difficult-to-treat pathogens (figure 7)[30,38,40]. The first stage involves implant removal, surgical debridement, multiple microbiological and histological sampling, and placement of an antibiotic-loaded spacer. The second stage consists of spacer removal, further debridement, and reimplantation. The interval allows eradication of infection before prosthetic reimplantation[28,38,40]. The decision regarding the exact timing for reimplantation remains controversial. Favourable ESR (erythrocyte sedimentation rate) and CRP (C-reactive protein) kinetics can serve as a decision tool, but complete normalisation is neither necessary nor sufficient to ensure a successful outcome[41–43].

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

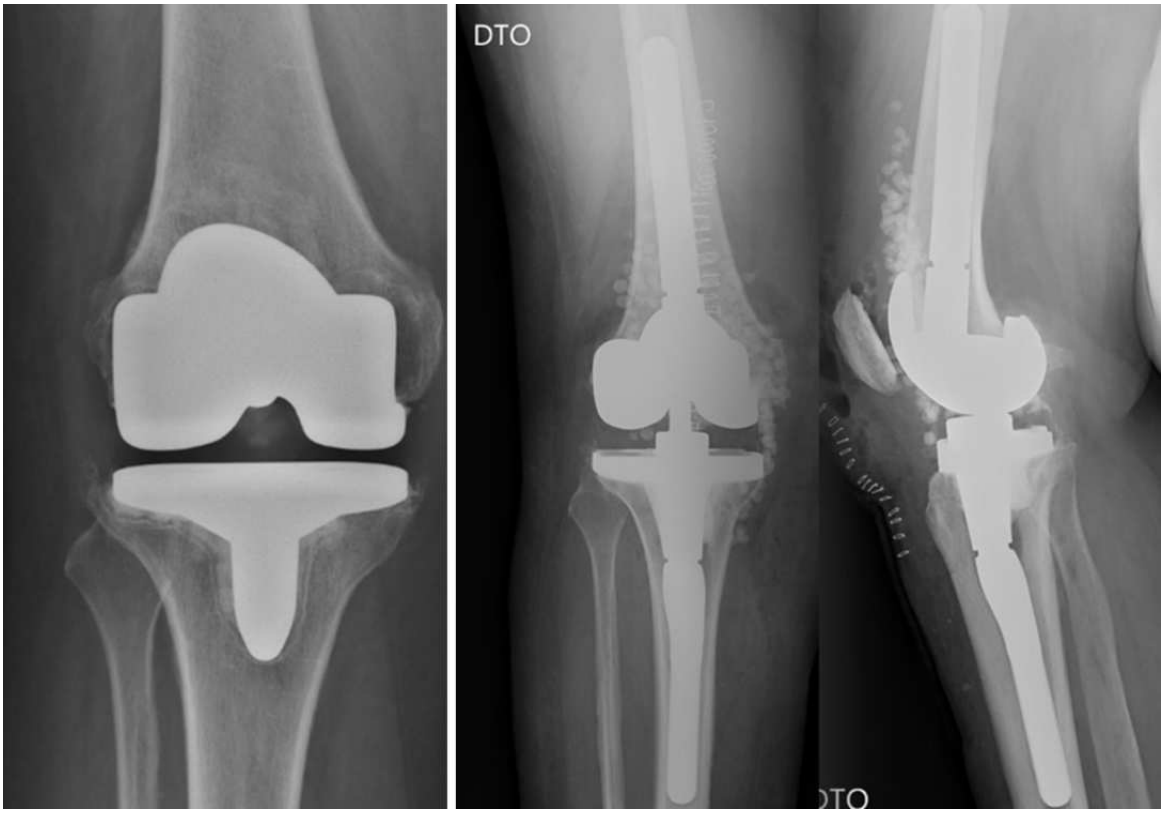


Figure 6. Illustrative example: A chronic knee PJI caused by *Serratia* was treated successfully with single-stage revision and targeted therapy.

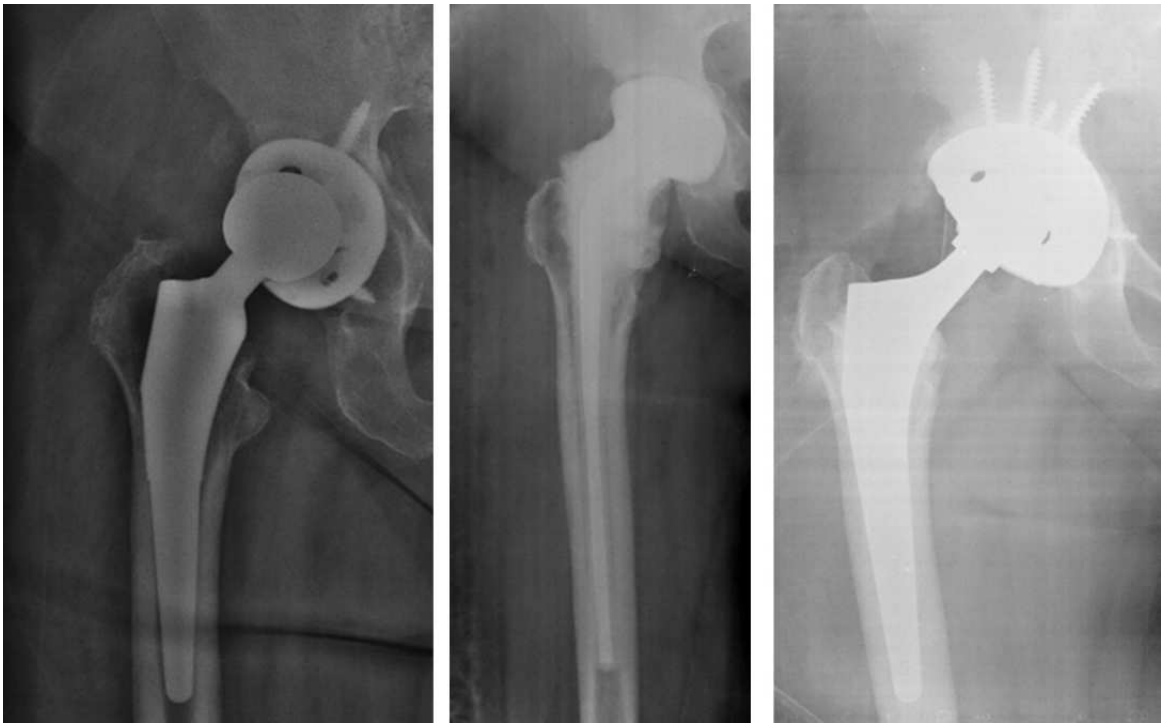


Figure 7. Illustrative example: A chronic hip PJI required initial explant and spacer placement, followed by delayed reimplantation, achieving stable reimplantation and infection control.

After the first stage, a 6-week course of antibiotics (no anti-biofilm activity required) is usually recommended. Once the infection is deemed to be cured, the second stage is performed (with or without an antibiotic holiday of a two-week period). According to the most recent scientific evidence, the

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

implementation of an antibiotic holiday before the second stage of revision has not demonstrated superiority in the treatment of these infections[44–47]. Therefore, in the absence of proven clinical benefit, patients undergoing an antibiotic holiday may be subjected to an unnecessary prolongation of their treatment[37,48–51]. Additional antibiotic therapy is adjusted based on second-stage microbiological findings. If cultures are negative, no further antibiotics are mandatory, although some authors may recommend an additional 6-week course. If second-stage cultures remain positive, anti-biofilm antibiotics should continue for 12 weeks post-reimplantation[9,10,28,35,37]. These durations reflect commonly adopted practices and consensus-based recommendations rather than fixed rules, and should therefore be regarded as reference frameworks rather than dogmatic standards, with final decisions guided by surgical source control, pathogen characteristics, host factors, and clinical evolution[11,28].

In highly selected cases, long-term antibiotic suppressive therapy, and not necessarily a cure, may even be considered[33,34].

Cases such as fractures where the implant need is temporary are slightly different. If implant removal is not possible without jeopardising stability, options include single-stage revision (figure 8) with immediate re-osteosynthesis, or two-stage management when infection is chronic, soft tissue is poor, or anti-biofilm agents are not available options (figure 9)[52–54]. Single-stage treatment is feasible when infection control is achievable and immediate mechanical stability can be obtained after osteosynthesis replacement[55–58]. Postoperatively, anti-biofilm antibiotics should be administered for a total of 12 weeks[54,56–58].

In the two-stage management, temporary fracture stabilisation is performed during the implant-free period, accompanied by 6 weeks of antibiotics without anti-biofilm activity[28,54,59]. Subsequently, two strategies can be adopted: reimplantation of osteosynthesis material followed by an additional 6-week course of anti-biofilm antibiotics if intraoperative cultures are negative, or 12 weeks if the cultures are again positive[54,59].

In cases where the implant is left in place, long-term antibiotic suppressive therapy may be considered until a future time when the implant can be removed, especially in one-stage exchanges or DAIR procedures where anti-biofilm antibiotics are not an option[33,60].

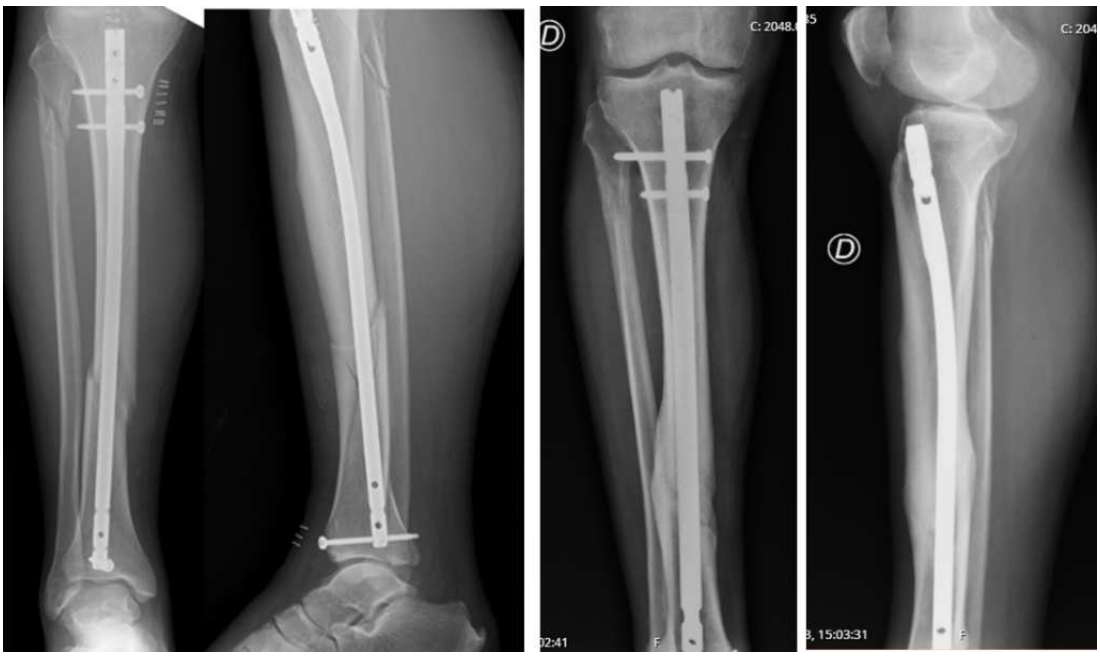


Figure 8. Illustrative example: A tibial diaphyseal fracture infection treated with single-stage exchange nailing achieved full consolidation and infection control.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0



Figure 9. Illustrative example: A proximal tibial FRI with non-union required staged removal, interim stabilisation, and delayed definitive fixation, achieving healing and infection eradication.

Conclusion

Bone and joint infections represent one of the most significant and complex conditions in musculoskeletal pathology. Their management requires the systematic application of the fundamental principles of infection treatment, which can only be effectively achieved through a multidisciplinary team dedicated to the integrated management of these complex conditions. Although this principle is universal, it becomes particularly important in borderline cases, such as those classified as "likely infection" according to the EBJIS definition, and in cases of clinical uncertainty, they should be managed as infected[1,14,61].

Interdisciplinary treatment algorithm for bone and joint infections needs structuring around two interdependent pillars: the surgical strategy and the corresponding antimicrobial plan. The indication, route, and duration of systemic and local antibiotic therapy must be defined in close alignment with the surgical approach—whether this involves debridement with implant retention (DAIR), staged revision, or complete hardware removal[3,29,31,52,55,60]. Each surgical option influences the antibiotic regimen, just as antimicrobial constraints may shape surgical decision-making. In parallel, antimicrobial duration should incorporate principles of antimicrobial stewardship, recognising existing uncertainties in some settings and the need for individualisation based on surgical strategy and clinical response[5,11,28,33].

Author Contributions

Tiago Torres and Manuel Vallarta: Conceptualization, writing—original draft, writing—review and editing.

Miguel Abreu and Ricardo Sousa: Supervision, writing—review and editing.

All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding / Sponsorship

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Ethics statement

This study is a review of previously published literature and did not involve human participants or animals. Therefore, ethical approval and informed consent were not required.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Table I. What the infectious disease specialist should know in bone and joint infection management.

Aspect	Key points
Diagnosis	Stop antibiotics at least 2 weeks before sampling. Avoid superficial swabs. Take ≥5 deep samples intraoperatively.
Surgery	Radical debridement is mandatory. Ensure mechanical stability and soft-tissue coverage.
Antibiotic therapy	Implant present → anti-biofilm agents are mandatory. Monotherapy only in rare cases. Rifampicin only under appropriate clinical conditions (dry surgical wound and favourable local progression) and should not be started in the immediate postoperative period.
DAIR	Feasible within the first 3–4 weeks. Requires stable implant, viable tissue, effective anti-biofilm antibiotics.
1 vs 2-stage	1-stage: acute infection, good tissues, sensitive pathogens. 2-stage: chronic infection, poor coverage, MDR pathogens.
Suppressive therapy	Consider when curative treatment is not possible. Monitor clinically + renal/hepatic function.

Abbreviations: DAIR, Debridement, Antibiotics, and Implant retention; MDR, Multidrug-Resistant.

Table II. Main surgical strategies in prosthetic joint infection management.

Strategy	Key points
DAIR	Indication: acute infection (<3–4 weeks). Required conditions: stable implant, good tissue, effective antibiotics. Antibiotic duration: 12 weeks with anti-biofilm agents. Success rate: 60.0%–90.0%.
1-stage revision	Indication: acute or early chronic infection. Required conditions: debridement, adequate soft-tissue coverage, stable reimplantation, known and susceptible pathogen. Antibiotic duration: 12 weeks. Success rate: 80.0%–90.0%.
2-stage revision	Indication: chronic or complex infection, MDR pathogens. Required conditions: explantation, spacer, delayed reimplantation. Antibiotic duration: 6 + 6 weeks (possibly extended). Success rate: 85.0%–95.0%.
Suppressive therapy	Indication: unremovable implant, fragile patient. Goal: control of progression rather than curative treatment. Antibiotic duration: indefinite. Outcome: disease control, not eradication.

Abbreviations: DAIR, Debridement, Antibiotics, and Implant retention; MDR, Multidrug-Resistant.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Table III. Common pitfalls to avoid in prosthetic joint infection management.

Avoid these common errors
Starting antibiotics before obtaining cultures when the patient is clinically stable.
Collecting only 1–2 intraoperative samples.
Treating biofilm infections without anti-biofilm agents.
Underestimating persistent wound drainage after arthroplasty.
Performing DAIR too late (after biofilm maturation).

Abbreviations: DAIR, Debridement, Antibiotics, and Implant retention.

References

1. McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M, Chen AF, Soriano A, Vogely HC, et al. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection: a practical guide for clinicians. *Bone Joint J.* 2021;103-B(1):18–25. https://doi.org/10.1302/0301-620X.103B1.BJJ-2020-1381.R1
2. Baertl S, Metsemakers WJ, Morgenstern M, Alt V, Richards RG, Moriarty TF, Young K. Fracture-related infection. *Bone Joint Res.* 2021;10(6):351–353. https://doi.org/10.1302/2046-3758.106.BJR-2021-0167.R1
3. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med.* 2004;351(16):1645–1654. https://doi.org/10.1056/NEJMra040181
4. Diniz SE, Vinha A, Ribau A, Soares D, Abreu MA, Sousa R. Is joint aspiration to rule out prosthetic joint infection required before every revision joint arthroplasty? Validation of institutional criteria using the new European Bone and Joint Infection Society definition. *Orthopaedic Spot.* 2024;AOP. https://doi.org/10.82189/spot.38
5. Depypere M, Morgenstern M, Kuehl R, Senneville E, Moriarty TF, Obremskey WT, et al. Pathogenesis and management of fracture-related infection. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(5):572–578. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.08.006
6. Metsemakers WJ, Morgenstern M, McNally MA, Moriarty TF, McFadyen I, Scarborough M, et al. Fracture-related infection: a consensus on definition from an international expert group. *Injury.* 2018;49(3):505–510. https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.08.040
7. Govaert GAM, Kuehl R, Atkins BL, Trampuz A, Morgenstern M, Obremskey WT, et al. Diagnosing fracture-related infection: current concepts and recommendations. *J Orthop Trauma.* 2020;34(1):8–17. https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000001614
8. Metsemakers WJ, Kuehl R, Moriarty TF, Richards RG, Verhofstad MHJ, Borens O, et al. Infection after fracture fixation: current surgical and microbiological concepts. *Injury.* 2018;49(3):511–522. https://doi.org/10.1016/j.injury.2016.09.019
9. Beldman M, Löwik C, Soriano A, Albiach L, Zijlstra WP, Knobben BAS, et al. If, when, and how to use rifampin in acute staphylococcal periprosthetic joint infections: a multicentre observational study. *Clin Infect Dis.* 2021;73(9):1634–1641. https://doi.org/10.1093/cid/ciab426
10. Ferreira L, Pos E, Nogueira DR, Ferreira FP, Sousa R, Abreu MA. Antibiotics with antibiofilm activity – rifampicin and beyond. *Front Microbiol.* 2024;15:1435720. https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1435720
11. Depypere M, Kuehl R, Metsemakers WJ, Senneville E, McNally MA, Obremskey WT, et al. Recommendations for systemic antimicrobial therapy in fracture-related infection: a consensus from an international expert group. *J Orthop Trauma.* 2020;34(1):30–41. https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000001626
12. Foster AL, Moriarty TF, Zalavras C, Morgenstern M, Jaiprakash A, Crawford R, et al. The influence of biomechanical stability on bone healing and fracture-related infection: the legacy of Stephan Perren. *Injury.* 2020;51(Suppl 2):S54–S61. https://doi.org/10.1016/j.injury.2020.06.044
13. Sousa R, Abreu MA. Advantages of a multidisciplinary team in the treatment of bone and joint infections. *Orthopaedic Spot.* 2025;AOP60. https://doi.org/10.82189/spot.60
14. McNally M, Sigmund I, Hotchen A, Sousa R. Making the diagnosis in prosthetic joint infection: a European view. *EFORT Open Rev.* 2023;8(5):253–263. https://doi.org/10.1530/EOR-23-0044
15. McNally M, Govaert G, Dudareva M, Morgenstern M, Metsemakers WJ. Definition and diagnosis of fracture-related infection. *EFORT Open Rev.* 2020;5:326–335. https://doi.org/10.1302/2058-5241.5.190072
16. Sousa R, Carvalho A, Santos AC, Abreu MA. Optimal microbiological sampling for the diagnosis of osteoar-

ticular infection. *EFORT Open Rev.* 2021;6:390–398. https://doi.org/10.1302/2058-5241.6.210011

17. Metsemakers WJ, Fragomen AT, Moriarty TF, Morgenstern M, Egol KA, Zalavras C, et al. Evidence-based recommendations for local antimicrobial strategies and dead space management in fracture-related infection. *J Orthop Trauma.* 2020;34(1):18–29. https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000001615

18. Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of infections associated with fracture-fixation devices. *Injury.* 2006;37(Suppl 2):S59–S66. https://doi.org/10.1016/j.injury.2006.04.010

19. Nelson A, Wright-Hughes A, Backhouse MR, et al; CODIFI collaborators. CODIFI (Concordance in Diabetic Foot Ulcer Infection): a cross-sectional study of wound swab versus tissue sampling in infected diabetic foot ulcers in England. *BMJ Open.* 2018;8:e019437. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019437

20. Vemu L, Sudhaharan S, Mamidi N, Chavali P. Need for appropriate specimen for microbiology diagnosis of chronic osteomyelitis. *J Lab Physicians.* 2018;10(1):21–25. https://doi.org/10.4103/JLP.JLP_14_17

21. Mifsud M, McNally M. Local delivery of antimicrobials in the treatment of bone infections. *Orthopaedics Trauma.* 2019;33(3):160–165. https://doi.org/10.1016/j.mporth.2019.03.007

22. Ferguson J, Diefenbeck M, McNally M. Ceramic biocomposites as biodegradable antibiotic carriers in the treatment of bone infections. *J Bone Jt Infect.* 2017;2:38–51. https://doi.org/10.7150/jbji.17234

23. Hoveidaei AH, Sabaghian A, Basirat E, Ramezani A, Shu HT, Conway JD. Local antibiotic delivery systems and their applications in orthopaedic surgery. *JB JS Open Access.* 2025;10(4). https://doi.org/10.2106/JBJS.OA.25.00157

24. Lucas J, Queirós J, Soares D, Carvalho A, Pereira F, Santos C, Sousa R, Araújo Abreu M. The impact of antibiotic therapy options and multidisciplinary approach in prosthetic joint infections. *Microorganisms.* 2025;13(10):2241. https://doi.org/10.3390/microorganisms13102241

25. Lazarinis S, Hailer N, Järhult J, Brüggemann A. Incidence of rifampicin resistance in periprosthetic joint infection: a single-centre cohort study on 238 patients. *Antibiotics (Basel).* 2023;12:1499. https://doi.org/10.3390/antibiotics12101499

26. Eriksson H, Lazarinis S, Järhult J, Hailer N. Early staphylococcal periprosthetic joint infection treated with debridement, antibiotics, and implant retention (DAIR): inferior outcomes in patients with staphylococci resistant to rifampicin. *Antibiotics (Basel).* 2023;12:1589. https://doi.org/10.3390/antibiotics12111589

27. Gachet B, Robineau O, Degrendel M, Bauer J, Cappeliez B, Bontemps E, Diarra A, Patoz P, Beltrand E, Senneville E, Lafon-Desmurs B. Fluoroquinolones vs. tetracycline agents combined with rifampicin for periprosthetic joint infections: a comparative study. *J Bone Jt Infect.* 2026;11(1):21–30. https://doi.org/10.5194/jbji-11-21-2026

28. Bernard L, Arvieux C, Brunschweiler B, Touchais S, Ansart S, Bru J-P, et al. Antibiotic therapy for 6 or 12 weeks for prosthetic joint infection. *N Engl J Med.* 2021;384(21):1991–2001. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020198

29. Wouthuyzen-Bakker M, Sebillotte M, Lomas J, Taylor A, Benavent E, Murillo O, et al. Clinical outcome and risk factors for failure in late acute prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. *J Infect.* 2019;78(1):40–47. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.07.014

30. Citak M, Friedenstab J, Abdelaziz H, Suero EM, Zahar A, Salber J, Gehrke T. Risk factors for failure after 1-stage exchange total knee arthroplasty in the management of periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2019;101(12):1061–1069. https://doi.org/10.2106/JBJS.18.00947

31. Sigmund IK, Ferry T, Sousa R, Soriano A, Metsemakers WJ, Clauss M, Trebse R, Wouthuyzen-Bakker M. Debridement, antimicrobial therapy, and implant retention (DAIR) as curative strategy for acute periprosthetic hip and knee infections: a position paper of the European Bone & Joint Infection Society (EBJIS). *J Bone Jt Infect.* 2025;10:101–138. https://doi.org/10.5194/jbji-10-101-2025

32. Morgenstern M, Kuehl R, Zalavras CG, McNally M, Zimmerli W, Burch MA, Vandendriessche T, Obremskey WT, Verhofstad MHJ, Metsemakers WJ. The influence of duration of infection on outcome of debridement and implant retention in fracture-related infection. *Bone Joint J.* 2021;103-B(2):213–221. https://doi.org/10.1302/0301-620X.103B2.BJJ-2020-1010.R1

33. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, Rao N, Hanssen A, Wilson WR; Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013;56(1):e1–e25. https://doi.org/10.1093/cid/cis803

34. Zimmerli W. Clinical presentation and treatment of orthopaedic implant-associated infection. *J Intern Med.* 2014;276(2):111–119. https://doi.org/10.1111/joim.12233

35. Kramer TS, Soriano A, Tedeschi S, Chen AF, Tattevin P, Senneville E, et al. Should we use rifampicin in periprosthetic joint infections caused by staphylococci when the implant has been exchanged? A multicenter obser-

vational cohort study. *Clin Infect Dis.* 2023;ciad584. https://doi.org/10.1093/ofid/ofad491

36. Berkes M, Obremskey WT, Scannell B, Ellington JK, Hymes RA, Bosse M, et al. Maintenance of hardware after early postoperative infection following fracture internal fixation. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(4):823–828. https://doi.org/10.2106/JBJS.I.00470

37. Sousa R, Carvalho A, Soares D, Abreu MA. Interval between two-stage exchanges: what is optimal and how do you know? *Arthroplasty.* 2023;5:33. https://doi.org/10.1186/s42836-023-00185-4

38. Blom AW, Lenguerrand E, Strange S, Noble SM, Beswick AD, Burston A, et al. Clinical and cost effectiveness of single-stage compared with two-stage revision for hip prosthetic joint infection (INFORM): pragmatic, parallel group, open label, randomised controlled trial. *BMJ.* 2022;379:e071281. https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071281

39. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998;279(19):1537–1541. https://doi.org/10.1001/jama.279.19.1537

40. Ma CY, Lu YD, Bell KL, Wang JW, Ko JY, Wang CJ, Kuo FC. Predictors of treatment failure after 2-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty: a 2- to 10-year follow-up. *J Arthroplasty.* 2018;33(7):2234–2239. https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.02.007

41. Greidanus NV, Masri BA, Garbuz DS, Wilson SD, McAlinden MG, Xu M, et al. Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level to diagnose infection before revision total knee arthroplasty: a prospective evaluation. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(7):1409–1416. https://doi.org/10.2106/JBJS.D.02602

42. Lee S-H, Chu C-T, Chang C-H, Hu C-C, Chen S-Y, Lu T-W, Lin Y-C. Do serum C-reactive protein trends predict treatment outcome in patients with knee periprosthetic joint infection undergoing two-stage exchange arthroplasty? *Diagnostics (Basel).* 2022;12(5):1030. https://doi.org/10.3390/diagnostics12051030

43. Jiang Q, Fu J, Chai W, Hao LB, Zhou YG, Xu C, Chen JY. Changes in serum markers failed to predict persistent infection after two-stage exchange arthroplasty. *J Orthop Surg Res.* 2020;15(1):382. https://doi.org/10.1186/s13018-020-01923-z

44. Akgun D, Muller M, Perka C, Winkler T. High cure rate of periprosthetic hip joint infection with multidisciplinary team approach using standardized two-stage exchange. *J Orthop Surg Res.* 2019;14(1):78. https://doi.org/10.1186/s13018-019-1113-8

45. Birlutiu RM, Mihalache M, Mihalache P, Cismasiu RS, Birlutiu V. Mid-term follow-up results after implementing a new strategy for the diagnosis and management of periprosthetic joint infections. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):807. https://doi.org/10.1186/s12879-021-06407-x

46. Ascione T, Balato G, Mariconda M, Rotondo R, Baldini A, Pagliano P. Continuous antibiotic therapy can reduce recurrence of prosthetic joint infection in patients undergoing 2-stage exchange. *J Arthroplasty.* 2019;34(4):704–709. https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.12.017

47. Aali Rezaie A, Goswami K, Shohat N, Tokarski AT, White AE, Parvizi J. Time to reimplantation: waiting longer confers no added benefit. *J Arthroplasty.* 2018;33(6):1850–1854. https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.01.073

48. Fraval A, Gould D, Yilmaz MK, Soriano A, Parvizi J. Antibiotic holiday in 2-stage exchange for periprosthetic joint infection: a scoping review. *J Bone Joint Surg Am.* 2025;107(22):2529–2536. https://doi.org/10.2106/JBJS.24.01275

49. Bejon P, Berendt A, Atkins BL, Green N, Parry H, Masters S, et al. Two-stage revision for prosthetic joint infection: predictors of outcome and the role of reimplantation microbiology. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(3):569–575. https://doi.org/10.1093/jac/dkp469

50. Tan TL, Kheir MM, Rondon AJ, Parvizi J, George J, Higuera CA, et al. Determining the role and duration of the "antibiotic holiday" period in periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2018;33(9):2976–2980. https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.04.019

51. Winkler T, Stuhlert MGW, Lieb E, Muller M, von Roth P, Preininger B, et al. Outcome of short versus long interval in two-stage exchange for periprosthetic joint infection: a prospective cohort study. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2019;139(3):295–303. https://doi.org/10.1007/s00402-018-3052-4

52. Barros LH, Barbosa TA, Esteves J, Abreu MA, Soares D, Sousa R. Early debridement, antibiotics and implant retention (DAIR) in patients with suspected acute infection after hip or knee arthroplasty: safe, effective and without negative functional impact. *J Bone Jt Infect.* 2019;4(6):300–305. https://doi.org/10.7150/jbji.39168

53. Reilly RM, Robertson T, O'Toole RV, Manson TT. Are antibiotic nails effective in the treatment of infected tibial fractures? *Injury.* 2016;47:2809–2815. https://doi.org/10.1016/j.injury.2016.10.010

54. Lari A, Esmaeil A, Marples M, Watts A, Pincher B, Sharma H. Single versus two-stage management of long-bone chronic osteomyelitis in adults: a systematic review

and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2024;19:351. https://doi.org/10.1186/s13018-024-04832-7

55. Löwik CAM, Parvizi J, Jutte PC, Zijlstra WP, Knobben BAS, Xu C, et al. Debridement, antibiotics, and implant retention is a viable treatment option for early periprosthetic joint infection presenting more than four weeks after index arthroplasty. *Clin Infect Dis.* 2020;71(3):630–636. https://doi.org/10.1093/cid/ciz867

56. Amorosa LF, Buirs LD, Bexkens R, Wellman DS, Kloen P, Lorich DG, Helfet DL. A single-stage treatment protocol for presumptive aseptic diaphyseal nonunions: a review of outcomes. *J Orthop Trauma.* 2013;27:582–586. https://doi.org/10.1097/BOT.0b013e31828b76f2

57. Hackl S, von Rüden C, Trenkwalder K, Keppler L, Hierholzer C, Perl M. Long-term outcomes following single-stage reamed intramedullary exchange nailing in apparently aseptic femoral shaft nonunion with unsuspected proof of bacteria. *J Clin Med.* 2024;13:1414. https://doi.org/10.3390/jcm13051414

58. Chavan V, Kumar Bairwa VK, Jhanwar P, Bohra AK. Role of antibiotic-impregnated cement intramedullary nail in infected nonunion of long bone diaphyseal fractures. *J Orthop Traumatol Rehabil.* 2019;11:16–20.

59. Babhulkar S, Pande K, Babhulkar S. Nonunion of the diaphysis of long bones. *Clin Orthop Relat Res.* 2005;:50–56. https://doi.org/10.1097/01.blo.0000152369.99312.c5

60. Sousa R, Abreu MA. Treatment of prosthetic joint infection with debridement, antibiotics and irrigation with implant retention – a narrative review. *J Bone Jt Infect.* 2018;3(3):108–117. https://doi.org/10.7150/jbji.24285

61. Parvizi J, Gehrke T. Proceedings of the International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection. Philadelphia: Data Trace Publishing; 2018.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Protocolos de Prática Clínica
Protocolos de prática clínica / Clinical Practice Protocols 2026 – Volume 20 – Número 1

Protocolo de colheita de hemoculturas em adultos

Procedure for blood culture collection in adults

Luísa Graça[1], Maria Glória Gonçalves[2], Carla Tinoco[3], Carla Gonçalves[2], Alexandra Areal[2], Isabel Veloso[4], Aurélio Mesquita[2], Joana Alves[1,4], Ana Cláudia Carvalho[1].

[1] Serviço de Infeciologia, Unidade Local de Saúde de Braga, Braga, Portugal
[2] Serviço de Patologia Clínica, Unidade Local de Saúde de Braga, Braga, Portugal
[3] Serviço de Urgência, Unidade Local de Saúde de Braga, Braga, Portugal
[4] Grupo Coordenador Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos, Unidade Local de Saúde de Braga, Braga, Portugal

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

DOI:10.65332/rpdi.v20.144 **Recebido: 26 Jan 2026** **Aceite: 07 Mar 2026** **Publicado: 10 Mar 2026**

RESUMO

Introdução: As infeções da corrente sanguínea associam-se a elevada morbilidade e mortalidade. A colheita de hemoculturas é o método de referência para o seu diagnóstico, sendo crucial para a orientação clínica e melhoria do prognóstico dos doentes. Apesar de representarem uma técnica comum na prática clínica, verificam-se muitas dúvidas em relação às indicações, ao número e ao tipo de colheitas.

Objetivos: Definir normas de boas práticas para a colheita e transporte de hemoculturas em adultos, visando maximizar a sensibilidade do exame e reduzir as taxas de contaminação para valores inferiores a três por cento.

Protocolo: São definidas as indicações clínicas para colheita de hemoculturas. A colheita deve ser realizada preferencialmente por punção venosa periférica, utilizando técnica asséptica e antes da administração de antimicrobianos. A prioridade é a colheita de pelo menos dois pares de hemoculturas, garantindo um volume total mínimo de quarenta mililitros de sangue. O transporte para o laboratório deve ser imediato para assegurar a viabilidade dos microrganismos.

Conclusão: A implementação de um protocolo institucional padronizado é fundamental para otimizar o diagnóstico das infeções da corrente sanguínea, mitigando falsos positivos e negativos e promovendo uma utilização mais racional dos recursos e dos antibióticos.

Palavras-Chave: Hemoculturas; Sépsis; Bacteriémia; Candidémia; Programa de gestão de antimicrobianos.

ABSTRACT

Introduction: Bloodstream infections are associated with high morbidity and mortality. Blood culture collection is the gold standard for the diagnosis, being crucial for clinical management and for improving patient prognosis.

Objectives: To define best practice procedure for the collection and transport of blood cultures in adults, aiming to maximize the sensitivity and reduce contamination rates to values below three percent.

Protocol: Clinical indications for blood culture collection are defined. Collection should preferably be performed by peripheral venipuncture, using aseptic technique, and before the start of antibiotics. Priority should be given to collecting at least two sets of blood cultures, ensuring a minimum total blood volume of forty milliliters. Transport to the laboratory must be immediate to ensure the viability of microorganisms.

Conclusions: The implementation of a standardized institutional protocol is fundamental to optimize the diagnosis of bloodstream infections, mitigating false positives and negatives, and promoting a more rational use of resources and antibiotics.

Keywords: Blood culture; Sepsis; Bacteremia; Candidemia; Stewardship.

Introdução

As infeções da corrente sanguínea (ICS) estão associadas a mortalidade elevada, internamentos prolongados e custos elevados[1,2].

As hemoculturas são a técnica de eleição para o diagnóstico destas infeções[2,3]. Permitem confirmar o diagnóstico, identificar o agente etiológico e determinar o seu perfil de suscetibilidade antimicrobiana. A rápida disponibilização dos resultados permite a instituição precoce de terapêutica eficaz e a utilização de antibioterapia com menor espetro possível, com consequente impacto no prognóstico do doente e redução de custos, toxicidade e desenvolvimento de resistências[1–3].

Por outro lado, a colheita desnecessária e/ou inadequada de hemoculturas tem várias implicações negativas: a nível laboratorial, aumenta o número de produtos a processar, com consequente atraso na identificação de resultados clinicamente relevantes e aumento dos custos; a nível clínico, devido às contaminações, está associada ao prolongamento do tempo de internamento hospitalar e ao uso desnecessário de antibióticos[4–6].

Contexto

Este protocolo foi elaborado na Unidade Local de Saúde de Braga e integra a fase pré-analítica da otimização do diagnóstico e tratamento das ICS, aplicando-se a todos os serviços clínicos que tratam doentes adultos ($\geq$ 18 anos). Este documento aborda os principais pontos a ter em consideração na requisição, colheita e transporte das hemoculturas até ao laboratório.

Objetivos

Neste protocolo, pretende-se definir as boas práticas de colheita e transporte de hemoculturas em adultos ($\geq$ 18 anos), com o objetivo de otimizar o diagnóstico das ICS (reduzir falsos negativos e falsos positivos) e, consequentemente, melhorar o tratamento e o prognóstico dos doentes com estas infeções, bem como reduzir a taxa de contaminações (alvo <3,0%) e os custos associados[4–7].

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

1. Indicações para Colheita de Hemoculturas

1.1. Hemoculturas em Meio de Aerobiose e Anaerobiose

Nem todos os doentes com febre ou síndrome da resposta inflamatória sistémica (SIRS) têm indicação para realização de hemoculturas[8]. A colheita de hemoculturas está indicada, essencialmente, nas seguintes situações (figura 1):

- Sempre que o doente está gravemente doente e se suspeita de infeção;
- Sempre que a probabilidade de bacteriemia é alta;
- Nos casos de probabilidade intermédia, quando a colheita de material do foco primário de infeção não é possível antes do início de antibioterapia e/ou quando o resultado das hemoculturas altera o tratamento ou prognóstico do doente (por exemplo, em doentes com meningite, abcesso cerebral, próteses endovasculares, pneumonia da comunidade ou febre sem foco evidente).

Nos doentes imunodeprimidos, o limiar para colheita de hemoculturas deve ser mais baixo, admitindo-se a sua colheita em casos de pico febril isolado ou SIRS.

Em casos clínicos dúbios, deve proceder-se à colheita de hemoculturas.

A identificação de *Staphylococcus aureus* em amostras microbiológicas, como por exemplo, urocultura ou pus, também implica a colheita de hemoculturas para exclusão de bacteriemia, ainda que já se tenha iniciado antibioterapia[9].

Recomenda-se a colheita de pelo menos dois pares de hemoculturas (figura 2). Entende-se por par de hemoculturas a colheita de sangue através de uma mesma punção ou acesso que é depois inoculado em dois frascos de meios de cultura diferentes: hemocultura de aerobiose e hemocultura de anaerobiose[7].

Devem ser colhidas sempre hemoculturas de aerobiose e anaerobiose, mesmo que não haja suspeita de infeção por microrganismos anaeróbios, já que está demonstrado que esta estratégia permite aumentar a rentabilidade da colheita[7].

A colheita de sangue deve ser realizada logo que se identifique um doente com possível infeção da corrente sanguínea e antes do início da antibioterapia, sem aguardar pelo pico febril[8].

Um aspeto importante prende-se com a realização de hemoculturas de controlo, pois nem todos os doentes com bacteriemia têm indicação para colheita de hemoculturas de controlo[8]. Assim, devem ser colhidos dois pares de hemoculturas após 48–72 horas de antibioterapia apenas se:

- Suspeita de endocardite ou febre sem foco evidente, na ausência de crescimento nas primeiras hemoculturas às 24-48 h de incubação;
- Ausência de melhoria clínica e analítica após 48 h de antibioterapia;
- Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* ou *Staphylococcus lugdunensis*[6,9];
- Bacteriemia complicada (tromboflebite séptica, endocardite, infeção de prótese vascular, espondilodiscite ou outra infeção metastática) ou com risco de focalização endovascular (portador de prótese/dispositivo endovascular, história de endocardite infeciosa, valvulopatia no transplantado cardíaco, cardiopatia congénita);
- Bacteriemia associada a CVC (cateter venoso central) sem remoção de CVC;
- Um dos pares de hemoculturas iniciais apresentar isolamento de agentes habitualmente colonizadores da pele (p.e. *Staphylococcus* coagulase-negativos, *Micrococcus spp.*, *Cutibacterium acnes*, *Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.*) e o doente se mantiver sintomático ou for portador de material heterólogo (articular ou endovascular, incluindo CVC).

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

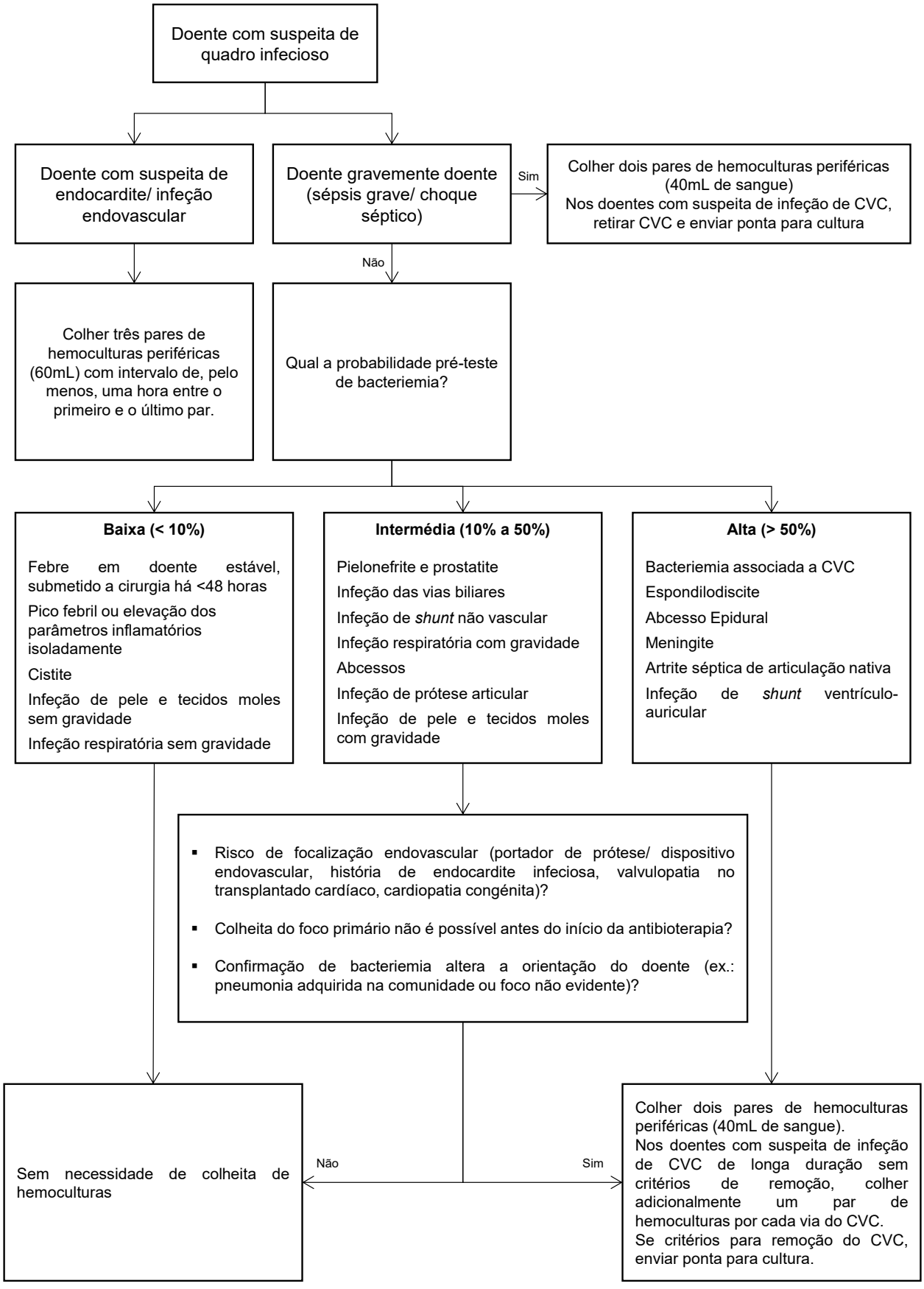


Figura 1. Fluxograma de decisão de colheita de hemoculturas de aerobiose e anaerobiose no doente imunocompetente.

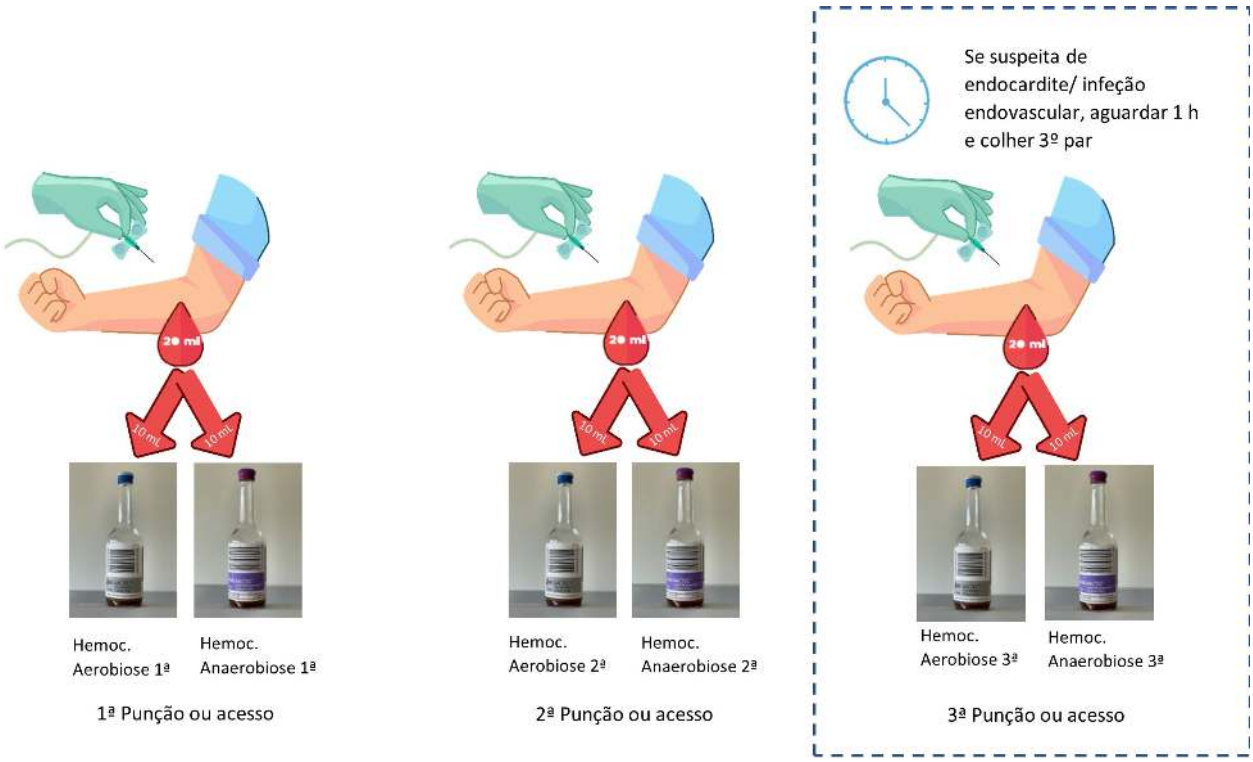


Figura 2. Volume de sangue a colher e frascos de hemoculturas a inocular na 1ª, 2ª e 3ª punção ou acesso.

A colheita das hemoculturas de controlo deverá ser realizada imediatamente antes da toma do antibiótico, quando a concentração do fármaco em circulação é menor.

1.2. Hemoculturas de Fungos

Perante suspeita de fungemia, recomenda-se, além dos pares de hemoculturas de aerobiose e anaerobiose, a colheita de duas hemoculturas de fungos (60 mL de sangue divididos por 2 conjuntos, cada um composto por aerobiose, anaerobiose e fungos, correspondendo a 6 frascos no total - ver figura 3). Na indisponibilidade de frascos de fungos, estes devem ser substituídos por frascos de aerobiose adicionais, mantendo-se a recomendação de colheita de 60 mL de sangue (divididos por dois conjuntos, cada um com dois frascos de aerobiose (10 mL + 10 mL) e um de anaerobiose (10 mL)). São considerados fatores de risco para infeção fúngica invasiva, os seguintes[11,15]:

- Imunossupressão;
- Antibioterapia prolongada;
- Internamento em Cuidados Intensivos;
- Colonização por *Candida spp.*;
- Cirurgia abdominal;
- Pancreatite;
- CVC femoral;
- Nutrição parentérica.

Se se documentar candidemia, deverão ser colhidas hemoculturas de controlo (60 mL) a cada 48 h após início de tratamento para confirmar negativação.



Figura 3. Volume de sangue a colher e frascos de hemoculturas a inocular na 1ª e na 2ª punção na suspeita de infeção fúngica invasiva.

1.3. Hemoculturas de Micobactérias

As ICS por micobactérias são raras. A colheita de três frascos de hemocultura de micobactérias está indicada nos doentes imunodeprimidos com suspeita de infeção disseminada por micobactérias (tuberculose e micobactérias não tuberculosas) e nos doentes com infeção de material endovascular (prótese valvular, vascular ou cateter venoso de longa duração) sem agente etiológico identificado nos meios habituais de cultura[9]. Os três frascos devem ser colhidos simultaneamente e do mesmo acesso.

2. Informação Clínica

Todas as requisições deverão conter informação clínica quanto à suspeita clínica e à gravidade. É particularmente importante identificar as suspeitas de endocardite e infeções por microrganismos fastidiosos como *Brucella*, *Bartonella*, *Legionella* ou *Francisella*[10,16]. Caso a suspeita clínica não seja evidente aquando da admissão, é possível prolongar a incubação das hemoculturas até aos 10 dias, se contactado o serviço de Patologia Clínica até ao fim do período regular (5 dias) de incubação das hemoculturas. A tabela I mostra os tempos de incubação das hemoculturas por tipo de frasco de hemocultura e de acordo com a informação clínica.

3. Armazenamento dos Frascos para Colheita de Hemoculturas nos Serviços

Os frascos de hemoculturas devem ser armazenados à temperatura ambiente, longe de fontes de calor, na posição vertical (de pé) e confirmado o prazo de validade.

Tabela I. Tempo de incubação das hemoculturas, por tipo de frasco de hemocultura e de acordo com a informação clínica.

Tipo de Frasco	Tempo de incubação
Hemocultura em aerobiose, anaerobiose e pediátrica	
Tempo regular	5 dias
Endocardite, espondilodiscite, brucelose, infeções associadas a dispositivos	10 dias
Hemocultura de fungos	
Tempo regular	14 dias
Hemocultura de micobactérias	
Tempo regular	42 dias

4. Procedimento de Colheita

4.1. Local de Colheita

A colheita de sangue é efetuada por punção venosa, em veia periférica dos membros superiores e com recurso a técnica assética[10,17]. A colheita de hemoculturas por cateteres (venosos periféricos, centrais ou arteriais) deve ser evitada pelo risco de contaminação[4,5,10].

Nos doentes em hemodiálise, as hemoculturas poderão ser colhidas pelo circuito de diálise, se isso não atrasar o início da antibioterapia.

Cada par de hemoculturas deve ser colhido de um local de punção venosa distinto, preferencialmente de membros diferentes, para permitir a distinção entre contaminante e verdadeira infeção. A punção dos membros inferiores deve ser evitada pelo maior risco de contaminação.

Tendo em conta que o volume de sangue é fator determinante na rentabilidade da amostra[10,11], devem ser sempre colhidos no mínimo 40 mL de sangue, pelo que em casos excecionais de acesso venoso difícil, proceder do seguinte modo:

- Caso não seja possível o acesso em membros diferentes, colher os pares de hemoculturas no mesmo membro, mas em locais de punção distintos;
- Caso não seja possível o acesso em locais distintos, colher dois pares de hemoculturas do mesmo acesso;
- Caso não seja possível colher os dois pares por via periférica e o doente seja portador de CVC, colher um par por via periférica e um par pela via distal do CVC;
- Caso não seja possível puncionar o doente em veia periférica e este tenha um CVC, colher os dois pares pelo cateter (idealmente por vias diferentes). Se a colheita for feita imediatamente após a colocação do CVC, evitar a via por onde passou o fio guia.

4.2. Tipos de Frascos de Hemocultura e Volume de Sangue

Como referido, mesmo que não seja possível colher de dois acessos de punção distintos, recomenda-se sempre a colheita de pelo menos quatro frascos, correspondendo a 40 mL de sangue. A tabela II exemplifica os tipos de frascos de hemocultura disponíveis e os volumes mínimos e máximos de sangue a inocular em cada um.

Nos casos em que não seja possível colher sangue suficiente para inocular todos os frascos de hemoculturas requisitados com o volume adequado, deve ser priorizado o frasco de hemocultura de aerobiose, em vez de inocular com volume insuficiente de sangue todos os frascos requisitados.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Se o volume de sangue obtido for inferior a 8 mL (volume mínimo para um frasco de hemocultura de aerobiose), inocular o sangue num ou mais frascos de hemocultura pediátricos.

Tabela II. Frascos de hemocultura disponíveis no hospital e volume de sangue a inocular.

Tipo de Frasco	Imagem do Frasco	Volume Mínimo	Volume Máximo
Aerobiose		8 mL	10 mL
Anaerobiose		8 mL	10 mL
Fungos (Mycosis)		8 mL	10 mL
Micobactérias (MYCO/F)		1 mL	5 mL
Pediátrico		1 mL	3 mL

4.3. Ordem de Colheita

Quando se realiza uma colheita de sangue para hemoculturas e simultaneamente para outros exames analíticos, os frascos de hemoculturas devem ser os primeiros a serem inoculados, por forma a evitar riscos de contaminação da agulha e, consequentemente, dos frascos de hemoculturas.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Para evitar a entrada de ar no frasco de hemocultura de anaerobiose:

- Quando se procede a uma colheita de sangue para hemoculturas por sistema de vácuo com recurso a *butterfly*, deve ser colhido em primeiro lugar o frasco de hemocultura aeróbio e logo de seguida o frasco de hemocultura anaeróbio.
- Quando a colheita é feita por sistema de agulha e seringa, o primeiro frasco a ser inoculado é o frasco de hemocultura anaeróbio e de seguida, o frasco de hemocultura aeróbio. Esta técnica associa-se a um maior risco de contaminação quando comparada com a colheita por *butterfly*.

4.4. Procedimento de Colheita por Punção Venosa Periférica

- Reunir os frascos das hemoculturas de acordo com a requisição médica.
- Verificar o prazo de validade dos frascos de hemocultura.
- Colocar todo o material necessário no tabuleiro previamente higienizado (figura 4).



Figura 4. Recursos para colheita de hemocultura de aerobiose e anaerobiose por sistema de vácuo com recurso a *butterfly*.

- Confirmar a identidade e explicar o procedimento ao doente (se possível).
- Higienizar as mãos.
- Abrir as embalagens do material esterilizado.
- Retirar as proteções dos frascos das hemoculturas.
- Pulverizar as compressas para a desinfeção da borracha dos frascos com solução antissética de clorohexidina a 2,0% em base alcoólica (quatro a cinco pulverizações por compressa).
- Desinfetar a superfície de borracha dos frascos com compressa esterilizada previamente pulverizada com solução antissética de clorohexidina a 2,0% em base alcoólica, realizando fricção com movimentos rotativos. Utilizar uma compressa por frasco.
- Pulverizar as compressas para a desinfeção da pele com a solução antissética de clorohexidina a 2,0% em base alcoólica (quatro a cinco pulverizações).
- Se a área a puncionar estiver visivelmente suja, esta deve ser limpa com água e sabão, e as mãos devem ser novamente higienizadas.
- Colocar garrote e palpar veia.
- Higienizar as mãos.
- Calçar luvas não esterilizadas.
- Efetuar antissepsia da pele com recurso a compressa esterilizada previamente embebida com solução antissética de clorohexidina a 2,0% em base alcoólica, friccionando com movimentos de vai-e-vem na vertical e na horizontal, durante cerca de 15-20 segundos.
- Não voltar a palpar a veia, exceto se usar luvas esterilizadas. Se tal for necessário, deve ser repetido todo o processo de antissepsia da pele.
- Puncionar a veia e inocular o sangue respeitando a ordem e quantidades indicadas nos frascos (ver pontos 4.2 e 4.3). Homogeneizar a amostra invertendo cinco vezes o frasco de hemocultura de forma suave.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

- Para garantir que o frasco permaneça na vertical durante a colheita por sistema de vácuo, deve ser utilizado o sistema com *butterfly* (figura 5). A verticalidade é essencial para evitar a entrada de meio de cultura para a circulação do doente e permite monitorizar o volume de sangue inoculado no frasco.



Figura 5. Colheita de hemocultura por sistema de vácuo com recurso a *butterfly*.

- Se recurso a agulha e seringa, não trocar de agulha para inoculação do sangue.
- Aplicar penso no local de punção.
- Assegurar a recolha do material de acordo com as regras de triagem de resíduos hospitalares, colocando imediatamente os corto-perfurantes no recipiente próprio.
- Remover as luvas e higienizar as mãos.
- Proceder à correta identificação dos frascos (ver identificação e do transporte das amostras).
- Providenciar higienização do tabuleiro.
- Assegurar o envio célere das amostras para o serviço de Patologia Clínica (ver ponto 5.2). A rápida entrada dos frascos no sistema de monitorização de crescimento no laboratório é o segundo fator mais importante para otimizar a recuperação dos microrganismos.
- Efetuar registos em notas livres no processo clínico do doente, sempre que haja desvios ao protocolo.

4.5. Procedimento de Colheita através de CVC

O acesso ao CVC para a colheita de hemoculturas deve ser efetuado com técnica asséptica.

Quando há suspeita de infeção relacionada com o CVC de longa duração, sem indicação para remoção imediata, deve ser colhido adicionalmente um par de hemoculturas por cada via do CVC, sem rejeitar os primeiros 5 mL de sangue. A colheita de veia periférica deve ser feita em primeiro lugar, e logo de seguida feita a colheita pelo CVC. É muito importante para a interpretação dos resultados que estas colheitas sejam contemporâneas e com o mesmo volume de sangue (e os frascos com o local de colheita corretamente identificados).

Não se recomenda, por rotina, a colheita de hemoculturas por CVC provisório, mas admite-se que, perante ausência de acessos periféricos ou suspeita de infeção de CVC, as colheitas por CVC possam ser realizadas. Neste caso, devem ser rejeitados os primeiros 5 mL de sangue.

De seguida descreve-se o procedimento:

- Reunir os frascos das hemoculturas de acordo com a requisição médica.
- Verificar o prazo de validade dos frascos de hemocultura.
- Colocar todo o material necessário no tabuleiro previamente higienizado.
- Confirmar a identidade e explicar o procedimento ao doente (se possível).
- Higienizar as mãos.
- Colocar máscara cirúrgica.
- Abrir campo cirúrgico esterilizado e dispor no campo, de forma assética, compressas esterilizadas, duas seringas de 10 mL, uma seringa de acordo com o volume de sangue a colher, uma agulha endovenosa e uma válvula bidirecional.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

- Retirar as proteções dos frascos de hemoculturas.
- Pulverizar as compressas para a desinfeção da borracha dos frascos com solução antissética de clorohexidina a 2,0% em base alcoólica (quatro a cinco pulverizações).
- Proceder à desinfeção da superfície de borracha dos frascos com compressa esterilizada previamente embebida com solução antissética de clorohexidina a 2% em base alcoólica, realizando fricção com movimentos rotativos. Utilizar uma compressa por frasco.
- Pulverizar as compressas para a desinfeção da válvula bidirecional com a solução antissética de clorohexidina a 2,0% em base alcoólica (quatro a cinco pulverizações).
- Higienizar as mãos.
- Calçar luvas não esterilizadas.
- Efetuar desinfeção da válvula bidirecional da extremidade do CVC com recurso a compressa esterilizada previamente embebida com solução antissética de clorohexidina a 2 % em base alcoólica, friccionando com movimentos circulares, durante cerca de 15 segundos e deixar secar.
- Se CVC provisório, colher cinco mL de sangue e rejeitar (se CVC definitivo, não rejeitar este volume de sangue).
- Clampar CVC.
- Retirar luvas.
- Higienizar as mãos,
- Calçar luvas esterilizadas.
- Remover válvula bidirecional do CVC com recurso a compressa esterilizada previamente embebida com solução antissética de clorohexidina a 2,0% em base alcoólica.
- Acoplar seringa e colher sangue de acordo com o volume necessário. Se for retirado sangue de diferentes lúmenes, todo o material deve ser individualizado; as compressas e seringas não são partilhadas entre as diferentes vias.
- Retirar seringa e clampar o CVC.
- Acoplar a agulha endovenosa na seringa.
- Colocar nova válvula bidirecional na via do CVC.
- Inocular o sangue nos respetivos frascos de hemoculturas. Inocular em primeiro lugar o frasco de hemocultura anaeróbio e, de seguida, o frasco de hemocultura aeróbio.
- Realizar a lavagem da via do CVC com 10 mL de NaCl 0,9% com técnica de push-pause e clampagem em pressão positiva.
- Após inocular os frascos, homogeneizar a amostra invertendo os frascos suavemente cinco vezes.
- Seguir posteriormente todos os pontos relacionados com a utilização, identificação e transporte dos frascos e com os registos, mencionados no protocolo de colheita por punção venosa periférica.

5. Identificação e Transporte das Amostras

5.1. Etiquetagem

A etiqueta com identificação do doente deve ser colada verticalmente, dentro do retângulo existente no rótulo do frasco de hemocultura, de forma a não tapar o código de barras do frasco nem a janela de visualização do volume, nem o fundo da garrafa, conforme a figura 6.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0



Figura 6. Local onde colar a identificação do doente no frasco de hemocultura.

5.2. Transporte e Conservação

O frasco de hemocultura deve ser enviado para o serviço de Patologia Clínica imediatamente após a colheita. Nunca deve ser refrigerado nem aquecido. Devem ser enviados por sistema de vácuo e devidamente acondicionados: dois frascos por cápsula, cada frasco dentro de um saco plástico individual. Preferencialmente, enviar os frascos de hemocultura sem outras amostras adicionais.

5.3. Procedimento em Caso de Colheita Imprópria

Os frascos de hemocultura são rejeitados pelo serviço de Patologia Clínica caso se apresentem conspurcados, com o código de barras danificado e/ou tapado, com uma parte ou a totalidade do fundo tapado, sem identificação do doente ou com identificação não correspondente à requisição. Nesses casos, será contactado o serviço requisitante, referida a causa de rejeição e será solicitado o envio de uma nova amostra.

Fundamentação Científica

As hemoculturas são a técnica de eleição para o diagnóstico das ICS. A probabilidade de recuperação do agente e a celeridade do resultado dependem não só do processamento laboratorial, mas também de fatores pré-analíticos. Compreende-se, assim, a relevância da colheita de hemoculturas como primeiro passo na correta abordagem destes doentes. O volume de sangue colhido (a colheita de 40 mL de sangue permite detetar 90,0 a 95,0% das bacteriemias) e o tempo desde a colheita até à incubação no laboratório (uma demora superior a duas horas desde a colheita até à introdução no sistema de monitorização associa-se a uma menor e mais tardia recuperação dos agentes) são os principais determinantes[2,10,11,17].

O volume de sangue inoculado nos frascos de hemocultura condiciona a recuperação do agente infecioso. Um volume insuficiente traduz-se em menor sensibilidade. Por outro lado, um volume excessivo associa-se a falsos positivos[1,10,11]. A assepsia na colheita é essencial para evitar a contaminação. É um indicador de qualidade obter uma taxa de contaminação inferior a 3,0% e, idealmente <1,0%[4,7].

O momento de maior carga de microrganismos no sangue é imediatamente antes do início da febre. Contudo, este momento é imprevisível, não havendo maior rentabilidade na colheita de hemoculturas de forma diferida em pico febril. Por outro lado, após a primeira toma de antibiótico, a probabilidade de recuperação de microrganismos diminui significativamente (a diminuição é superior a 50,0% duas horas após a administração)[12].

Assim, a colheita de hemoculturas em momentos distintos antes do início da antibioterapia, isto é, separadas pelo menos de uma hora, só tem interesse para a documentação de bacteriemia contínua, ou seja, em algumas suspeitas de endocardite[18]. Por outro lado, o atraso do início da antibioterapia em casos graves está associado a maior mortalidade[12].

Regra geral, os dois pares de hemoculturas devem ser colhidos no mesmo momento, logo que se identifique um doente com possível infeção da corrente sanguínea e antes do início da antibioterapia, sem aguardar pelo pico febril e em locais de punção distintos (figura 2). Caso isto não seja exequível, a colheita deverá ser feita assim que possível. No caso das hemoculturas de controlo, a colheita deverá ser realizada antes da toma do antibiótico, quando a concentração do fármaco em circulação é menor. Em instituições onde a taxa de contaminação seja baixa e as colheitas sejam realizadas sempre por vácuo com recurso a *butterfly*, é lícito

ponderar implementar a colheita dos dois pares a partir da mesma punção[18].

Com os métodos atuais, a grande maioria dos agentes etiológicos das ICS cresce em 24–48 horas e raramente é necessária uma incubação além de cinco dias, incluindo para organismos fastidiosos, como as bactérias do grupo HACEK (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* e *Kingella*). Alguns microrganismos, nomeadamente o *Cutibacterium acnes*, requerem períodos de incubação mais longos, justificando-se assim o prolongamento das hemoculturas de aerobiose e anaerobiose até aos 10 dias nas suspeitas de endocardite ou infeções associadas a dispositivos e nas suspeitas de espondilodiscite ou brucelose[9].

A cultura de sangue apresenta baixa sensibilidade na identificação de infeção fúngica, sendo o volume total de sangue colhido o principal determinante da capacidade de deteção. No entanto, os frascos específicos para fungos podem oferecer vantagens na rapidez e sensibilidade diagnóstica em casos de infeção por *Candida glabrata*, fungos não-*Candida spp.* e infeções polimicrobianas. Na indisponibilidade de frascos de fungos, estes devem ser substituídos por frascos de aerobiose adicionais, mantendo-se a recomendação de colheita de 60 mL de sangue (divididos por dois conjuntos, cada um com dois frascos de aerobiose (10 mL + 10 mL) e um de anaerobiose (10 mL))[11,15]. Relativamente às hemoculturas de controlo, embora as recomendações internacionais sejam diversas, o hospital optou por valorizar a uniformidade procedimental e a maximização da sensibilidade diagnóstica, mantendo a recomendação de colheita de 60 mL a cada 48 horas até à negativação[11,15].

Por fim, importa relembrar que a articulação entre serviços clínicos e Patologia Clínica é fundamental. A informação clínica é essencial para o correto processamento da amostra (tempo de incubação, necessidade de meios de cultura, coloração específica e utilização de meios rápidos de diagnóstico), para a segurança dos profissionais do serviço de Patologia Clínica e para a qualidade dos cuidados prestados ao doente.

Contributo dos autores

Luísa Graça: conceptualisation, writing – original draft, writing – review and editing.

Maria Glória Gonçalves, Carla Tinoco, Carla Gonçalves, Alexandra Areal, Isabel Veloso: writing – original draft.

Aurélio Mesquita, Joana Alves e Ana Cláudia Carvalho: writing – review and editing.

Financiamento / Patrocínios

Sem patrocínios ou financiamentos declarados.

Declaração de ética

Este estudo consiste num protocolo clínico e não envolveu participantes humanos nem animais. Assim, não foi necessária aprovação ética nem consentimento informado.

Conflito de interesses

Os autores não declaram nenhum conflito de interesses.

Referências bibliográficas

1. Lamy B, Dargère S, Arendrup MC, et al. How to optimize the use of blood cultures for the diagnosis of bloodstream infections? A state-of-the-art. *Front Microbiol.* 2016;7:697. https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00697
2. De Plato F, Fontana C, Gherardi G, et al. Collection, transport and storage procedures for blood culture specimens in adult patients: recommendations from a board of Italian experts. *Clin Chem Lab Med.* 2019;57(11):1680–1689. https://doi.org/10.1515/cclm-2018-1146
3. Kirn TJ, Weinstein MP. Update on blood cultures: how to obtain, process, report, and interpret. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(6):513–520. https://doi.org/10.1111/1469-0691.12180
4. Doern GV, Carroll KC, Diekema DJ, et al. A comprehensive update on the problem of blood culture contamination and a discussion of methods for addressing the problem. *Clin Microbiol Rev.* 2019;33(1):e00009-19. https://doi.org/10.1128/CMR.00009-19

5. Garcia RA, Spitzer ED, Beaudry J, et al. Multidisciplinary team review of best practices for collection and handling of blood cultures. *Am J Infect Control*. 2015;43(11):1222–1237. https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.06.030

6. American Journal of Infection Control. Best practices for blood culture contamination: a systematic update. *Am J Infect Control*. 2025;53(10):1113–1120. https://doi.org/10.1016/j.ajic.2025.07.010

7. Direção-Geral da Saúde (DGS). Programa de vigilância epidemiológica das infeções nosocomiais da corrente sanguínea, Protocolo 2015. *Lisboa: DGS*. 2015. https://www.dgs.pt

8. Fabre V, Sharara SL, Salinas AB, et al. Does this patient need blood cultures? A scoping review of indications for blood cultures in adult nonneutropenic inpatients. *Clin Infect Dis*. 2020;71(5):1339–1347. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa039

9. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, et al. Guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2024 update by the IDSA and ASM. *Clin Infect Dis*. 2024;ciae104. https://doi.org/10.1093/cid/ciae104

10. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Principles and procedures for blood cultures. 2nd ed. *CLSI guideline M47*. Wayne, PA: CLSI; 2022.

11. Weinstein MP, Doern GV. Clinical microbiology: the importance of blood culture volume and number of sets. *J Clin Microbiol*. 2022;60(3):e01005-21. https://doi.org/10.1128/JCM.01005-21

12. Rand KH, Beal SG, Rivera K, et al. Hourly effect of pretreatment with IV antibiotics on blood culture positivity rate in emergency department patients. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(5):ofz179. https://doi.org/10.1093/ofid/ofz179

13. Miller JM, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the IDSA and ASM. *Clin Infect Dis*. 2018;67(6):e1–e94. https://doi.org/10.1093/cid/ciy381

14. Rodríguez Díaz JC, Guna Serrano R, Larrosa Escartín N, Marín Arriaza M. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Madrid: SEIMC; 2017. https://seimc.org/wp-content/uploads/2025/06/seimc-procedimientomicrobiologia62.pdf

15. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, et al. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):1–20. https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.26

16. UK Standards for Microbiology Investigations (UK SMI). Sepsis and systemic or disseminated infections. S 12. Issue 1. *UKHSA*. 2023. https://www.rcpath.org/static/3f51b8e5-1ebe-469d-a79f3a3323bfaec9/uk-smi-s-12i1-1-sepsis-and-systemic-or-disseminated-infection-april-2025-pdf.pdf

17. Willems E, Smismans A, Cartuyvels R, et al. The preanalytical optimization of blood cultures: a review and the clinical importance of benchmarking in five Belgian hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73(1):1–8. https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.01.009

18. Vashti A, Mullan J, Nitzberg M. Single-site sampling strategy versus multi-site sampling strategy in blood culture collection within the hospital setting: a systematic review. *Am J Infect Control*. 2025. https://doi.org/10.1016/j.ajic.2025.07.010

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Relato de Casos Clínicos
Relato de Casos Clínicos / Case Reports 2026 – Volume 20 – Número 1

Toxic Shock Syndrome due to Group A *Streptococcus* infection in an Intensive Care Unit: Case Report

Síndrome do choque tóxico por infeção por Streptococcus do grupo A numa Unidade de Cuidados Intensivos: A propósito de um caso clínico.

Ana Catarina Gonçalves[1], Teresa Valido[2], João Patrício[3], Hugo Inácio[3], André Gordinho[3], Ângela Simas[3], Carlos Pereira[3].

[1] Department of Infectious Diseases, Hospital de Curry Cabral, Unidade Local de Saúde de São José, Lisbon, Portugal.
[2] Department of Internal Medicine, Hospital Professor Doutor Fernando da Fonseca, Lisbon, Portugal.
[3] Department of Intensive Care, Hospital Beatriz Ângelo, Lisbon, Portugal.

Autor correspondente: Ana Catarina Gonçalves **Email: acatarina.rg@gmail.com**

DOI:10.65332/rpdi.v20.126 **Recebido: 24 Ago 2025** **Aceite: 28 Jan 2026** **Publicado: 03 Mar 2026**

ABSTRACT

Introduction: Toxic shock syndrome (TSS) is a rare but potentially fatal condition caused by exotoxins produced by *Streptococcus pyogenes* or *Staphylococcus aureus*. Streptococcal toxic shock syndrome (STSS) is characterized by rapid clinical deterioration and requires prompt recognition, aggressive supportive care, and multidisciplinary management.

Case Presentation: We report the case of a 63-year-old previously healthy Angolan man visiting Portugal who presented to the Emergency Department with a seven-day history of painful swelling of the left thigh and inguinal region, unresponsive to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). He rapidly developed septic shock with multiorgan failure, requiring invasive mechanical ventilation, vasopressor support, and renal replacement therapy, and was admitted to the Intensive Care Unit. Blood cultures were negative, but *Streptococcus pyogenes* was isolated from a skin biopsy culture, supporting the diagnosis of STSS. The patient improved with targeted antibiotic therapy and was extubated after five days. Subsequently, he developed severe upper gastrointestinal bleeding from a bleeding antral ulcer, complicated by refusal of blood transfusion, and was managed conservatively.

Conclusion: STSS is a fulminant and life-threatening condition. Early diagnosis, aggressive organ support, and multidisciplinary care are essential. NSAIDs use may exacerbate disease severity and contribute to gastrointestinal complications. Refusal of blood transfusion poses major clinical and ethical challenges in the management of critically ill patients.

Keywords: Toxic shock syndrome; Intensive Care Units; *Streptococcus pyogenes*.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

RESUMO

Introdução:A síndrome do choque tóxico (TSS) é uma entidade rara, mas potencialmente fatal, causada por exotoxinas produzidas por *Streptococcus pyogenes* ou *Staphylococcus aureus*. A síndrome do choque tóxico estreptocócico (STSS) caracteriza-se por rápida deterioração clínica, exigindo reconhecimento precoce, suporte intensivo agressivo e abordagem multidisciplinar.

Descrição do Caso: Apresenta-se o caso de um homem angolano de 63 anos, previamente saudável, que se encontrava em Portugal e recorreu ao serviço de urgência por dor e tumefação da coxa esquerda e região inguinal com sete dias de evolução, sem resposta a anti-inflamatórios não esteróides (AINEs). Evoluiu rapidamente para choque séptico com falência multiorgânica, necessitando de ventilação mecânica invasiva, vasopressores e técnica de substituição renal, sendo internado em Unidade de Cuidados Intensivos. *Streptococcus pyogenes* foi isolado numa biópsia cutânea, confirmando o diagnóstico de STSS. Após antibioterapia dirigida, o doente foi extubado ao quinto dia. Posteriormente, desenvolveu hemorragia digestiva alta por úlcera antral hemorrágica, associada à recusa de transfusão sanguínea, tendo sido tratado de forma conservadora.

Conclusão: A STSS é uma condição fulminante e potencialmente fatal. O diagnóstico precoce, o suporte intensivo e a abordagem multidisciplinar são determinantes para a sobrevivência. Os AINEs podem agravar a gravidade da doença e contribuir para complicações gastrointestinais. A recusa de transfusão sanguínea constitui um desafio clínico e ético significativo.

Palavras-Chave: Síndrome do choque tóxico; Cuidados Intensivos; *Streptococcus pyogenes*.

Introduction

Toxic shock syndrome (TSS) in adults is a rare condition that can lead to acute and progressive multi-organ failure. TSS is caused by exotoxins produced by Group A *Streptococcus* (GAS) or *Staphylococcus aureus* and can be fatal if not recognized and treated promptly[1]. These exotoxins act as superantigens, triggering nonspecific, polyclonal T-cell activation and an uncontrolled immune response, resulting in a cytokine storm. This mechanism underlies the typical clinical manifestations of TSS — high-grade fever, erythroderma, and capillary leak — which can lead to hypotension and subsequent multi-organ failure[2]. Prospective, population-based surveillance studies from Europe and Australia report an incidence of invasive GAS infections of approximately 3 cases per 100,000 inhabitants per year[3]. Among these patients, 13.0 – 15.0% develop streptococcal toxic shock syndrome (STSS). In some series, the reported mortality rate of STSS ranges from 23.0% to 44.0%[4,5]. The portal of entry for *Streptococci* remains unknown in nearly half of the cases. When identified, infection most commonly begins at a site of minor local trauma[6]. The main risk factors for STSS include diabetes mellitus, alcohol dependence, malignancy, human immunodeficiency virus (HIV) infection, heart disease, and narcotic drug use[7]. Clinical criteria for STSS are based on the definitions of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), as summarized in Table I[8].

TSS is rarely associated with positive blood cultures[9]. Results from cultures of needle aspirations from inflamed skin are highly variable, ranging from ≤5.0% to approximately 40.0% in reported series[9]. Skin biopsy cultures yield an organism in 20.0%–30.0% of cases, although bacterial counts are typically low in cellulitis[10]. Admission to the ICU is typically required for patients with STSS[9]. Management includes treatment of septic shock and its associated complications, surgical debridement of the infection when indicated, antimicrobial therapy, and, in some cases, administra-

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

tion of intravenous immunoglobulin (IVIG). The use of IVIG may be considered in patients with severe STSS who do not respond to other therapeutic measures, although its efficacy remains controversial[11]. Hemoperfusion in STSS is less well documented, though its use in septic shock is more established[12].

TSS cases frequently require coordinated care from a multidisciplinary team, including specialists in Critical Care, Surgery, and Infectious Diseases[13].

Tabela I. Clinical criteria for Streptococcal toxic shock syndrome, based on CDC definitions[8].

Streptococcal toxic shock syndrome	
Mandatory criteria (both required)	
Isolation of GAS	From a normally sterile site.
Hypotension	Systolic blood pressure $\leq$ 90 mmHg in adults refractory to adequate volume resuscitation.
Additional criteria ($\geq$2 required)	
Renal dysfunction	Creatinine $\geq$ 2 mg/dL ($\geq$177 μmol/L) for adults, or >2× the upper limit of normal for age. If preexisting renal disease: >2× increase above baseline.
Respiratory distress	Acute onset of diffuse pulmonary infiltrates and hypoxemia in the absence of cardiac failure, or evidence of diffuse capillary leak (generalized edema, pleural/peritoneal effusions with hypoalbuminemia).
Hepatic dysfunction	ALT, AST, or total bilirubin $\geq$2× the upper limit of normal for age; if preexisting liver disease: >2× increase over baseline.
Coagulopathy	Platelets $\leq$ 100,000/mm^3 ($\leq$100 $\times$ 10^6/L) and/or disseminated intravascular coagulation.
Erythroderma	Erythroderma $\pm$ desquamation.
Soft tissue necrosis	Pain, tissue destruction, or skin discoloration.

Abbreviations: GAS, Group A *Streptococcus*; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase

Case Presentation

We present the case of a 63-year-old Angolan man with a medical history notable only for an appendectomy performed 10 years earlier. He had been in Portugal for ten days to attend a religious meeting. The patient was a Jehovah's Witness and refused any form of blood transfusion on religious grounds.

He presented to the Emergency Department with a primary complaint of pain and swelling in his left thigh and inguinal region, which had started seven days prior and had not improved with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). He reported sustaining an injury to the fourth and fifth toes of his left foot on a metal gate before leaving Angola. The patient denied fever, chills, malaise, or any respiratory, urinary, or gastrointestinal symptoms, and reported no history of risky sexual behavior.

On physical examination, he was tachycardic (136 beats per minute), hypotensive (95/81 mmHg), and tachypneic (30 breaths per minute). Examination revealed a painful, swollen area with erythema and warmth over the left lower abdomen, involving the inguinal region and extending down the anterior and medial aspect of the left thigh (figure 1), as well as evidence of prior trauma to the fourth and fifth toes of the left foot (figure 2).

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0



Figura 1. Lesion of the left inguinal region and left lower limb on the second day of hospitalization. Photograph showing erythema, swelling, and signs of inflammation extending from the left inguinal region to the proximal thigh and lower limb. The lesion is associated with pain and tenderness on palpation.

Laboratory tests revealed elevated C-reactive protein (416 mg/L), serum creatinine (3.2 mg/dL), and creatine kinase (6379 U/L). Arterial blood gas analysis showed metabolic acidosis. A contrast-enhanced computed tomography scan of the abdomen, pelvis, and left thigh demonstrated edema adjacent to the left femoral and iliac vessels and an ill-defined left inguinal collection measuring 2.5 cm. Cardiac ultrasound revealed a reduced ejection fraction (35.0%) without vegetations.

The patient was evaluated by the General Surgery team and did not meet criteria for drainage. He was started on fluid resuscitation and empiric antibiotic therapy with piperacillin/tazobactam. The patient rapidly deteriorated in the ED, developing respiratory, renal, and hemodynamic dysfunction, which required invasive mechanical ventilation and vasopressor support with norepinephrine (maximum 60 μg/min) and adrenaline (maximum 0.08 μg/kg/min).

He was admitted to the ICU on the same day, with an Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score of 13. Upon ICU admission, antibiotic therapy was switched to amoxicillin/clavulanate 2.2 g and clindamycin 800 mg every eight hours. Corticosteroid therapy (hydrocortisone 50 mg every six hours) was also initiated. Due to prolonged anuria and severe metabolic acidemia, continuous renal replacement therapy was required. The patient gradually improved, with normalization of fluid balance and renal function after 48 hours.

Over the subsequent days, the patient's skin lesions progressed, with the development of diffuse erythema and desquamative changes, characterized by peeling of the superficial skin layers, particularly in the inguinal region and along the left lower limb (figure 3).

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0



Figura 2. Local trauma on the fourth and fifth toes of the left foot on the day of admission. Photograph showing superficial abrasions and minor lacerations on the fourth and fifth toes of the left foot, corresponding to the reported injury from a metal gate before hospitalization.



Figura 3. Progression of skin lesions in the left inguinal region and lower limb on the third day of hospitalization. Photograph showing marked erythema, swelling, and extension of inflammatory changes in the left inguinal region and proximal lower limb compared to admission.

Blood cultures and all other microbiological tests were negative, prompting a punch biopsy of the skin on the third day of hospitalization. Histology showed leukocytoclastic vasculitis, intravascular thrombosis, and focal necrosis of epidermal keratinocytes. *Streptococcus pyogenes* was isolated from

the skin biopsy culture, confirming a diagnosis of STSS.

Another contrast-enhanced computed tomography scan of the abdomen, pelvis, and left thigh was performed on the third day of hospitalization and showed no worsening findings. The patient gradually improved with antibiotic therapy. Over the course of hospitalization, the erythema and swelling in the left inguinal region and lower limb slowly subsided, with no formation of abscesses or necrotic tissue, and he continued to have no indications for surgical debridement after repeated evaluations by the General Surgery and Plastic Surgery teams.

He was successfully extubated after five days. On the day of extubation, in addition to receiving a proton pump inhibitor (PPI) for stress ulcer prophylaxis, an upper gastrointestinal endoscopy was performed due to an episode of melena without hemodynamic instability (Blatchford score 13). The procedure revealed an acute antral ulcer with a bleeding vessel, which was treated with three hemoclips. The patient received PPI infusion for 72 hours, followed by high-dose oral PPI (pantoprazole 40 mg twice daily). A progressive decline in hemoglobin was observed, reaching a nadir of 5 g/dL. As the patient was a Jehovah's Witness, he refused blood transfusions; his anemia was therefore managed with intravenous iron and folate. Despite this profound anemia, the patient remained hemodynamically stable and never developed hemorrhagic shock.

After ten days in the ICU, he was transferred to a level 1 care unit for continuation of care, no longer requiring constant monitoring and with resolution of multiorgan dysfunction.

The patient was discharged after a 21-day hospital stay, clinically stable, with no organ dysfunction. He was referred for outpatient follow-up in Internal Medicine, Plastic Surgery, and Gastroenterology.

Discussion

STSS is a rare but highly aggressive condition associated with significant morbidity and mortality, even in previously healthy individuals[9]. In nearly half of reported cases, the portal of entry remains unidentified, with infection often originating from minor or non-penetrating trauma[6].

The present case illustrates this diagnostic challenge, reinforcing the need for a high index of suspicion in patients presenting with rapidly progressive soft-tissue symptoms and systemic deterioration. Compared with previously reported cases, this patient exhibited a particularly fulminant course, with early progression to septic shock, multiorgan dysfunction, and acute renal failure requiring continuous renal replacement therapy. Despite negative blood cultures — a frequent finding in STSS — *Streptococcus pyogenes* was successfully isolated from a skin punch biopsy, underscoring the diagnostic value of tissue sampling when clinical suspicion is high. Histological evidence of leukocytoclastic vasculitis further supports infection-mediated small-vessel injury, a feature consistent with toxin-driven disease described in the literature[6].

Early initiation of combination antibiotic therapy with a β-lactam and clindamycin was pivotal to the favourable outcome. Clindamycin's ability to suppress exotoxin production and modulate host immune response is well documented and remains a cornerstone of STSS management[14]. This case reinforces current recommendations advocating early adjunctive clindamycin, even in the absence of microbiological confirmation. The patient's prior use of NSAIDs may have contributed both to delayed presentation and to increased disease severity, as suggested in previous studies linking NSAIDs use with more severe invasive streptococcal infections and gastrointestinal complications. In addition, although surgical intervention is often required in STSS, careful multidisciplinary assessment in this case supported a conservative approach, highlighting the importance of individu-

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

alized decision-making based on infection extent, organ dysfunction, and bleeding risk.

This case also raises important ethical and therapeutic considerations. Refusal of blood transfusion in the context of life-threatening anemia posed a significant management challenge, necessitating alternative strategies. Similarly, intravenous immunoglobulin was not administered due to both clinical improvement and patient refusal, illustrating real-world limitations in applying guideline-supported therapies.

The added value of this case lies in its demonstration of successful STSS management despite negative blood cultures, absence of surgical intervention, and refusal of key supportive therapies. It highlights the diagnostic utility of skin biopsy, reinforces critical learning points regarding early antimicrobial strategies, and emphasizes the need for individualized, multidisciplinary, and ethically informed care in complex STSS presentations.

Conclusion

This report illustrates a severe and life-threatening presentation of STSS, complicated by septic shock and multiorgan dysfunction, requiring invasive mechanical ventilation, vasopressor support, and continuous renal replacement therapy.

Although surgical debridement was not required, early clinical suspicion was essential for timely initiation and appropriate adjustment of antibiotic therapy. Clindamycin played a key role as an antitoxin agent in combination with β-lactam therapy, helping to suppress exotoxin production.

This case also highlights the limitations of negative blood cultures in ruling out STSS and the value of skin biopsy in establishing a definitive diagnosis.

Finally, the management of a patient refusing blood transfusions due to religious beliefs underscores the importance of ethical decision-making and individualized care in critical, life-threatening situations.

Author Contributions

Ana Catarina Gonçalves: Conceptualisation; Methodology; Investigation; Formal Analysis; Data Curation; Writing – Original Draft; Writing – Review & Editing; Visualization.

Teresa Valido and João Patrício: Conceptualisation; Methodology; Investigation; Writing – Review & Editing.

Hugo Inácio, André Gordinho, Ângela Simas, Carlos Pereira: Supervision; Critical Review of the Manuscript.

Funding

No funding was received for this study.

Ethics Statement

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

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

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Atchade E, De Tymowski C, Grall N, Tanaka S, Montravers P. Toxic shock syndrome: a literature review. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(1):96. https://doi.org/10.3390/antibiotics13010096
2. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. The evaluation and management of toxic shock syndrome in the emergency department: a review of the literature. *J Emerg Med*. 2018;54(6):807–814. https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.12.048
3. Lamagni TL, Efstratiou A, Vuopio-Varkila J, Jasir A, Schalén C. The epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes*-associated disease in Europe. *Euro Surveill*. 2005;10(9):563. https://doi.org/10.2807/esm.10.09.00563-en

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

4. Tavares T, Domingos J, Zaruba V, Nobre C, Sousa M. Toxic shock syndrome due to *Streptococcus pyogenes*: a case series. *Cureus*. 2025;17(8):e91342. https://doi.org/10.7759/cureus.91342

5. O'Loughlin RE, Roberson A, Cieslak PR, Lynfield R, Gershman K, Craig A, et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000–2004. *Clin Infect Dis*. 2007;45(7):853–862. https://doi.org/10.1086/521264

6. Stevens DL, Bryant AE. Severe group A streptococcal infections. In: *Streptococcus pyogenes: basic biology to clinical manifestations* [Internet]. Oklahoma City: University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333425/

7. Factor SH, Levine OS, Schwartz B, Harrison LH, Farley MM, McGeer A, Schuchat A. Invasive group A streptococcal disease: risk factors for adults. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(8):970–977. https://doi.org/10.3201/eid0908.020745

8. Centers for Disease Control and Prevention. Streptococcal toxic shock syndrome: for clinicians [Internet]. Atlanta: CDC; 1995 [cited 2025 Aug]. https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/streptococcal-toxic-shock-syndrome-1995/

9. Schmitz M, Roux X, Huttner B, Pugin J. Streptococcal toxic shock syndrome in the intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2018;8:88. https://doi.org/10.1186/s13613-018-0438-y

10. Duvanel T, Auckenthaler R, Rohner P, Harms M, Saurat JH. Quantitative cultures of biopsy specimens from cutaneous cellulitis. *Arch Intern Med*. 1989;149(1):293–296. PubMed PMID: 2644902

11. Pan B, Sun P, Pei R, Lin F, Cao H. Efficacy of intravenous immunoglobulin therapy for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med*. 2023;21(1):765. https://doi.org/10.1186/s12967-023-04592-8

12. Linnér A, Darenberg J, Sjölin J, Henriques-Normark B, Norrby-Teglund A. Clinical efficacy of polyspecific intravenous immunoglobulin therapy in patients with streptococcal toxic shock syndrome: a comparative observational study. *Clin Infect Dis*. 2014;59(6):851–857. https://doi.org/10.1093/cid/ciu449

13. Al Akhrass F, Abdallah L, Hrizat A, Hanif S. Toxic shock and shock-like syndrome: the constant threat. *Clin Surg*. 2019;4:2526. Available from: http://clinicsinsurgery.com/open-access/toxic-shock-and-shock-like-syndrome-the-constant-threat-5414.pdf

14. Babiker A, Li X, Lai YL, Strich JR, Warner S, Sarzynski S, et al. Effectiveness of adjunctive clindamycin in β-lactam antibiotic–treated patients with invasive β-hemolytic streptococcal infections in US hospitals: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):614–622. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30524-3

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Relato de Casos Clínicos
Relato de Casos Clínicos / Case Reports 2026 – Volume 20 – Número 1

Rotura do baço: Uma apresentação atípica de uma infeção disseminada por *Mycobacterium tuberculosis* em doente imunocompetente

Splenic rupture: *An atypical presentation of disseminated Mycobacterium tuberculosis infection in an immunocompetent patient*

José Ganicho[1], Diana Dinis[1], Nuno Gião[2], Maria Carlos[1], Claudina Cruz[1], Marta Leal[1], Ana Raquel Garrote[1], Fernando Maltez[1,3], Maria José Manata[1]

[1] Serviço de Doenças Infeciosas, Hospital Curry Cabral, Unidade Local de Saúde São José, Lisboa, Portugal
[2] Serviço de Anatomia Patológica, Unidade Local de Saúde São José, Lisboa, Portugal
[3] Instituto de Saúde Ambiental, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Autor correspondente: José Ganicho **Email: jose.ganicho@gmail.com**

DOI:10.65332/rpdi.v20.125 **Recebido: 11 Jul 2025** **Aceite: 05 Dez 2025** **Publicado: 13 Fev 2026**

RESUMO

Descrição do Caso: Homem de 47 anos, imunocompetente, proveniente da Gâmbia, em Portugal há 18 meses, recorreu à urgência por dor abdominal, vómitos e sensação febril há 48 horas. Negou queixas gastrointestinais ou respiratórias e contacto ou infeção prévia por *Mycobacterium tuberculosis*. Apresentava defesa à palpação abdominal superior. Analiticamente, destacava-se citocolestase marcada e hemoglobina de 11,5 g/dL. A tomografia computadorizada (TC) abdominal revelou baço com múltiplas lacerações, com hemoperitoneu, tendo sido submetido a esplenectomia. No internamento, manteve febre diária e sudorese noturna. A investigação adicional identificou IGRA positivo, TC torácica com micronodularidade nos ápices e TC abdominopélvica com hepatomegalia, ascite e linfadenopatias. A pesquisa de bacilos ácido-álcool resistentes (BAAR) por exame direto e o teste molecular para *Mycobacterium tuberculosis* nas secreções respiratórias foram negativos. Ao 24.º dia, a histologia do baço evidenciou granulomas com necrose e BAAR positivo. Iniciou tratamento com linezolida, levofloxacina e etambutol, substituído por antituberculosos de 1.ª linha após normalização da citocolestase.

Conclusão: A tuberculose esplénica é rara e normalmente associada a formas disseminadas. A rotura espontânea do baço torna este caso singular, reforçando a necessidade de incluir *Mycobacterium tuberculosis* no diagnóstico diferencial de quadros abdominais atípicos, mesmo na ausência de sintomas respiratórios.

Palavras-Chave: Dor abdominal; Rotura esplénica; Infeção por *Mycobacterium tuberculosis*.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

ABSTRACT

Case Presentation:A 47-year-old immunocompetent man from Gambia, living in Portugal for 18 months, presented to the emergency department with a 48-hour history of abdominal discomfort, vomiting, and unquantified fever. He denied gastrointestinal or respiratory symptoms, previous contact or infection with *Mycobacterium tuberculosis*. On examination, he had tenderness and guarding in the upper abdominal quadrants. Laboratory tests showed mild hepatic cytolysis, marked cholestasis, and haemoglobin of 11.5 g/dL. Abdominal CT scan revealed a splenic rupture with moderate hemoperitoneum, so the patient underwent urgent splenectomy. During hospitalisation, he maintained daily fever and night sweats. Further investigation showed a positive IGRA, thoracic CT scan with apical centrilobular micronodularity, and abdominopelvic CT with hepatomegaly, ascites, and diaphragmatic lymphadenopathies. Bacillus acid-alcohol-resistant (BAAR) and *Mycobacterium tuberculosis* nucleic acid amplification tests in respiratory samples were negative. On day 24, splenic histology revealed granulomas with necrosis and BAAR staining positive. He was started on linezolid, levofloxacin, and ethambutol, and later switched to first-line antituberculous therapy following stabilisation of cholestatic parameters.

Conclusion: Splenic tuberculosis is rare and typically occurs in disseminated forms. Spontaneous splenic rupture adds uniqueness to this case, highlighting the need to consider *Mycobacterium tuberculosis* in atypical abdominal presentations.

Keywords: Abdominal Pain; Splenic Rupture; *Mycobacterium tuberculosis* Infection.

Introdução

A tuberculose (TB) é uma infeção causada por bactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis*. Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, este continua a ser um importante problema de saúde pública, sendo uma das principais causas de morte por doença infeciosa a nível global. Efetivamente, se não for tratada, a doença pode ser fatal em 50,0 a 65,0% dos casos no prazo de cinco anos[1]. De acordo com o relatório de 2024 da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2023, a nível mundial, foram diagnosticados 8,2 milhões de novos casos, um aumento face a 2022 (7,5 milhões de casos)[2]. Em Portugal, de acordo com o Relatório de Vigilância e Monitorização da Tuberculose, publicado pela Direção-Geral da Saúde, em 2024, foram notificados 1518 casos de tuberculose durante o ano de 2022 e a taxa de notificação foi de 14,5 por 100 mil habitantes. Apesar do aumento do número de diagnósticos de TB, o número de casos de tuberculose multirresistente ou resistente à rifampicina (TB-MDR/RR) tem-se mantido estável a nível mundial, com 175923 casos registados em 2023[2]. De acordo com o Relatório de Vigilância Laboratorial da Tuberculose em Portugal[3], publicado em 2024, os casos de TB-MDR/RR continuam a aumentar, tendo-se registado um aumento de 22,0% face a 2023, com um total de 27 novos casos em 2024.

A transmissão de *Mycobacterium tuberculosis* ocorre principalmente por gotículas aerossolizadas e é dependente de inúmeros fatores, nomeadamente o ambiente e o grau de contacto com uma pessoa infetada, a carga bacteriológica da expetoração, a localização da infeção e a presença de coinfecções, nomeadamente por vírus da imunodeficiência humana (VIH). Após a inalação de partículas aerossolizadas, em aproximadamente 70,0% dos casos, os mecanismos de defesa do hospedeiro conseguem neutralizar os bacilos. No entanto, em cerca de 30,0% dos casos, os bacilos conseguem ultrapassar a resposta imunitária inicial, multiplicar-se e disseminar-se, primeiro por extensão linfática e, posteriormente, por disseminação hematogénica[1].

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Estima-se que cerca de 10,0% das pessoas infetadas, cuja resposta imunitária foi suficiente para conter a infeção inicial, desenvolvam tuberculose ativa ao longo da vida. A tuberculose extrapulmonar representa cerca de 15,0% de todos os casos de tuberculose[4], sendo os locais mais frequentemente afetados os gânglios linfáticos, a pleura, o trato geniturinário, os ossos e as articulações, o sistema nervoso central, o peritoneu e o pericárdio[1]. No entanto, com a progressão da infeção pode existir envolvimento de praticamente qualquer órgão[1,5]. No que concerne ao envolvimento esplénico, não é conhecida a sua incidência exata, sendo considerado uma apresentação rara documentada apenas em séries de casos clínicos[6–9]. Algumas casuísticas de tuberculose miliar referem que os locais mais afetados nesta forma de tuberculose são o baço (100%), os pulmões (86,0%), a medula óssea (77,0%) e o fígado (70,0%)[5].

Em indivíduos imunocompetentes, a tuberculose esplénica é particularmente rara[6], sendo a maioria dos casos diagnosticados no contexto de afetação multiorgânica[8], em doentes provenientes da Índia ou do continente africano[7]. Outros fatores de risco para o envolvimento esplénico incluem imunossupressão, infeção esplénica prévia ou história de trauma esplénico. A tuberculose esplénica pode cursar com sintomas constitucionais inespecíficos, nomeadamente fadiga, perda ponderal, sudorese noturna e astenia, mas também com esplenomegalia, hiperesplenismo ou abcessos. Se não for diagnosticada nesta fase sintomática, com a evolução da infeção a tuberculose esplénica pode apresentar-se com rotura esplénica[9], sendo esta uma manifestação ainda mais rara. Efetivamente, estão descritos na literatura menos de dez casos de rotura esplénica no contexto de tuberculose[10,11]. De seguida, descreve-se o caso clínico de um doente com tuberculose esplénica, nomeadamente a sua apresentação clínica, o diagnóstico e o tratamento.

Descrição do Caso

Doente do sexo masculino, 47 anos, proveniente da Gâmbia, a residir em Portugal há cerca de 18 meses, com antecedentes pessoais de hipertensão arterial e medicado com lercanidipina, recorreu ao serviço de urgência (SU) por apresentar, nas 48 horas prévias, dores abdominais nos quadrantes superiores, sem fatores de alívio ou agravamento identificados, vómitos alimentares e sensação febril não quantificada. Negou sintomatologia respiratória, gastrointestinal ou geniturinária, viagens recentes, história prévia ou conhecimento de contacto com pessoas com infeção por *Mycobacterium tuberculosis*. Ao exame objetivo, encontrava-se consciente, orientado, colaborante no tempo, espaço e pessoa, com tensão arterial de 157/108 mmHg, frequência cardíaca de 108 batimentos por minuto (bpm), febril com temperatura timpânica de 38 °C, eupneico em ar ambiente, sem sinais de dificuldade respiratória, auscultação cardiopulmonar sem alterações relevantes. Palpação abdominal dolorosa nos quadrantes superiores, com defesa, sem massas ou organomegalias palpáveis. Na avaliação analítica inicial destacam-se apenas anemia, elevação ligeira dos parâmetros inflamatórios, lesão renal aguda e GGT aumentada (tabela I).

Na avaliação por tomografia computorizada (TC) destacava-se “baço com múltiplas lacerações, a maior de 7 cm, hematoma periesplénico e moderado hemoperitoneu"(figura 1).

Na reavaliação, o doente encontrava-se hemodinamicamente estável com tensão arterial de 145/94 mmHg e frequência cardíaca de 88 bpm. À palpação abdominal, apresentava abdómen ainda doloroso à palpação difusa, principalmente nos quadrantes esquerdos. Na reavaliação analítica às 2 horas, destacou-se queda da hemoglobina de 1,2 g/dL, sem outras alterações a destacar, e na gasimetria arterial apresentava lactato de 1,0 mmol/L.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Tabela I. Estudo analítico realizado no serviço de urgência

Parâmetro	Intervalos	À admissão	Reavaliação (2h)
Hemoglobina, g/dL	13,0 – 17,0	11,5	10,3
Hematócrito, %	40,0 – 50,0	35,1	30,9
Volume globular médio, fL	78,0 – 96,0	85,0	84,9
Leucócitos, $10^3/mm^3$	4,5 – 11,0	10,9	11,1
Neutrófilos, %	40,0 – 75,0	71,9	64,1
Eosinófilos, %	0,0 – 6,0	0,1	0,3
Basófilos, %	0,0 – 1,0	0,3	0,2
Linfócitos, %	15,0 – 45,0	15,0	18,4
Monócitos, %	2,0 – 11,0	12,7	17,0
Plaquetas, $10^3/mm^3$	150 – 450	347	302
Proteína C reativa, mg/dL	<0,5	9,0	—
Ureia, mg/dL	16,6 – 48,5	33	—
Creatinina, mg/dL	0,7 – 1,2	1,4	—
AST, U/L	<40	48	—
ALT, U/L	<41	35	—
GGT, U/L	<60	194	—
Sódio, mmol/L	136 – 145	136	—
Potássio, mmol/L	3,5 – 5,1	3,6	—
Cloro, mmol/L	98 – 107	93	—
INR	0,8 – 1,2	—	1,2
Lactato, mmol/L	<1,5	—	1,0

Abreviaturas: ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; GGT, gama-glutamiltransferase; INR, international normalized ratio.

Adicionalmente, realizou TC do tórax em que se destaca a presença de "micronodularidade centrilobular com predomínio nos ápices, sugerindo provável bronquiolite respiratória/pneumonite de hipersensibilidade", assim como "discretas hipertrofias ganglionares axilares".

Dada a sintomatologia e o padrão descrito em TC, colheu novas hemoculturas para exame bacteriológico e micobacteriológico e expetoração para pesquisa de micobactérias. O doente foi submetido também a broncofibroscopia com colheita de lavado broncoalveolar e realização de ecocardiograma para exclusão de endocardite.

O segundo par de hemoculturas revelou-se estéril e a pesquisa de micobactérias em hemocultura negativa. Na avaliação ecocardiográfica não se visualizaram imagens sugestivas de vegetações, trombos ou massas intracavitárias. A expetoração e o lavado broncoalveolar apresentaram pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) negativa e o teste de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN) para *Mycobacterium tuberculosis* também foi negativo, aguardando-se ainda o resultado cultural para micobactérias de ambos. Os resultados serológicos e bacteriológicos completos encontram-se descritos na tabela II.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0



Figura 1. Tomografia Computorizada (TC) abdominal e pélvica à admissão no Serviço de Urgência.

Por subida sustentada dos parâmetros de citocolestase hepática (tabela III), realizou nova TC abdominopélvica que revelou "hepatomegalia (cerca de 22 cm de eixo longitudinal), mínimas imagens nodulares hipocaptantes, localizadas no segmento IVa e várias no lobo hepático direito, de difícil caracterização pelas suas reduzidas dimensões, hipertrofias ganglionares diafragmáticas direitas e adenopatias em topografia do hilo hepático, celíacas, inter-porto-cava, lombo-aórticas e inter-aorto-cavas, as maiores com cerca de 1,9 cm e 2 cm de maiores diâmetros". Referiu, ainda, presença de "ascite nos recessos peritoneais superiores, goteiras parieto-cólicas e recessos peritoneais inferiores".

Ao vigésimo quarto dia de internamento, é obtido o resultado da peça operatória que revela tecido esplénico extensamente substituído por múltiplos granulomas epitelióides associados a infiltrado inflamatório de predomínio mononuclear, com ocasionais células gigantes multinucleadas e necrose (figura 2) e rotura capsular associada a extenso hematoma subcapsular. A pesquisa de BAAR foi positiva (figura 3). Não havia evidência morfológica de tecido neoplásico.

Tendo em conta a infeção por *Mycobacterium tuberculosis*, com envolvimento esplénico confirmado, e pulmonar, ganglionar, hepático e peritoneal presumido, decidiu-se iniciar terapêutica antituberculosa com linezolida 600 mg, uma vez ao dia (1 comprimido de 600 mg por dia), levofloxacina 1000 mg, uma vez ao dia (2 comprimidos de 500 mg por dia) e etambutol 1200 mg, uma vez ao dia (3 comprimidos de 400 mg por dia), esquema escolhido atendendo ao padrão citocolestático.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Tabela II. Estudo realizado durante o internamento

Parâmetros	**Resultados**
Hemoculturas (aeróbios e anaeróbios; 4 pares)	Negativas
Pesquisa de micobactérias em hemocultura	Negativa
Urocultura	Negativa
Painel de vírus respiratórios	Coronavírus 43 detetado
IGRA (QuantiFERON)	Positivo
Expetoração	Microscopia: sem microrganismos; BAAR ausentes. Cultura bacteriológica: negativa. TAAN para *Mycobacterium tuberculosis complex*: negativo. Cultura micobacteriológica: negativa.
Lavado broncoalveolar	Microscopia: sem microrganismos; BAAR ausentes. Citologia: raros leucócitos polimorfonucleares; células neoplásicas ausentes. Cultura bacteriológica e micológica: negativas. Pesquisa de *Ag. Galactomannan*: negativa. TAAN para *Mycobacterium tuberculosis complex*: negativo. Cultura micobacteriológica: negativa.
Ac. Hepatite A	IgM negativo; IgG positivo
Ag. HBs	Negativo
Ac. anti-HBc IgM (core M)	Negativo
Ac. Hepatite C (total)	Negativo
Ac. anti-VIH 1+2	Negativo
Ac. anti-*Toxoplasma gondii*	IgM negativo; IgG positivo
Ac. CMV	IgM negativo; IgG positivo
Ac. heterófilos	Negativo
VDRL	Negativo
TPHA	Negativo

Abreviaturas: Ac, anticorpo; Ag, antigénio; BAAR, bacilos álcool-ácido resistentes; CMV, citomegalovírus; IgM, imunoglobulina M; IgG, imunoglobulina G; IGRA, interferon-gamma release assay; TAAN, teste de amplificação de ácidos nucleicos; TPHA, Treponema pallidum hemagglutination assay; VDRL, venereal Disease Research Laboratory; VIH, vírus da imunodeficiência humana.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

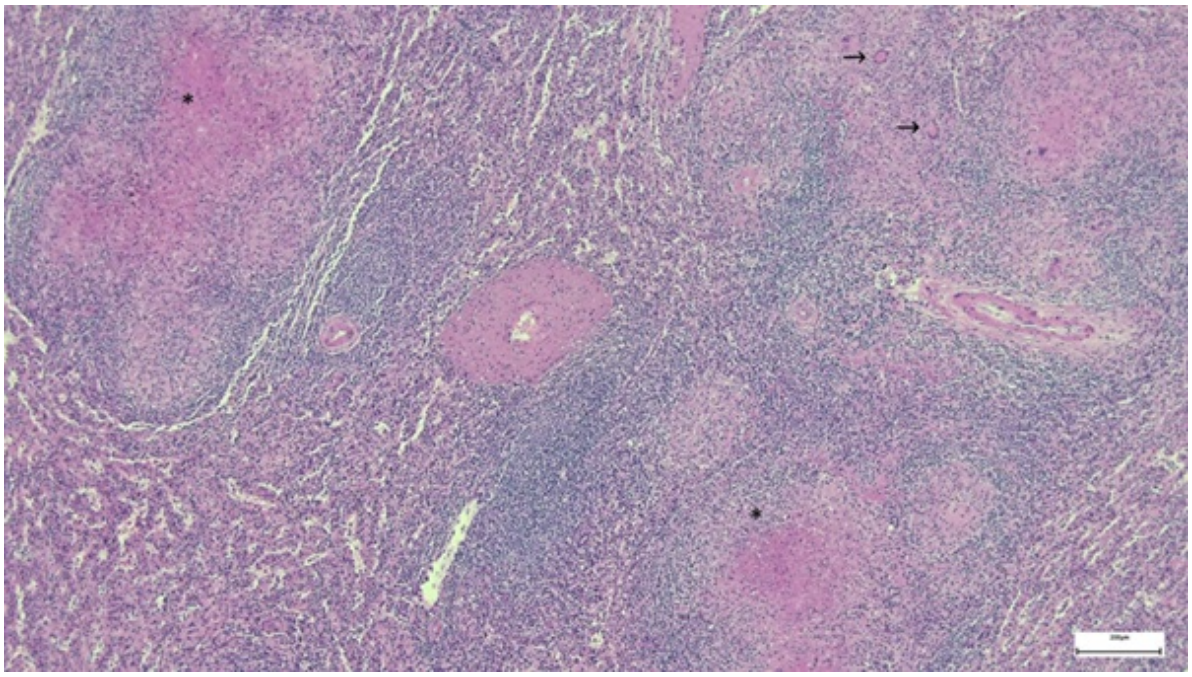


Figura 2. Tecido esplénico extensamente substituído por processo inflamatório granulomatoso necrotizante (*), com presença de células gigantes multinucleadas de tipo Langhans (→). H&E ×40.

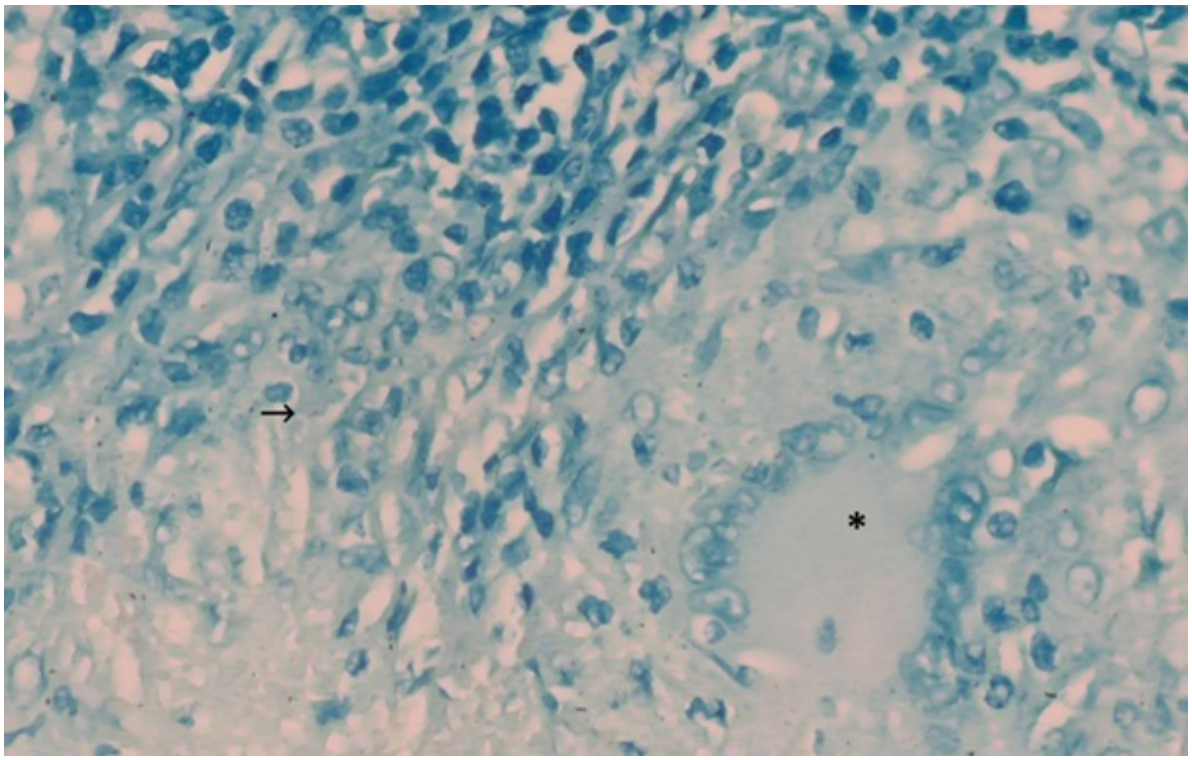


Figura 3. Na periferia de um dos granulomas epitelióides necrotizante, adjacente a uma célula gigante multinucleada (*), observa-se um bacilo morfologicamente compatível com *Mycobacterium tuberculosis* (→). Ziehl–Neelsen ×400.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Tabela III. Evolução dos parâmetros citocolestáticos ao longo do internamento

Parâmetros	18 dez. 24	23 dez. 24	30 dez. 24	08 jan. 25	13 jan. 25	20 jan. 25
AST, U/L	38	55	162	148	116	88
ALT, U/L	26	42	132	97	64	45
GGT, U/L	165	393	668	1035	858	564
Fosfatase alcalina, U/L	271	518	1058	1414	1191	1055
Bilirrubina total, mg/dL	0,3	0,2	0,3	0,7	0,5	0,4

Abreviaturas: ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; dez, dezembro; GGT, gama-glutamiltransferase; jan, janeiro.

No segundo dia de terapêutica antituberculosa, o doente atinge o pico de citocolestase (AST 163 U/L, ALT 111 U/L, GGT 1035 U/L e FA 1414 U/L). Após melhoria dos marcadores de citocolestase, foi introduzido esquema antituberculoso de 1ª linha com isoniazida 300 mg, uma vez por dia (1 comprimido de 300 mg por dia), rifampicina 600 mg, uma vez por dia (2 comprimidos de 300 mg por dia), pirazinamida 1500 mg, uma vez por dia (3 comprimidos de 500 mg por dia) e etambutol 1200 mg, uma vez por dia (3 comprimidos de 400 mg por dia), associado a piridoxina 40 mg uma vez por dia, com boa tolerância. Dada a estabilidade clínica e analítica, o doente teve alta do internamento, mantendo seguimento em Consulta Respiratória de Comunidade (previamente designados Centros de Diagnóstico Pneumológico).

Discussão

A tuberculose permanece um importante problema de saúde pública mundial com 8,2 milhões de novos casos registados em 2023, de acordo com a OMS[2]. Com a progressão da infeção por *Mycobacterium tuberculosis* e disseminação extrapulmonar através da corrente sanguínea, qualquer órgão pode ser afetado, sendo os locais mais frequentes os gânglios linfáticos, pleura, trato geniturinário, ossos e articulações, sistema nervoso central, peritoneu e pericárdio[1]. No caso da tuberculose esplénica, os bacilos penetram no parênquima do órgão e desencadeiam uma resposta inflamatória que conduz à esplenomegalia, à formação de granulomas e, posteriormente, a focos de necrose caseosa. Essas alterações estruturais fragilizam a sua arquitetura e aumentam o risco de rotura[12].

No caso clínico, descreve-se um doente natural da Gâmbia, país que, em 2023, registou uma incidência de 142 casos de tuberculose por 100000 habitantes[13]. Para além da sua origem geográfica, não apresentava outros fatores epidemiológicos de risco, tendo negado viagens recentes, contacto com indivíduos com sintomas respiratórios e/ou gastrointestinais, imunossupressão, nomeadamente, infeção por VIH ou terapêutica imunossupressora, história pessoal ou contacto prévio com casos de infeção por *Mycobacterium tuberculosis*.

À admissão no SU, o doente apresentava queixas com 48 horas de evolução de desconforto abdominal, vómitos e sensação febril não quantificada, não se podendo excluir infeção por *Mycobacterium tuberculosis*, apesar do tempo de evolução curto. Na verdade, as manifestações clínicas da tuberculose são geralmente inespecíficas, pelo que a apresentação disseminada traduz, habitualmente, um quadro com semanas a meses de evolução de astenia, fadiga, perda ponderal e sudorese noturna. No caso da tuberculose esplénica, para além dos sintomas referidos, os doentes podem apresentar ainda náuseas, vómitos, dor abdominal e esplenomegalia. Na abordagem clínica desta apresentação, é importante esclarecer se o doente apresenta fatores de risco para afetação esplénica, nomeadamente imunossupressão, infeção esplénica prévia ou história de trauma esplénico, aspetos não identificados neste doente[14]. Se não for diagnosticada nesta fase sintomática, com a disseminação da infeção neste órgão, o doente pode apresentar-se com rotura esplénica. Efetivamente, a TC abdominopélvica realizada no serviço de urgência revelou um baço com múltiplas lacerações, com

lesões parenquimatosas, hematoma periesplénico e hemoperitoneu moderado.

A causa mais frequente de rotura esplénica é o trauma, algo que não se verificava neste doente. Apesar de incomum, a rotura do baço atraumática é uma condição grave, sendo que, de acordo com uma revisão sistemática de 845 casos[15], destacam-se como causas mais frequentes: as neoplasias, nomeadamente leucemia e linfoma (30,3%), infeção (27,3%), doenças inflamatórias, nas quais se incluem a pancreatite aguda e crónica (20,0%), tóxicos e fármacos, nomeadamente uso de anticoagulação, fatores estimuladores de colónias, diálises e terapêutica trombolítica (9,2%). Particularizando o diagnóstico diferencial do ponto de vista infecioso, incluem-se outras causas como abcessos esplénicos de causa bacteriana, malária, leishmaniose visceral, infeção pelo vírus Epstein–Barr ou citomegalovírus e a endocardite. De acordo com a revisão sistemática supramencionada[15], na presença de rotura do baço foi realizada esplenectomia em 84,1% dos casos e identificada uma taxa de mortalidade de 12,2%.

Durante a investigação, um dos exames complementares realizados foi um teste IGRA, cujo resultado foi positivo. Embora este teste não estabeleça o diagnóstico de tuberculose, ao funcionar como marcador de contacto com *Mycobacterium tuberculosis* e enquanto rastreio de infeção latente[15], reforça a nossa suspeita clínica. Importa salientar que, consoante o tipo de teste IGRA utilizado, o valor preditivo positivo pode ser inferior a 5,0% e, para além disso, mesmo após a realização de quimioprofilaxia, é pouco provável que ocorra negativação da resposta[16].

Não obstante a identificação de fatores de risco, sintomas e exames imagiológicos compatíveis com a suspeita clínica, a confirmação depende da identificação do complexo *Mycobacterium tuberculosis* em exame cultural ou de um exame direto e de teste de amplificação de ácidos nucleicos positivos[17]. No caso da confirmação do envolvimento esplénico, a mesma depende de achados anatomopatológicos obtidos por biópsia de aspiração de agulha fina ou esplenectomia[8]. Caso seja feita a identificação de *Mycobacterium tuberculosis* noutras localizações, a biópsia ou esplenectomia podem ser desnecessárias[13], sendo a decisão de proceder a exames invasivos adicionais dependente do clínico. No entanto, dada a evidência de rotura esplénica com hemoperitoneu e a queda de hemoglobina na reavaliação analítica realizada duas horas após a inicial, decidiu-se avançar para esplenectomia urgente. Importa referir que, para além da observação microscópica da peça histológica com identificação de BAAR, foram realizados exames micobacteriológicos e técnicas de biologia molecular na peça excisada, assim como noutros locais, nomeadamente na expetoração e em hemoculturas, cujos resultados foram negativos.

No que concerne à infeção por *Mycobacterium tuberculosis* ser disseminada, considera-se que, apesar de apenas se ter obtido confirmação do envolvimento esplénico, o doente terá afetação pulmonar, ganglionar, hepática e peritoneal presumíveis. Do ponto de vista pulmonar, o doente apresenta TC Tórax com "micronodularidade centrilobular com predomínio nos ápices", localização típica da tuberculose. Relativamente ao envolvimento ganglionar, o doente apresenta não só "hipertrofias ganglionares axilares" na TC Tórax, como "hipertrofias ganglionares diafragmáticas direitas e adenopatias em topografia do hilo hepático, celíacas, inter-porto-cava, lombo-aórticas e inter-aorto-cavas" na TC abdominopélvica. No que concerne à afetação hepática, o doente apresentava "hepatomegalia" e "imagens nodulares hipocaptantes", compatíveis com microabcessos hepáticos. Para além disso, a melhoria do padrão citocolestático após a introdução da terapêutica antituberculosa reforça esta hipótese. Por fim, considera-se, ainda, o envolvimento peritoneal, não só pelas hipertrofias previamente mencionadas, como pela presença imagiológica "de ascite nos recessos peritoneais superiores, goteiras parieto-cólicas e recessos peritoneais inferiores". Não obstante, tendo em conta o resultado anatomopatológico positivo, considerou-se desnecessária a realização de exames invasivos

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

adicionais para confirmar infeção nestes sistemas e/ou órgãos.

Previamente ao resultado anatomohistopatológico, foi discutida a introdução empírica de terapêutica antituberculosa. No entanto, tendo em conta a estabilidade do doente após esplenectomia, a ausência de resultados microbiológicos iniciais, nomeadamente BAAR e TAAN, e as alterações hepáticas, considerou-se mais prudente aguardar pelos restantes resultados e exames complementares.

Com o diagnóstico anatomopatológico de tuberculose esplénica estabelecido, introduziu-se a terapêutica antituberculosa. Tendo em conta o padrão citocolestático em crescendo, decidiu-se iniciar um esquema terapêutico alternativo com linezolida, levofloxacina e etambutol, ao invés do esquema de 1ª linha, associado a maior risco de hepatotoxicidade[17]. Efetivamente, a isoniazida, a rifampicina e a pirazinamida são os fármacos mais frequentemente associados a toxicidade hepática, pelo que num doente com as alterações analíticas supramencionadas, considerou-se prudente a introdução de uma terapêutica inicial alternativa. Entre os fármacos de primeira linha, o etambutol apresenta um bom perfil de segurança hepático, assim como as fluoroquinolonas e oxazolidinonas, pelo que esta associação se considerou mais segura[17]. Após introdução da terapêutica, o doente apresentou redução da citocolestase, sendo posteriormente introduzida a terapêutica antituberculosa de 1ª linha com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol, com boa tolerância.

O doente teve alta sob terapêutica antituberculosa, mantendo-se em curso o exame micobacteriológico das secreções e do lavado broncoalveolar. A demora dos exames culturais constitui um fator limitante, não apenas para a confirmação do diagnóstico, mas também para a determinação do perfil de resistências à terapêutica. Tal limitação é particularmente relevante neste caso, uma vez que os testes moleculares foram negativos e por se tratar de um doente proveniente do continente africano, onde se estima que a prevalência de monorresistência à isoniazida seja entre 10,0 e 20,0%[18].

Considera-se pertinente salientar, na discussão, a relevância de uma abordagem multidisciplinar na gestão deste doente, nomeadamente entre as especialidades de Doenças Infeciosas, Cirurgia Geral, Anatomia Patológica e Patologia Clínica. Após a identificação do quadro agudo, a intervenção da Cirurgia Geral permitiu estabilizar o doente e obter material para investigação etiológica. A suspeita clínica dos colegas de Doenças Infeciosas, aliada ao estudo complementar realizado, possibilitou a recolha de mais informação clínica e de produtos adicionais para análise microbiológica. Por fim, a abordagem técnico-laboratorial de Anatomia Patológica e Patologia Clínica foi determinante para se estabelecer um diagnóstico definitivo.

Conclusão

A tuberculose extrapulmonar corresponde a cerca de 15,0% dos casos de doença, sendo o envolvimento esplénico raro e geralmente associado à tuberculose disseminada.

Na abordagem de um doente com suspeita de infeção por *Mycobacterium tuberculosis*, particularmente com afetação esplénica, é fundamental avaliar a presença de fatores de risco para envolvimento do baço, como imunossupressão, infeção esplénica prévia e/ou trauma esplénico.

Apesar da apresentação clínica ser frequentemente indolente ou inespecífica, importa manter um elevado índice de suspeição para evitar atraso no diagnóstico e complicações, como hiperesplenismo ou rotura do baço. Os profissionais devem estar atentos a sintomas como febre, sudorese noturna, astenia, perda de peso, dor inespecífica no hipocôndrio esquerdo e esplenomegalia. Por fim, a obtenção precoce de material microbiológico e a definição de um esquema terapêutico adaptado à situação clínica do doente são fundamentais para assegurar não apenas um diagnóstico célere, mas também a eficácia e o sucesso do tratamento.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Contributo dos autores

José Ganicho, Diana Dinis, Maria Carlos: redação do manuscrito e revisão bibliográfica.

Nuno Gião: seleção e descrição dos cortes histológicos.

Maria José Manata, Fernando Maltez, Ana Raquel Garrote, Marta Leal, Claudina Cruz: revisão.

Financiamento / Patrocínios

Sem patrocínios ou financiamentos declarados.

Declaração de ética

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

Conflito de interesses

Os autores não declaram nenhum conflito de interesses.

Referências bibliográficas

1. Sadanand S. Harrison's infectious diseases [review]. *Yale J Biol Med.* 2011;84(3):327–328. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3178867/
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024
3. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Vigilância Laboratorial da Tuberculose em Portugal: relatório 2024. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge; 2024. https://www.insa.min-saude.pt/vigilancia-laboratorial-da-tuberculose-em-portugal-relatorio-2024/
4. Pramesh CS, Tamhankar AP, Rege SA, Shah SR. Splenic tuberculosis and HIV-1 infection. *Lancet.* 2002;359(9303):353. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07511-6
5. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official ATS/IDSA/CDC clinical practice guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2017;64(2):e1–e33. https://doi.org/10.1093/cid/ciw694
6. Imani Fooladi AA, Hosseini MJ, Azizi T. Splenic tuberculosis: a case report. *Int J Infect Dis.* 2009;13(5):e273–e275. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.11.002
7. Fagundes Júnior AA de P, Filogônio CJB. Abscessos esplênicos por *Mycobacterium tuberculosis* em paciente com AIDS. *Rev Med Minas Gerais.* 2003. https://rmmg.org/artigo/detalhes/1473
8. Bhattacharya S, Dalal A, Rai S, Raj K, Mutreja J. Spontaneous splenic rupture: a diagnostic enigma. Case report. *Am J Surg Clin Case Rep.* 2024;7(14):1–5. https://ajsuccr.org/wp-content/uploads/2024/05/splenic-rupture-paper.pdf
9. Wangai F, Achieng L, Otieno G, Ouma C, Odiwuor C. Isolated splenic tuberculosis with subsequent paradoxical deterioration: a case report. *BMC Res Notes.* 2017;10:162. https://doi.org/10.1186/s13104-017-2483-2
10. Yan D, Zhong CL, Li LJ. Systemic spread of tuberculosis after surgery for a splenic tuberculous abscess without postoperative antituberculosis treatment: a case report. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1697–1700. https://doi.org/10.2147/TCRM.S95805
11. Amonkar SJ, Kumar EN. Spontaneous rupture of the spleen: three case reports and causative processes for the radiologist to consider. *Br J Radiol.* 2009;82(978):e111–e113. https://doi.org/10.1259/bjr/81440206
12. Gupta A. Splenic tuberculosis: a comprehensive review of literature. *Pol Przegl Chir.* 2018;90(5):49–51. https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.175
13. Trading Economics. Gambia – incidence of tuberculosis (per 100,000 people). World Bank data; 2023. https://tradingeconomics.com/gambia/incidence-of-tuberculosis-per-100-000-people-wb-data.html
14. Ranjan R, Rai A, Gunasekaran J, Paul TR, Gupta RM. Isolated splenic tuberculosis presenting as splenic abscess with rupture in an immunocompetent male: case report. *Cureus.* 2024;16(5):e61088. https://doi.org/10.7759/cureus.61088
15. Renzulli P, Hostettler A, Schoepfer AM, Gloor B, Candinas D. Systematic review of atraumatic splenic rupture. *Br J Surg.* 2009;96(10):1114–1121. https://doi.org/10.1002/bjs.6737
16. Goletti D, et al. The role of IGRA in the diagnosis of tuberculosis infection. *Int J Infect Dis.* 2022;124(Suppl 1):S12–S19. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.02.047
17. Direção-Geral da Saúde. Manual de tuberculose e micobactérias não tuberculosas. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2020. https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/manual-de-tuberculose-e-micobacterias-nao-tuberculosas-recomendacoes.aspx
18. Osei Sekyere J, Reta MA, Maningi NE, Fourie PB. Antibiotic resistance of *Mycobacterium tuberculosis* complex in Africa: a systematic review. *J Infect.* 2019;79(6):550–571. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.10.006

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Relato de Casos Clínicos
Relato de Casos Clínicos / Case Reports 2026 – Volume 20 – Número 1

Abcesso cerebral: uma complicação rara da infeção por *Listeria monocytogenes*

Brain abscess: *a rare complication of Listeria monocytogenes infection*

Marta Sousa[1], Nuno Pardal[1], Daniela Salgueiro[1], Ana Oliveira[1], Ângela Ferreira[1], Ana Nascimento[1].

[1] Serviço de Medicina, Hospital de Santa Luzia, Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Viana do Castelo, Portugal

Autor correspondente: Marta Sousa **Email: marta_sousa_11@hotmail.com**

DOI:10.65332/rpdi.v20.124 **Recebido: 24 Out 2025** **Aceite: 11 Jan 2026** **Publicado: 17 Fev 2026**

RESUMO

Descrição do Caso:*Listeria monocytogenes* é um bacilo gram-positivo, presente no meio ambiente, podendo causar doença invasiva em indivíduos imunocomprometidos e, mais raramente, em pessoas saudáveis. Descreve-se o caso clínico de um homem de 59 anos, com antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 mal controlada e cirrose hepática de etiologia alcoólica, que, após viagem de trabalho a Marrocos, iniciou quadro de arrepios, instabilidade na marcha e sonolência. À admissão no serviço de urgência, apresentou temperatura auricular de 37,9ºC, lentificação psicomotora, discreto apagamento do sulco nasolabial direito e ligeira dismetria na prova dedo-nariz bilateralmente, com marcha de base alargada. Analiticamente, destacaram-se alterações inflamatórias e dismetabólicas. O exame de urina revelou leucocitúria. A tomografia computadorizada cranioencefálica mostrou hipodensidade estriatocapsular esquerda inespecífica. Foi internado para estudo da lesão cerebral e iniciou ceftriaxona empiricamente por suspeita de infeção urinária. Dada a persistência de febre e oscilação de estado de consciência, realizou-se punção lombar e colheu hemoculturas, isolando-se *Listeria monocytogenes* nas hemoculturas (líquor sem isolamento microbiológico, apesar de pleocitose linfocitária). A ressonância magnética cranioencefálica revelou abcesso talamocapsular esquerdo, sem indicação para drenagem cirúrgica pela localização. Iniciou tratamento dirigido com ampicilina e gentamicina, com melhoria clínica e imagiológica lenta, mas sustentada, ao longo de várias semanas.

Conclusão: Este caso ilustra a raridade e complexidade do abcesso por *Listeria monocytogenes*, devendo esta etiologia ser considerada em doentes imunodeprimidos com manifestações neurológicas. Persistem incertezas quanto à duração ideal da antibioterapia e aos critérios de transição para via oral, sendo fundamentais a monitorização imagiológica seriada e a abordagem multidisciplinar.

Palavras-Chave: *Listeria monocytogenes*; Imunossupressão; Listeriose; Abcesso cerebral; Ampicilina.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

ABSTRACT

Clinical case:*Listeria monocytogenes* is a gram-positive bacillus, present in the environment, that can cause invasive disease in immunocompromised individuals and, more rarely, in healthy people. We describe the clinical case of a 59-year-old man with a history of poorly controlled type 2 diabetes mellitus and alcoholic cirrhosis of the liver, who, after a business trip to Morocco, developed chills, gait instability, and drowsiness. Upon admission to the emergency department, he presented with an ear temperature of 37.9ºC, psychomotor retardation, slight flattening of the right nasolabial fold, and dysmetria in the finger-to-nose test bilaterally, with a wide-based gait. Laboratory tests revealed inflammatory and dysmetabolic changes. Urinalysis revealed leukocyturia. A cranial computed tomography scan showed nonspecific left striatocapsular hypodensity. The patient was admitted for investigation of brain lesion and empirically initiated ceftriaxone due to suspected urinary tract infection. Given the persistence of fever and fluctuating levels of consciousness, a lumbar puncture and blood cultures were performed, isolating *Listeria monocytogenes* in the blood cultures (cerebrospinal fluid showed no microbiological isolation, despite lymphocytic pleocytosis). An MRI scan of the brain revealed a left thalamocapsular abscess, without indication for surgical drainage due to its location. Targeted treatment with ampicillin and gentamicin was initiated, with slow but sustained clinical and imaging improvement over several weeks.

Conclusion: This case illustrates the rarity and complexity of an abscess caused by *Listeria monocytogenes*, and highlights the need to consider this aetiology in immunocompromised patients with neurological manifestations. Uncertainty remains regarding the optimal duration of antibiotic therapy and the criteria for transition to oral treatment, underscoring the central role of serial imaging follow-up and a multidisciplinary approach.

Keywords: *Listeria monocytogenes*; Immunosuppression; Listeriosis; Brain abscess; Ampicillin.

Introdução

Listeria monocytogenes é um bacilo gram-positivo, aeróbio e anaeróbio facultativo, amplamente presente no meio ambiente, que é adquirido pelos humanos por ingestão de alimentos contaminados (como laticínios não pasteurizados, vegetais crus e carnes processadas)[1]. A bactéria é capaz de resistir à acidez gástrica e aos ácidos biliares, colonizar o lúmen intestinal e atravessar a parede, sobreviver intracelularmente nas células sanguíneas, evadir as respostas imunológicas e atravessar a placenta e a barreira hematoencefálica[2].

A listeriose tem um período de incubação variável, entre 1 e 90 dias, com média aproximada de 11 dias, dependendo da forma clínica, do estado imunitário do doente e do inóculo[3]. Em indivíduos imunocompetentes, a infeção é geralmente ligeira, manifestando-se frequentemente por febre inespecífica e gastroenterite autolimitada. Pode causar doença invasiva, como bacteriemia, meningite e meningoencefalite, havendo um risco superior de infeção nas grávidas, nos extremos de idade, em imunocomprometidos (por neoplasias, transplantes, infeção pelo vírus da imunodeficiência humana, terapêutica imunossupressora) e naqueles com doenças crónicas, nomeadamente cirrose, alcoolismo, hemocromatose e diabetes mal controlada[1,4].

A notificação da listeriose é obrigatória em vários países europeus, incluindo Portugal. Os dados mostram-nos que a sua incidência em países desenvolvidos é baixa (0,3-0,7/100 000 habitantes/ano), mas com elevada morbimortalidade nas formas invasivas[5].

Pela capacidade que a bactéria tem de atravessar a barreira hematoencefálica, a bacteriemia por *Listeria monocytogenes* associa-se frequente-

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

mente a envolvimento concomitante do sistema nervoso central (SNC). Nestes casos, a meningoencefalite é a manifestação mais comum, sendo o abcesso cerebral uma complicação rara[6]. Como os sintomas da neurolisteriose são inespecíficos (febre, défices neurológicos focais, alteração do estado de consciência), o que a distingue de outras etiologias é a evolução subaguda, a menor frequência de sinais meníngeos e maior incidência de défices neurológicos focais, crises convulsivas e envolvimento do tronco cerebral (denominada romboencefalite)[6,7]. De ressalvar que o abcesso cerebral pode ser isolado, sem meningite associada, pois resulta de invasão focal do parênquima com resposta inflamatória local[1]. A ressonância magnética cranioencefálica (RMN CE) é fundamental para identificá-lo[8] e o diagnóstico depende da suspeição clínica com confirmação por hemocultura ou cultura de líquor cefalorraquidiano[1].

O tratamento de eleição da neurolisteriose é a ampicilina, em doses meníngeas, associada a gentamicina, nos primeiros dias de terapêutica, pelo efeito sinérgico. Em caso de alergia à ampicilina, o cotrimoxazol ou o meropenem são alternativas eficazes. A dexametasona não é recomendada de forma habitual na meningite por *Listeria* e tem sido associada a piores desfechos em estudos observacionais. A duração do tratamento é prolongada e deverá ser de, pelo menos, 6 a 8 semanas no abcesso cerebral. Se abcessos volumosos ou refratários à antibioterapia, pode ser necessária drenagem cirúrgica[6,7].

De seguida, descreve-se um caso clínico de uma neurolisteriose.

Descrição do Caso

Homem de 59 anos, com viagens frequentes ao estrangeiro por motivos laborais. Como antecedentes patológicos, apresenta diabetes mellitus tipo 2 com mau controlo metabólico (hemoglobina A1c 10,6%), habitualmente medicado com dulaglutido 0,75 mg semanal; cirrose hepática de etiologia alcoólica com sinais de hipertensão portal e hábitos etílicos mantidos (Child-Pugh C; MELD-Na 17); e doença ulcerosa péptica. Registo de má adesão às consultas de seguimento das diferentes patologias. Sem outra medicação habitual ou alergias conhecidas.

Recorreu ao serviço de urgência (SU) por arrepios, instabilidade na marcha e sonolência, com evolução sintomática de aproximadamente uma semana, após viagem de trabalho a Marrocos. Referiu que colegas de trabalho apresentariam sintomas gastrointestinais, mas o doente negou apresentar este tipo de sintomatologia.

À admissão no SU, vígil, orientado no espaço e tempo, com discreta lentificação psicomotora. Sem oftalmoparésia ou défices de campo visual. Objetivado discreto apagamento do sulco nasolabial direito. Sem défices motores evidentes, nem sinais meníngeos. Reflexos rotulianos fracos e aquilianos abolidos, com restantes reflexos osteotendinosos presentes e simétricos e sensibilidade álgica preservada. Discreta dismetria na prova dedo-nariz bilateralmente, com marcha de base alargada, possível apenas com apoio unilateral. Normotenso, normocárdico e febril (37,9 °C). Sem alterações na auscultação cardíaca ou pulmonar. Abdómen com circulação colateral, indolor, sem sinais evidentes de ascite. Ligeiro edema do membro inferior direito, sem outras alterações de relevo.

Analiticamente, com trombocitopenia, hiperglicemia, hiponatremia, hiperbilirrubinemia, elevação de enzimas de citocolestase e da proteína C reativa. Sumária de urina com leucocitúria e esterase leucocitária positiva (tabela I).

A radiografia do tórax não apresentava alterações. Na ecografia abdomino-pélvica identificava-se um fígado de dimensões reduzidas, sem sinais de trombose da veia porta. Observava-se ainda volume reduzido de líquido ascítico em localização perihepática e na escavação pélvica (não tentada paracentese). A tomografia computadorizada cranioencefálica (TC CE), sem contraste, apresentava uma ligeira assimetria nas regiões dos núcleos da base, menos denso à esquerda, mas estando preservada a diferenciação entre a substância cinzenta e

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

a substância branca, não se podendo excluir isquemia aguda – sem evolução na imagem realizada 24h depois (figura 1).

Tabela I. Estudo analítico inicial realizado.

Parâmetro	Intervalos	À admissão
Hemoglobina, g/dL	13,2 – 17,2	14,4
Leucócitos, $10^3/mm^3$	4,0 – 10,0	4,4
Plaquetas, $10^3/mm^3$	150 – 400	63
Proteína C reativa, mg/dL	<0,5	3,2
Glicose, mg/dL	70 – 110	233
Ureia, mg/dL	17 – 43	18
Creatinina, mg/dL	0,1 – 1,3	1,0
Sódio, mmol/L	136 – 145	127
Potássio, mmol/L	3,5 – 5,1	4,3
AST, U/L	8 – 35	113
ALT, U/L	10 – 45	45
Fosfatase alcalina, U/L	30 – 120	206
GGT, U/L	<55	646
Bilirrubina total, mg/dL	0,2 – 1,2	2,7
Bilirrubina direta, mg/dL	<0,5	1,1
Proteínas totais, g/dL	6,4 – 8,2	5,6
Ácido fólico, ng/mL	3,1 – 20,0	9,1
Vitamina B12, pg/mL	187 – 883	1465
Urina tipo II	—	Proteinúria e glicosúria. Esterase leucocitária: positiva. 181 leucócitos por campo.

Abreviaturas: ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; GGT, gama-glutamil-transferase.

Solicitou-se parecer de Neurologia que considerou que a lesão cerebral descrita na TC CE não justificaria a clínica apresentada, mas poderia contribuir para o agravamento de uma eventual instabilidade da marcha prévia (filiada numa síndrome de Wernicke em doente com hábitos etílicos). Foi sugerida a realização de RMN CE em internamento para esclarecimento etiológico da lesão.

Internado aos cuidados da Medicina Interna para estudo da lesão cerebral, iniciando suplementação com tiamina e tratamento empírico com ceftriaxona 2 g/dia por suspeita de infeção urinária (diagnóstico baseado nos achados no exame de urina em doente febril; não foram colhidas hemoculturas e urocultura na admissão).

No 2º dia de internamento, por manutenção de febre sob antibioterapia, foi colhido estudo analítico mais alargado com serologias víricas, antigénio específico da próstata, painel respiratório, urocultura e hemoculturas (tabela II).

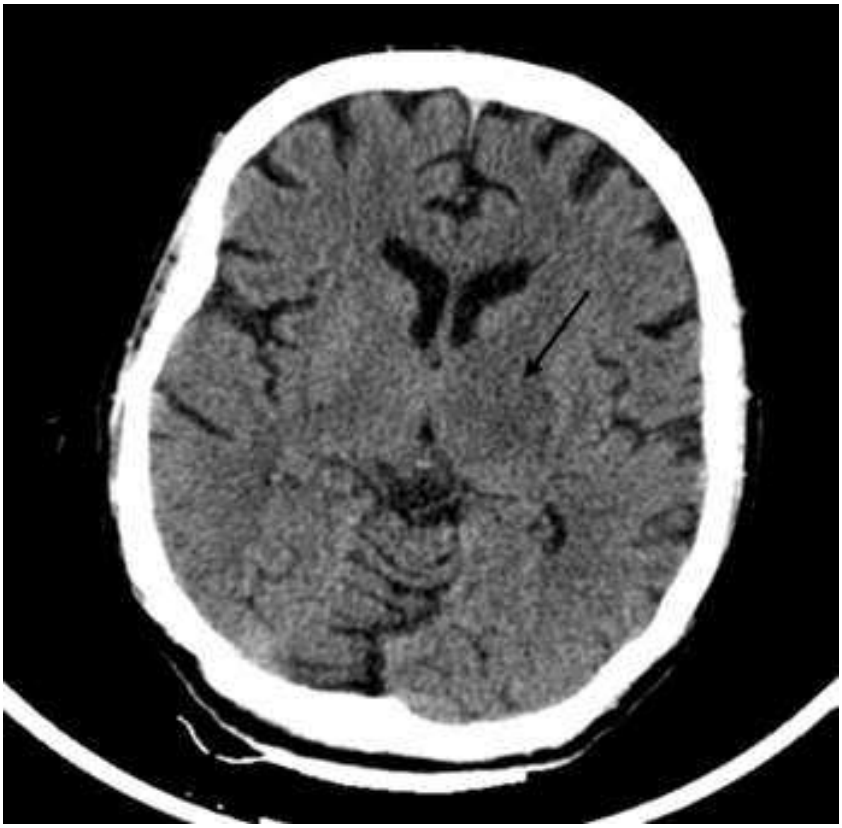


Figura 1. Tomografia computadorizada cranioencefálica inicial evidenciando assimetria nos núcleos da base, com hipodensidade à esquerda, mantendo-se preservada a diferenciação cortico-subcortical entre a substância cinzenta e a substância branca (→).

Tabela II. Estudo adicional realizado no início do internamento.

Parâmetro	Intervalos	Resultados
Velocidade de sedimentação, mm/h	2 – 8	26
PSA total, ng/mL	0 – 4,0	0,9
Ac. anti-VIH 1/2	—	Negativo
HbsAg, anti-HBc, anti-HBs	—	Negativo
Ac. CMV	—	Negativo
Ac. EBV	—	Negativo
VDRL	—	Não reativo
TPHA	—	Negativo
TAAN influenza A/B, VSR, SARS-CoV-2	—	Negativo
Urocultura	—	Negativa
Hemoculturas	—	Positivo para *Listeria monocytogenes*

Abreviaturas: anti-HBc, Anticorpo contra o antigénio core da hepatite B; anti-HBs, Anticorpo contra o antigénio de superfície da hepatite B; CMV, Citomegalovírus; EBV, Vírus Epstein-Barr; HBsAg, Antigénio de superfície da hepatite B; PSA, Antigénio prostático específico; TAAN, Teste de amplificação de ácidos nucleicos; TPHA, Treponema pallidum hemagglutination assay; VDRL, Venereal disease research laboratory; VIH, Vírus da imunodeficiência humana; VSR, Vírus sincicial respiratório.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Ponderada a realização de punção lombar, mas que não foi efetivada até à obtenção dos resultados de RMN CE. A RMN CE, realizada no 3º dia de internamento, mostrou lesão talamocapsular à esquerda (com aproximadamente 3 cm de maior diâmetro), com focos de restrição à difusão, com conteúdo de hemossiderina detectável pela sequência T2 eco de gradiente e com extenso hipersinal T2 e FLAIR T2 edematoso perilesional. O estudo após gadolínio revelou lesão de características necroticoquísticas centrais no tálamo esquerdo, com realce irregular e periférico, pelo que a hipótese de neoformação não ficou excluída (figura 2).

As imagens foram discutidas em reunião multidisciplinar com Neurologia, Neurorradiologia e Neurocirurgia, que também levantaram a hipótese de neoplasia primária do sistema nervoso central e recomendaram a realização de TC toraco-abdomino-pélvica para completar o estudo antes de se tentar eventual biópsia cerebral (a referir que não foram encontradas alterações de relevo nesse exame).

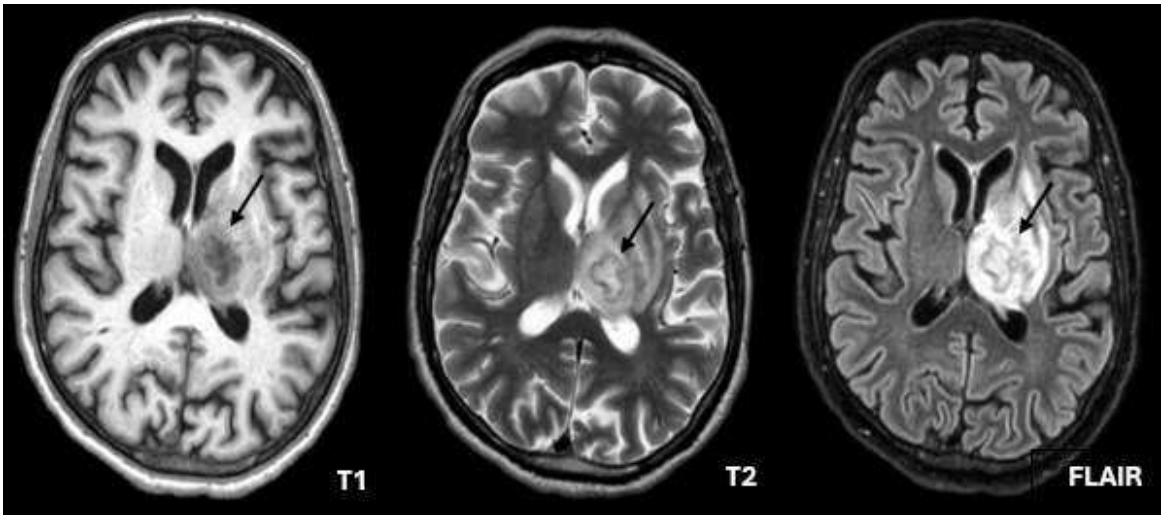


Figura 2. Ressonância magnética cranioencefálica com contraste (sequências T1, T2 e FLAIR) realizada no início do internamento, evidenciando lesão talamocapsular à esquerda, de características necroticoquísticas central e realce irregular e periférico após administração de contraste (→).

Ao 4º dia de internamento, por persistência de febre desde a admissão, oscilação de estado de consciência, desenvolvimento de hemiparesia direita e resultado de RMN CE não esclarecedor, foi realizada punção lombar. O líquor revelou pleocitose de predomínio linfocitário (65 células, 92,0% linfócitos), uma relação glicose LCR/soro diminuída (0,32) e aumento da proteinorráquia (88,8 mg/dL) (tabela III). Ajustou-se a dose de ceftriaxona para 2 g de 12/12h e associou-se ampicilina 2 g de 4/4h.

Nas hemoculturas foi isolada *Listeria monocytogenes* (sem teste de sensibilidade fornecido), sem isolamento no líquor ou urocultura. Perante estes resultados, e após nova discussão multidisciplinar das imagens de RMN CE com Neurologia, Neurorradiologia e Neurocirurgia, foi estabelecido o diagnóstico de neurolisteriose complicada com abcesso cerebral e instituiu-se tratamento dirigido com ampicilina 2 g de 4/4h em associação com gentamicina 360 mg/dia (na dose de 5 mg/kg/dia).

A Neurocirurgia considerou não haver indicação para drenagem cirúrgica pela localização da lesão, pelo que se manteve sob terapêutica médica.

As hemoculturas de controlo foram negativas e o ecocardiograma transtorácico excluiu focalização cardíaca.

Foi notificada a doença às autoridades competentes.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Tabela III. Resultados do estudo do líquido cefalorraquidiano.

Parâmetro	**Resultados**
Cor	Incolor
Aspeto	Límpido
Células, n	65
Linfócitos, %	92,0
Neutrófilos, %	5,0
Glicose, mg/dL	94
Relação glicose LCR/soro	0,32
Proteínas, mg/dL	88,8
Citologia	Negativa para malignidade
Bacteriológico	Negativo
TAAN *Listeria*	Negativa
TAAN *Borrelia*	Negativa
TAAN *Toxoplasma*	Negativa
TAAN herpes vírus, enterovírus, adenovírus e EBV	Negativa
VDRL	Não reativo

Abreviaturas: EBV, vírus Epstein–Barr; LCR, líquido cefalorraquidiano; TAAN, teste de amplificação de ácidos nucleicos; VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory.*

Assim, foi mantido seguimento no internamento de Medicina Interna com realização de RMN CE seriadas, inicialmente de 15 em 15 dias e, posteriormente, mensais. Verificada melhoria imagiológica e clínica - resolução da febre e da sonolência, resolução da hemiparesia direita, mas a manter paresia facial central direita e ataxia com necessidade de reabilitação - lenta, mas sustentada, sob antibioterapia endovenosa prolongada. Foram cumpridos 28 dias de gentamicina (suspensa por ototoxicidade e nefrotoxicidade), mantendo ampicilina.

Decorridos sensivelmente 3 meses, perante a estabilidade atingida e após discussão com Infeciologia, fez-se switch para antibioterapia oral. Medicado com cotrimoxazol 3 comprimidos de 960 mg de 8/8h (opção sustentada em casos previamente descritos[7,9]), que foi suspenso após alguns dias de tratamento por toxicidade gastrointestinal. Foi então utilizada amoxicilina 1 g de 8/8h com evolução favorável (figura 3).

Ao fim de 162 dias de internamento, teve alta para Unidade de Convalescença para reabilitação, com indicação de continuidade de antibioterapia por tempo indeterminado, a reavaliar em consulta, consoante a evolução clínica e imagiológica.

Na consulta de reavaliação, cerca de 1,5 meses após a alta hospitalar, o doente não cumpria a terapêutica antibiótica instituída, nem a medicação crónica para as comorbilidades basais. Apesar disso, objetivou-se melhoria imagiológica sustentada, não se documentando captações anómalas de contraste na RMC CE a sugerir doença "ativa", mas apenas foco com hipossinal em T2 infracentimétrico, talâmico esquerdo a traduzir lesão sequelar (figura 3).

O doente não recuperou a capacidade de marcha autónoma pelo desequilíbrio/ataxia.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

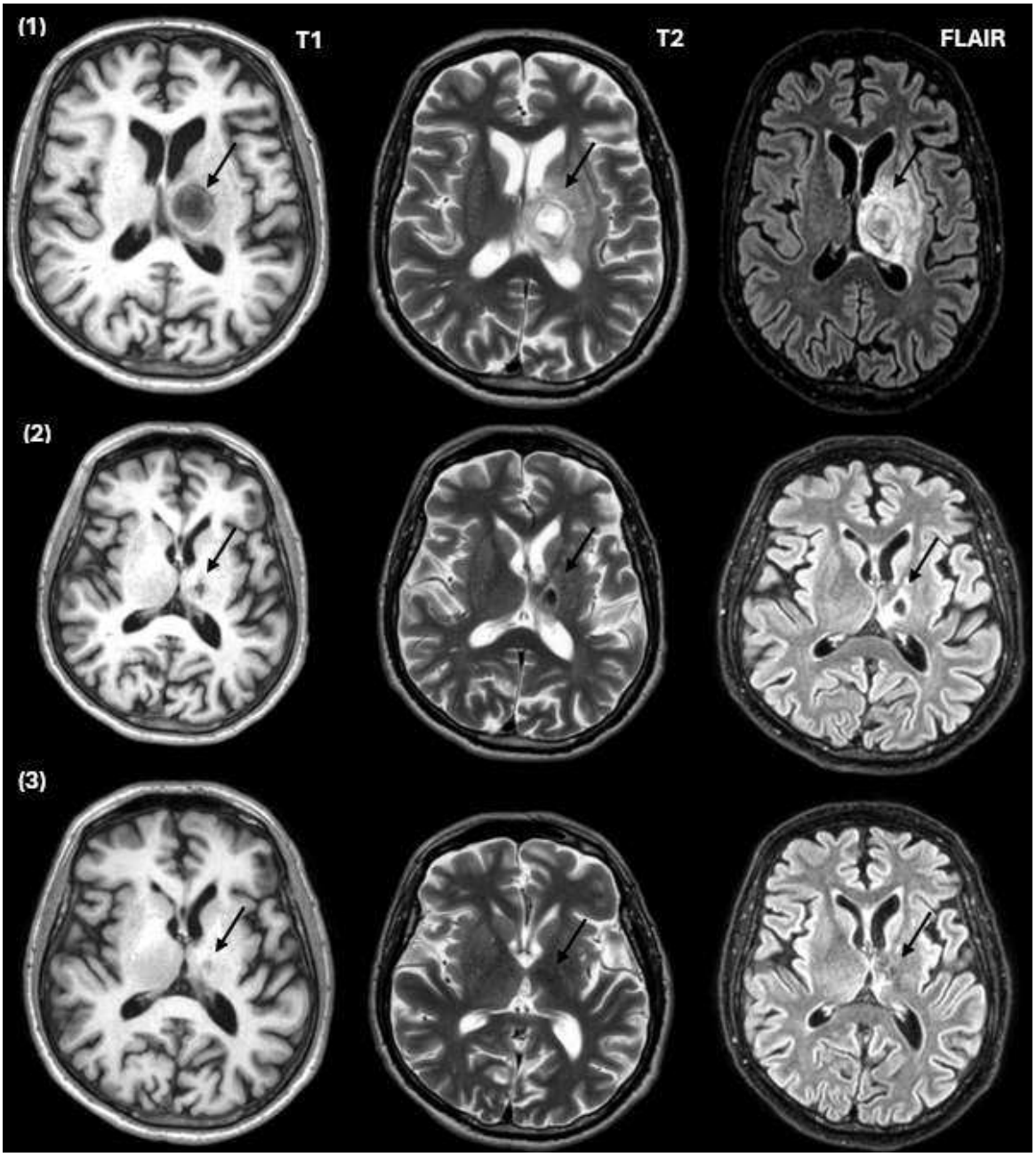


Figura 3. Ressonância magnética cranioencefálica com contraste (sequências T1, T2 e FLAIR) em três momentos evolutivos: (1) Após início da terapêutica, evidenciando lesão talamocapsular esquerda bem delimitada, compatível com abcesso, com realce periférico pós-contraste (→). (2) À data de alta hospitalar, observando-se redução significativa das dimensões da lesão e do efeito de massa associado (→). (3) Em avaliação ambulatória pós-alta, sem evidência de realce patológico após contraste, observando-se apenas pequeno foco infracentimétrico no tálamo esquerdo, com hipossinal em T2, compatível com alteração sequelar, sem sinais imagiológicos de doença ativa (→).

Discussão

No caso relatado, o doente apresentava múltiplos fatores de risco para listeriose invasiva, nomeadamente, idade avançada (risco relativo aumenta significativamente após os 50–65 anos), diabetes mal controlada (que está associada a disfunção da imunidade celular e a redução da capacidade bactericida dos fagócitos e compromisso da apresentação antigénica), cirrose e consumo de álcool (condições que comprometem a imunidade celular)[10]. Dado que a *Listeria monocytogenes* é um microrganismo intracelular facultativo que sobrevive e se replica dentro das células, a imunidade celular (especialmente linfócitos T CD8+ e CD4+) é essencial para a defesa do hospedeiro[10].

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Considera-se que a viagem a Marrocos pode ter contribuído para a exposição à *Listeria monocytogenes*, uma vez que a transmissão ocorre predominantemente por ingestão de alimentos contaminados e que viagens internacionais constituem fator de risco adicional pela exposição a produtos alimentares de alto risco[1].

O abcesso cerebral é uma complicação rara, mas grave, da neurolisteriose. Representa 1,0 a 10,0% das infeções do SNC por *Listeria monocytogenes*. A mortalidade situa-se entre 20,0 e 40,0%, sobretudo em doentes com comorbilidades significativas[11], e aumenta quando há atraso no diagnóstico[12]. A inespecificidade de sinais e sintomas, bem como a ausência de alterações analíticas características, tornam-no um desafio diagnóstico, tal como foi evidenciado neste caso. Sabe-se que em 39,0% dos casos de abcesso cerebral não há febre na admissão, 26,0% têm proteína C reativa normal e 49,0% não apresentam leucocitose[13]. A apresentação com confusão, défices neurológicos focais subtis e febre, pode mimetizar outras doenças, tais como, acidente vascular cerebral, tumor cerebral, encefalopatia metabólica ou até mesmo uma infeção do trato urinário complicada[7,8].

Uma vez que a neurolisteriose é uma infeção de origem hematogénica e as hemoculturas são positivas em 56,0 – 64,0% dos casos de infeção do sistema nervoso central[5], a sua colheita atempada permitiria acelerar o diagnóstico (*Listeria monocytogenes* pode ser isolada no sangue antes ou em simultâneo com a apresentação neurológica) e instituir terapêutica dirigida mais cedo[5,6]. No caso descrito, a ausência de colheita de hemoculturas na admissão poderá ter contribuído para o atraso no diagnóstico etiológico, reforçando a importância da sua realização em doentes febris com manifestações neurológicas, mesmo na presença de um foco infecioso alternativo.

O perfil do líquor na neurolisteriose difere da meningite bacteriana clássica, podendo mimetizar o perfil das infeções víricas do SNC. Tipicamente documenta-se pleocitose linfocítica com 50–500 células/μL, proteínas elevadas (100–200 mg/dL, podendo ultrapassar 400 mg/dL), glicose normal ou ligeiramente diminuída[14], um padrão semelhante ao apresentado pelo doente. A coloração de Gram é negativa em 60,0–70,0% dos casos e a cultura do líquor é positiva em 60,0–78,0%, o que reforça a importância das hemoculturas. O teste de amplificação de ácidos nucleicos específico para *Listeria monocytogenes* aumenta a sensibilidade diagnóstica, especialmente se há antibioterapia prévia[14].

A RMN CE é fundamental no diagnóstico[8]. Os achados caraterísticos do abcesso incluem lesões múltiplas (75,0–88,0% dos casos com lesões parenquimatosas), realce em anel em T1 pós-contraste, restrição da difusão na área central, edema perilesional em T2/FLAIR e um padrão "worm-like"(tubular, curvilíneo) ao longo da substância branca em 88,9% dos casos. Outros achados menos prevalentes são realce meníngeo (25,0–35,0%), hidrocefalia ou realce ventricular (10,0–17,0%), hemorragia (15,0%) e envolvimento de tronco cerebral ou cerebelo[7,15]. O diagnóstico diferencial de lesões cerebrais múltiplas com realce em anel inclui outras etiologias como o abcesso bacteriano, abcesso fúngico, tuberculose cerebral, toxoplasmose, linfoma primário do SNC, metástases cerebrais e, menos frequentemente, desmielinização[15].

O tratamento antibiótico do abcesso cerebral por *Listeria monocytogenes* consiste em ampicilina 2 g de 4/4h, durante um período mínimo de 6-8 semanas. A adição inicial de gentamicina ao esquema é controversa, pois, embora haja sinergismo in vitro, a penetração intracelular é limitada e não há evidência de benefício clínico consistente em estudos recentes. Além disso, aumenta o risco de nefrotoxicidade e ototoxicidade, especialmente em idosos e doentes com comorbilidades[6,7,16,17].

A ceftriaxona e todas as cefalosporinas são ineficazes contra a *Listeria monocytogenes* devido à resistência intrínseca, constituindo uma armadilha terapêutica frequente e associada à falência clínica e ao aumento da mortalidade[18].

Os critérios de transição para terapêutica oral ainda não estão bem definidos para abcessos cerebrais causados por *Listeria monocytogenes*. Para a generalidade dos abcessos cerebrais, a literatura sugere que pode ser considerada suspensão de antibioterapia após pelo menos 2-4 semanas de tratamento endovenoso, desde que haja estabilidade clínica, resolução ou redução significativa do abcesso na RMN CE, normalização de marcadores inflamatórios e ausência de complicações[9,19]. A realização de RMN CE seriadas é essencial para a monitorização terapêutica. Deve ser realizada uma imagem cerebral imediatamente em caso de deterioração clínica, após 1-2 semanas se não houver melhoria clínica, e então a cada duas semanas até três meses ou até recuperação evidente[15]. No caso de infeções por *Listeria monocytogenes*, a resposta pode ser lenta, com resolução gradual ao longo de semanas a meses[7].

A drenagem cirúrgica deve ser considerada em abcessos cerebrais com diâmetro > 2,5 cm, com efeito de massa significativo, a causar deterioração neurológica progressiva, de localização acessível ou risco de ruptura ventricular[20]. No caso relatado, a localização profunda contraindicou a abordagem cirúrgica. O tratamento médico prolongado em conjunto com a avaliação multidisciplinar do doente foi fundamental para o sucesso terapêutico.

Conclusão

Este caso sublinha a necessidade de considerar *Listeria monocytogenes* como potencial agente infecioso em abcessos cerebrais, em doentes com imunossupressão significativa e manifestações neurológicas, mesmo quando a avaliação inicial sugere outras etiologias. Ilustra também a raridade e complexidade desta patologia, particularmente quando os abcessos estão localizados em áreas profundas e não acessíveis à drenagem cirúrgica ou mimetizam outras patologias como lesões neoplásicas.

Evidenciam-se, igualmente, as atuais limitações de conhecimento quanto à duração ideal da antibioterapia e aos critérios para transição para a via oral, sublinhando o papel central da monitorização imagiológica seriada e da abordagem multidisciplinar.

Por fim, reforça a necessidade de estudos adicionais que permitam definir estratégias terapêuticas mais consistentes e melhorar o prognóstico destes doentes.

Contributo dos autores

Marta Sousa, Ana Nascimento: redação do manuscrito e seleção das imagens.

Todos: revisão do manuscrito.

Financiamento / Patrocínios

Sem patrocínios ou financiamentos declarados.

Declaração de ética

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

Conflito de interesses

Os autores não declaram nenhum conflito de interesses.

Referências bibliográficas

1. Koopmans MM, Brouwer MC, Vázquez-Boland JA, van de Beek D. Human listeriosis. *Clin Microbiol Rev.* 2023;36(1):e0006019. https://doi.org/10.1128/cmr.00060-19
2. Disson O, Charlier C, Pérot P, Leclercq A, Paz RN, Kathariou S, Tsai YH, Lecuit M. Listeriosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2025;11(1):71. https://doi.org/10.1038/s41572-025-00654-x
3. Angelo KM, Jackson KA, Wong KK, Hoekstra RM, Jackson BR. Assessment of the incubation period for invasive listeriosis. *Clin Infect Dis.* 2016;63(11):1487–1489. https://doi.org/10.1093/cid/ciw569
4. Radoshevich L, Cossart P. Listeria monocytogenes: towards a complete picture of its physiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2017;16(1):32–46. https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.126

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

5. Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, Cazenave B, Pilmis B, Henry B, et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(5):510–519. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30521-7

6. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine*. 1998;77(5):313–336. https://doi.org/10.1097/00005792-199809000-00002

7. Zhang C, Yi Z. Brain abscess caused by *Listeria monocytogenes*: a case report and literature review. *Ann Palliat Med*. 2022;11(10):3356–3360. https://doi.org/10.21037/apm-22-383

8. Arslan F, Ertan G, Emecen AN, Fillatre P, Mert A, Vahaboglu H. Clinical presentation and cranial MRI findings of *Listeria monocytogenes* encephalitis: a literature review of case series. *Neurologist*. 2018;23(6):198–203. https://doi.org/10.1097/NRL.0000000000000212

9. Arlotti M, Grossi P, Pea F, et al. Consensus document on controversial issues for the treatment of infections of the central nervous system: bacterial brain abscesses. *Int J Infect Dis*. 2010;14(Suppl 4):S79–S92. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.05.010

10. Chávez-Arroyo A, Portnoy DA. Why is *Listeria monocytogenes* such a potent inducer of CD8+ T-cells? *Cell Microbiol*. 2020;22(4):e13175. https://doi.org/10.1111/cmi.13175

11. Eckburg PB, Montoya JG, Vosti KL. Brain abscess due to *Listeria monocytogenes*: five cases and a review of the literature. *Medicine*. 2001;80(4):223–235. https://doi.org/10.1097/00005792-200107000-00001

12. Kiss R, Marosi B, Korózs D, Petrik B, Lakatos B, Szabó BG. Clinical and microbiological characteristics and follow-up of invasive *Listeria monocytogenes* infection among hospitalized patients: real-world experience of 16 years from Hungary. *BMC Microbiol*. 2024;24(1):325. https://doi.org/10.1186/s12866-024-03478-z

13. Helweg-Larsen J, Astradsson A, Richhall H, Erdal J, Laursen A, Brennum J. Pyogenic brain abscess, a 15 year survey. *BMC Infect Dis*. 2012;12:332. https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-332

14. Venkatesan A, Michael B, Probasco JC, Geocadin RG, Solomon T. Acute encephalitis in immunocompetent adults. *Lancet*. 2019;393(10172):702–716. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32526-1

15. Charlier C, Poirée S, Delavaud C, Khoury G, Richaud C, Leclercq A, Hélénon O, Lecuit M; MONALISA Study Group. Imaging of human neurolisteriosis: a prospective study of 71 cases. *Clin Infect Dis*. 2018;67(9):1419–1426. https://doi.org/10.1093/cid/ciy449

16. Sutter JP, Kocheise L, Kempski J, et al. Gentamicin combination treatment is associated with lower mortality in patients with invasive listeriosis: a retrospective analysis. *Infection*. 2024;52(4):1601–1606. https://doi.org/10.1007/s15010-024-02330-w

17. Thønnings S, Knudsen JD, Schønheyder HC, et al. Antibiotic treatment and mortality in patients with *Listeria monocytogenes* meningitis or bacteraemia. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(8):725–730. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.06.006

18. Hasbun R. Progress and challenges in bacterial meningitis: a review. *JAMA*. 2022;328(21):2147–2154. https://doi.org/10.1001/jama.2022.20521

19. Bodilsen J, Nielsen H. Early switch to oral antimicrobials in brain abscess: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(9):1139–1143. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.04.026

20. Eriksen EM, Larsen L, Storgaard M, Mens H, Wiese L, Jepsen MPG, et al. Non-operative versus neurosurgical treatment of brain abscess: an emulated trial nested within a nationwide, population-based cohort. *Clin Infect Dis*. 2025;ciaf304. https://doi.org/10.1093/cid/ciaf304

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Relato de Casos Clínicos
Relato de Casos Clínicos / Case Reports 2026 – Volume 20 – Número 1

Uma causa invulgar de tosse

An unusual cause of coughing

Marta Sousa[1], Nuno Pardal[1], Patrícia Araújo[1], Ana Nascimento[1].

[1] Serviço de Medicina, Hospital de Santa Luzia, Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Viana do Castelo, Portugal.

Autor correspondente: Marta Sousa **Email: marta_sousa_11@hotmail.com**

DOI:10.65332/rpdi.v20.123 **Recebido: 12 Jul 2025** **Aceite: 26 Jan 2026** **Publicado: 24 Fev 2026**

RESUMO

Introdução:A tosse é um sintoma comum, classificada em aguda, subaguda ou crónica, de acordo com a sua duração. As causas mais comuns de tosse crónica são a rinorreia posterior, asma e refluxo gastroesofágico. Contudo, existem outras etiologias, como a candidíase laríngea, que, devido à menor prevalência e à inespecificidade dos sintomas, podem ser subdiagnosticadas.

Descrição do caso: Apresenta-se o caso de um homem de 52 anos com antecedentes de distrofia bolhosa pulmonar e de tuberculose pulmonar, cronicamente medicado com corticoides inalados. Internado por pneumonia do lobo inferior direito, com boa resposta à antibioterapia, mas sem resolução sintomática completa. Por persistência de tosse seca incapacitante, que o doente relatava como já presente há mais de 2 meses, realizada broncofibroscopia que revelou placas esbranquiçadas sugestivas de candidíase nas vias aéreas superiores, cordas vocais e restante laringe. Instituída terapêutica com fluconazol, com resolução do quadro e desaparecimento da tosse.

Discussão: A candidíase laríngea de forma isolada é uma entidade rara. Os fatores de risco mais comumente associados ao seu aparecimento em indivíduos imunocompetentes são o uso prolongado de corticoides inalados, entre outros.

Conclusão: O caso clínico descrito, para além de mostrar a marcha diagnóstica para a identificação de candidíase laríngea, realça a importância de não se atribuir toda a sintomatologia de um doente às suas patologias de base ou ao diagnóstico de admissão em internamento.

Palavras-Chave: Tosse; Corticoides inalados; Candidíase laríngea.

ABSTRACT

Introduction: Cough is a common symptom, classified as acute, subacute, or chronic, according to its duration. The most common causes of chronic cough are posterior rhinorrhea, asthma, and gastroesophageal reflux. However, other etiologies exist, such as laryngeal candidiasis, which, given their lower prevalence and nonspecific symptoms, may be underdiagnosed.

Case Presentation: A case of a 52-year-old man with a history of bullous pulmonary dystrophy and pulmonary tuberculosis, chronically medicated with inhaled corticosteroids. He was admitted due to right lower lobar pneumonia, with good response to antibiotic therapy, but without complete symptomatic resolution. Due to a persistent cough, which the patient reported as having been present for more than 2 months, bronchoscopy was performed, revealing whitish plaques suggestive of candidiasis in the upper airways, vocal cords, and the rest of the larynx. Fluconazole therapy was initiated, with resolution of the condition and disappearance of the cough.

Discussion: Isolated laryngeal candidiasis is a rare entity. The most common risk factors associated with its occurrence in immunocompetent individuals are prolonged use of inhaled corticosteroids, among others.

Conclusion: The clinical case described, in addition to showing the diagnostic process for identifying laryngeal candidiasis, highlights the importance of not attributing all of the patient's symptoms to their underlying pathologies or to the diagnosis upon admission to the hospital.

Keywords: Cough; Inhaled corticosteroids; Laryngeal candidiasis.

Introdução

A tosse é um sintoma comum[1], classificada de acordo com a sua duração em aguda (<3 semanas), subaguda (3 a 8 semanas) e crónica (>8 semanas)[2]. Consiste num reflexo protetor, mediado principalmente por aferentes vagais que inervam as vias aéreas superiores e inferiores e que são sensíveis a estímulos mecânicos (p.e. aspiração de corpos estranhos, compressão extrínseca das vias aéreas), químicos (p.e. inalação de gases irritantes ou tóxicos) e inflamação (p.e. em contexto de infeção). Também pode ser de causa psicogénica[1,2]. Numa elevada proporção de doentes persiste, apesar do tratamento empírico inicial instituído[3]. A tosse persistente prejudica a qualidade de vida, sono e relações sociais.

O diagnóstico é desafiador, exigindo investigação sistemática e, muitas vezes, múltiplos exames complementares de diagnóstico e consultas especializadas. A dificuldade reside na ausência de biomarcadores específicos, levando a atrasos diagnósticos e tratamentos empíricos prolongados[3]. As causas mais comuns de tosse crónica são a rinorreia posterior, asma e refluxo gastroesofágico[4]. No entanto, existem outras etiologias, como por exemplo, a candidíase laríngea, que, dada a menor prevalência e inespecificidade de sintomas (tosse, disfonia, odinofagia, sensação de corpo estranho)[5], pode ser subdiagnosticada no quotidiano clínico.

Apresenta-se um caso clínico ilustrativo desta etiologia, salientando a importância da sua consideração no diagnóstico diferencial da tosse crónica.

Descrição do Caso

Apresenta-se o caso de um homem de 52 anos, ex-fumador, com distrofia bolhosa pulmonar (submetido a toracotomia direita com exérese de bolhas no lobo superior direito, lobo médio e lobo inferior direito em 2000), história de tuberculose pulmonar prévia (em 1992 e 1996) com sequelas estruturais, antecedentes de toxicodependência e de infeção pelos vírus das hepatites B e C no

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

passado (a primeira com marcadores de infeção passada; a segunda orientada para tratamento em consulta de Hepatologia). Sem outros antecedentes patológicos referidos pelo doente. Estava cronicamente medicado com corticoides inalados (fluticasona/salmeterol 500/50 µg, 2x/dia). Realizou esquemas de antibioterapia nos dois meses prévios ao caso descrito, por infeções respiratórias de repetição (sempre com manutenção de tosse seca após resolução dos restantes sintomas).

Recorreu ao serviço de urgência (SU) por novo quadro febril, associado a dispneia, dor torácica de características pleuríticas e aparecimento de expetoração amarela e espessa. Ao exame objetivo estava febril, taquicárdico, taquipneico, com acessos de tosse intensa.

Analiticamente apenas com leucocitose (com predomínio de neutrófilos) e elevação da proteína C reativa (3,1 mg/dL), tendo uma gasimetria arterial normal em ar ambiente. As pesquisas de antigenúrias (*Streptococcus pneumoniae* e *Legionella*) e de SARS-CoV-2 foram negativas (tabela I).

Tabela I. Estudo analítico inicial realizado.

Parâmetro	**Intervalos**	**À admissão**
Hemoglobina, g/dL	13,2 – 17,2	16,2
Leucócitos, $10^3/mm^3$	4,0 – 10,0	11,3
Neutrófilos, $10^3/mm^3$	1,5 – 8,0	8,7
Linfócitos, $10^3/mm^3$	0,8 – 4,0	1,6
Plaquetas, $10^3/mm^3$	150 – 400	239
Proteína C reativa, mg/dL	<0,5	3,1
Ureia, mg/dL	17 – 43	31
Creatinina, mg/dL	0,1 – 1,3	0,7
Sódio, mmol/L	136 – 145	139
Potássio, mmol/L	3,5 – 5,1	4,5
AST, U/L	<35	72
ALT, U/L	<45	126
Fosfatase alcalina, U/L	30 – 120	63
Gasimetria arterial, FiO_2 0,21	—	pH 7,44 pCO_2 40 mmHg pO_2 90 mmHg SaO_2 97% Lactatos 1,5 mmol/L
Ag. *Streptococcus pneumoniae* (urinário)	—	Negativo
Ag. *Legionella pneumophila* (urinário)	—	Negativo
TAAN para SARS-CoV-2	—	Negativo
Hemoculturas	—	Negativo

Abreviaturas: Ag, Antigénio; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; FiO_2, fração inspirada de oxigénio; pCO_2, pressão parcial de dióxido de carbono; pO_2, pressão parcial de oxigénio; SaO_2, saturação arterial de oxigénio; TAAN, Teste de amplificação de ácidos nucleicos.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

A radiografia do tórax não foi conclusiva devido às alterações pulmonares sequelares de base (figura 1). Realizou-se uma tomografia computorizada do tórax, que mostrou focos parenquimatosos escavados ao longo do feixe broncovascular nos segmentos basilares do lobo inferior direito, áreas de opacidade em vidro despolido no parênquima poupado dos lobos inferiores, densificações nodulares milimétricas irregulares, dispersas pelos segmentos basilares dos lobos inferiores e no segmento lingular inferior, e pequena quantidade de secreção nos elementos brônquicos do pulmão direito (figura 1).

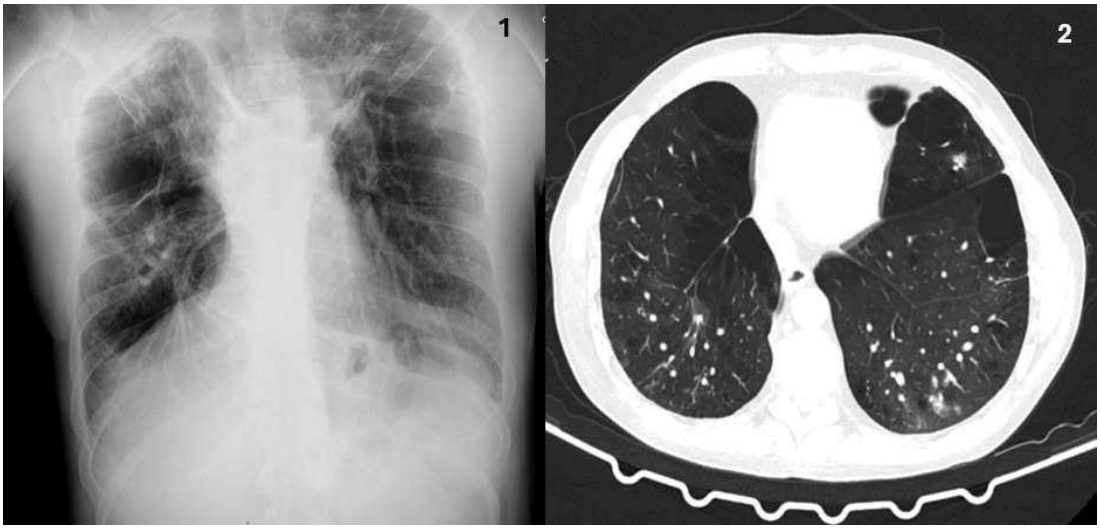


Figura 1. Estudo imagiológico realizado no serviço de urgência. (1) Radiografia do tórax com alterações sequelares prévias. (2) Tomografia computorizada do tórax mostrando densificações nodulares milimétricas, associadas a vidro despolido adjacente, dispersas pelos lobos inferiores, sobretudo posteriormente.

Foi assumido o diagnóstico de pneumonia bacteriana (CURB-65 = 2; PSI = 92 (risco moderado)), sendo internado sob antibioterapia empírica com amoxicilina/ácido clavulânico 1,2 g tid e azitromicina 500 mg id e também corticoterapia sistémica para além dos inaladores habituais.

Sem isolamento de agente nas hemoculturas colhidas na admissão. Foi colhida expetoração para realização de exames bacteriológicos, micológicos e micobacteriológicos, tendo sido todos eles negativos (tabela II). Do restante estudo realizado em internamento (alargado por história de infeções respiratórias de repetição), salienta-se um Ac. anti-VIH 1/2 + Ag p24 negativo, VDRL não reativa, eletroforese de proteínas e doseamento de imunoglobulinas sem alterações, alfa1-antitripsina normal e ANCA negativo (tabela II).

Completou ciclo de antibioterapia (7 dias de amoxicilina/ácido clavulânico e 5 dias de azitromicina) com resolução da febre e regressão dos parâmetros inflamatórios. Contudo, persistiu quadro de tosse intensa e incapacitante, sem outros sintomas associados (nomeadamente disfonia, odinofagia ou dor cervical, pirose ou outros sintomas de refluxo gastroesofágico). Sem alterações aparentes no exame físico a justificar esta sintomatologia.

Foi realizada videobroncofibroscopia (BFC) que revelou placas esbranquiçadas nas vias aéreas superiores, cordas vocais e restante laringe, sugestivas de infeção por *Candida spp.* (figura 2). As amostras de lavado brônquico para exame microbiológico (bacteriológico, micológico e micobacteriológico) não cumpriam os requisitos laboratoriais necessários para análise, tendo sido descartadas. Não foram colhidas novas amostras tendo em conta a invasividade do exame. A citologia mostrou alterações inflamatórias inespecíficas e foi negativa para malignidade, sem referência à identificação de fungos (tabela II).

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Tabela II. Resultados de estudo analítico mais relevante realizado durante o internamento.

Parâmetros analisados	Resultados
Eletroforese proteica	Sem alterações
Imunoglobulinas A, G e M	Sem alterações
Alfa-1 antitripsina	Sem alterações
ANCA	Negativo
Ac. anti-VIH 1/2 + Ag p24 negativo	Negativo
VDRL	Não reativo
Exame citológico do lavado brônquico	Padrão inflamatório inespecífico Negativo para malignidade.
Exame bacteriológico de secreções	Negativo
Exame micológico de secreções	Negativo
Exame micobacteriológico de secreções	Negativo
Exame bacteriológico do lavado brônquico	Amostra não adequada para análise
Exame micológico do lavado brônquico	Amostra não adequada para análise
Exame micobacteriológico do lavado brônquico	Amostra não adequada para análise

Abreviaturas: Ac, anticorpo; Ag, antigénio; ANCA, anticorpos anticitoplasma de neutrófilos; VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory*; VIH, vírus da imunodeficiência humana.

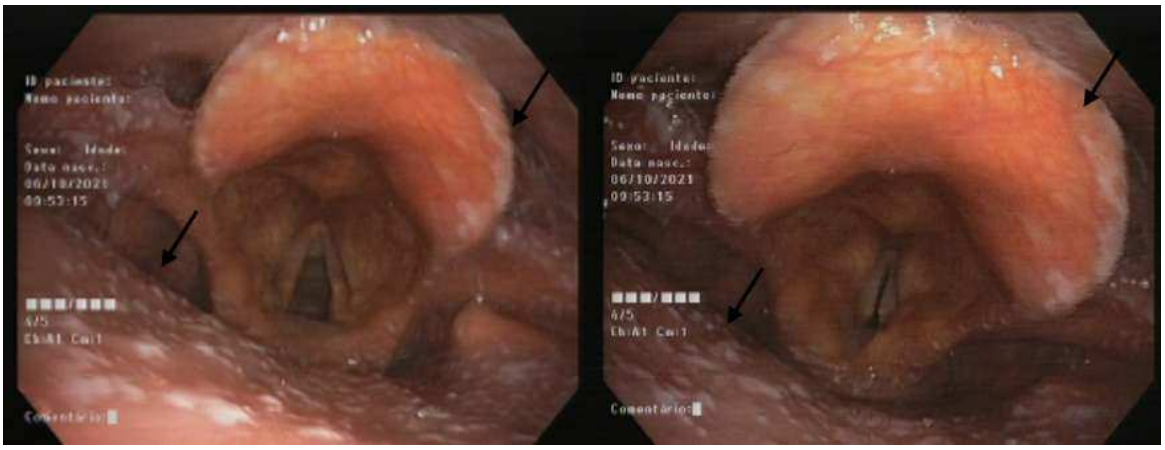


Figura 2. Videobroncofibroscopia realizada durante o internamento evidenciando a presença de placas esbranquiçadas nas vias aéreas superiores e na laringe (→).

Perante a ausência de outros achados a justificar a persistência de tosse, foi assumido o diagnóstico presuntivo de candidíase das vias aéreas superiores e laríngea como causa da tosse e iniciada terapêutica com fluconazol 200 mg id per os (sem dose de carga), que cumpriu durante 6 dias no internamento, com diminuição gradual da tosse. Adicionalmente iniciou plano de reabilitação respiratória em enfermaria, com melhoria da capacidade funcional.

À data da alta, medicado com fluconazol 200 mg id, per os, até completar 14 dias de tratamento.

Decidiu-se pela manutenção da corticoterapia inalada, para estabilização das patologias de base, sendo avaliado posteriormente em consultas de Medicina Interna e de Pneumologia. No entanto, o doente faltou às consultas agendadas, tendo perdido o seguimento hospitalar.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Discussão

As infeções fúngicas da laringe podem ocorrer em concomitância com infeções fúngicas broncopulmonares, mas raramente como infeção isolada ou primária da laringe[6]. A sua importância clínica reside no facto de poderem mimetizar outras entidades frequentes ou potencialmente graves, como doença de refluxo gastroesofágico, doenças granulomatosas, leucoplasia ou carcinoma laríngeo[7]. No caso apresentado, a candidíase laríngea foi considerada a causa mais provável da persistência da tosse, dada a manutenção deste sintoma após resolução do quadro infecioso pulmonar, a ausência de outras etiologias identificadas no estudo realizado e a resposta clínica favorável à terapêutica antifúngica. A tosse constituiu o sintoma dominante e limitante, sem alterações objetivas no exame físico respiratório que justificassem a sua persistência. De salientar que o doente não apresentava queixas sugestivas de refluxo gastroesofágico e por isso não foi realizada endoscopia digestiva alta para a sua exclusão.

A imunossupressão, o uso recente de antibioterapia e a corticoterapia sistémica administrada durante o internamento podem ter contribuído adicionalmente para o aparecimento de candidíase laríngea. Numa análise retrospetiva, os corticoides inalados foram o fator predisponente isolado mais comum[6]. Os fatores referidos promovem o crescimento fúngico por meio da disbiose, da supressão da imunidade local e sistémica e da facilitação da adesão e invasão de *Candida spp.* na laringe[8].

A apresentação clínica da candidíase laríngea é variável e inespecífica, incluindo sintomas como rouquidão, disfagia, disfonia, odinofagia, estridor, dispneia e tosse[5]. Por norma, a tosse isolada não é uma manifestação típica da candidíase laríngea[9], ao contrário do que foi observado neste caso. A diversidade sintomática contribui para o subdiagnóstico desta entidade, particularmente em doentes sem imunossupressão sistémica evidente[5].

O diagnóstico assenta na objetivação de placas esbranquiçadas na laringoscopia ou BFC, sendo o papel da biópsia controverso. A confirmação da infeção fúngica pode ser obtida por histologia ou através de exames culturais obtidos a partir do lavado brônquico[5]. Embora a confirmação microbiológica ou histológica possa reforçar o diagnóstico, a resposta à terapêutica antifúngica constitui, em muitos casos, um critério adicional de suporte diagnóstico[10]. No presente caso, a ausência de confirmação microbiológica e a perda de seguimento constituem limitações, devendo o diagnóstico ser considerado clínico-presuntivo.

O tratamento é conservador, envolvendo o uso de antifúngicos, durante 10 a 30 dias dependendo da gravidade e extensão da infeção[11]. O fluconazol é o fármaco de eleição[12], pois apresenta uma baixa toxicidade e uma boa absorção gastrointestinal quando comparado com outros antifúngicos. A dose habitualmente utilizada é de 100 a 400 mg id[11]. O diagnóstico e tratamento precoces são importantes para prevenção da disseminação da infeção e do envolvimento sistémico[12]. No caso apresentado optou-se pela duração de 14 dias de tratamento considerando a resposta favorável à terapêutica instituída. Na ausência de uma resposta adequada aos antifúngicos, deveria ter sido equacionada a possibilidade de resistência ao antifúngico selecionado, bem como a redução ou interrupção da terapêutica com corticoides inalados (que neste caso foram mantidos por questões clínicas e patologia de base do doente). Em caso de recorrência, após as medidas implementadas, poderia ter sido ponderada terapêutica supressora com antifúngico (p.e. fluconazol 100 mg id ou 100 mg em dias intercalados)[12].

Conclusão

A candidíase laríngea é uma entidade rara, quando ocorre de forma isolada, estando mais frequentemente presente em indivíduos imunodeprimidos. Os fatores de risco mais comumente associados e que predispõem ao seu aparecimento em indivíduos imunocompetentes são o uso prolongado de corticoides inalados, o refluxo gastroesofágico, o tabagismo, o trauma e tratamentos de radioterapia.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

O seu diagnóstico pode ser dificultado pela semelhança clínica com outras patologias frequentes, o que exige um elevado índice de suspeição clínica, particularmente em doentes expostos a fatores de risco.

Este caso clínico sublinha a importância de uma abordagem diagnóstica abrangente, evitando a atribuição exclusiva da sintomatologia às comorbilidades ou ao diagnóstico inicial, e reforça a necessidade de reavaliar a hipótese etiológica sempre que a evolução clínica não seja a expectável.

Contributo dos autores

Marta Sousa: redação do manuscrito e seleção das imagens.
Todos: revisão do manuscrito.

Financiamento / Patrocínios

Sem patrocínios ou financiamentos declarados.

Declaração de ética

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

Conflito de interesses

Os autores não declararam nenhum conflito de interesses.

Referências bibliográficas

1. Bergmann M, Haasenritter J, Beidatsch D, Schwarm S, Hörner K, Bösner S, et al. Prevalence, aetiologies and prognosis of the symptom cough in primary care: a systematic review and meta-analysis. *BMC Fam Pract.* 2021;22(1):151. https://doi.org/10.1186/s12875-021-01501-0
2. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest.* 1998;114(2 Suppl):133S–181S. https://doi.org/10.1378/chest.114.2_supplement.133s
3. Ahmad SR, Iyer VN. The evolving clinical practice of chronic cough. *Mayo Clin Proc.* 2022;97(6):1164–1175. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2022.02.005
4. Palombini BC, Villanova CA, Araújo E, et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest.* 1999;116(2):279–284. https://doi.org/10.1378/chest.116.2.279
5. Ravikumar A, Prasanna Kumar S, Somu L, Sudhir B. Fungal laryngitis in immunocompetent patients. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;66(Suppl 1):375–378. https://doi.org/10.1007/s12070-011-0322-7
6. Nair AB, Chaturvedi J, Venkatasubbareddy MB, Correa M, Rajan N, Sawkar A. A case of isolated laryngeal candidiasis mimicking laryngeal carcinoma in an immunocompetent individual. *Malays J Med Sci.* 2011;18(3):75–78. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3216230/
7. Chandran SK, Lyons KM, Divi V, Geier M, Sataloff RT. Fungal laryngitis. *Ear Nose Throat J.* 2009;88(8):1026–1027. https://doi.org/10.1177/014556130908800803
8. Valand N, Girija UV. *Candida* pathogenicity and interplay with the immune system. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1313:241–272. https://doi.org/10.1007/978-3-030-67452-6_11
9. Sulica L. Laryngeal thrush. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005;114(5):369–375. https://doi.org/10.1177/000348940511400506
10. Valente P, Ferreira J, Pinto I, et al. Management of laryngeal candidiasis: an evidence-based approach for the otolaryngologist. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(5):1267–1272. https://doi.org/10.1007/s00405-020-05865-4
11. Swain SK, Sahu MC, Debata P, Baisakh MR. Primary fungal laryngitis: an overlooked clinical entity. *Apollo Med.* 2019;16:11–15. https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.4103/am.am_85_18
12. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):e1–e50. https://doi.org/10.1093/cid/civ933

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Imagens em Doenças Infeciosas
Imagens em Doenças Infeciosas / Images in Infectious Diseases 2026 – Volume 20 – Número 1

An atypical presentation of Kaposi sarcoma in a person with human immunodeficiency virus

Uma apresentação atípica de Sarcoma de Kaposi numa pessoa com vírus de imunodeficiência humana

José Pinho[1], Margarida Mouro[1], Pedro Silva[1], Gonçalo Cruz[1], Margarida Prata[1], Cristina Valente[1].

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

Autor correspondente: José Pinho **Email: hjosepinho@gmail.com**

DOI:10.65332/rpdi.v20.127 **Recebido: 11 Dez 2025** **Aceite: 23 Jan 2026** **Publicado: 20 Fev 2026**

Case Presentation

Kaposi sarcoma is an angioproliferative neoplasm of the vascular endothelium, triggered by Human herpesvirus 8 (HHV-8) infection[1,2]. Of its four possible variants – endemic, epidemic, classic, and drug-induced – the epidemic form predominates in HIV patients, particularly in cases of advanced immunosuppression. However, HIV patients originating from Sub-Saharan Africa may present the endemic variant, requiring differential diagnosis[3].

We report a case of endemic Kaposi sarcoma in a man living with HIV from Angola, with virological suppression and good immunological status under antiretroviral therapy (ART).

The patient presented to our HIV clinic in May 2024 after a 4-year stay in Angola, reporting right inguinal lymphadenopathy, measuring 6.5 × 4.3 cm, first noted approximately 1 year earlier (figure 1.1). He denied ART interruption and was virologically suppressed at the time. An incisional biopsy was performed, revealing lymph-node involvement by Kaposi Sarcoma. After thorough investigation, additional cutaneous, mucous, and visceral involvement was excluded.

Treatment with pegylated liposomal doxorubicin at a dose of 20 mg/m^2 every three weeks was initiated, and six cycles were completed with a favorable response. However, treatment was stopped after 6 cycles, as the patient went back to Angola, against medical advice.

Eight months later, he returned to Portugal reporting worsening of the lesion. Upon observation, an exophytic 10 × 8 × 6 cm lesion was noted (figure 1.2), with superficial ulceration, invasion of the right femoral muscle, and no clear plane of separation from the adjacent vascular structures (figure 1.3). The patient reported no interruption of ART, and laboratory testing confirmed viral suppression, with a CD4+ T-cell count of 839 cells/mm^3. Following histologic confirmation and exclusion of systemic involvement, the patient restarted treatment with pegylated liposomal doxorubicin 20 mg/m^2 every three weeks. To date, ten sessions have been completed, resulting in favorable clinical response.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Imagem



Figura 1. (1) Right inguinal 6.5 × 4.3 cm, exophytic, infiltrative polypoid mass. Following biopsy with immunohistochemical analysis, a lymphoplasmacytic infiltrate with intense and diffuse nuclear positivity for HHV-8 was identified, indicating Kaposi Sarcoma. (2) A 10 × 8 × 6 cm Kaposi Sarcoma lesion in the right inguinal region, with a violaceous appearance and vaguely sessile, featuring infiltrated borders, deep ulceration, and a fibrinous base. (3) Parasagittal CT scan of the right lower limb, evidencing a 9.1 x 5.9 x 7 cm vascularized inguinal mass with lobulated contours, extensive cutaneous ulceration, and internal necrosis, consistent with Kaposi Sarcoma (delimited by arrows). It lacks a clear plane of separation from the adjacent vascular structures (identified with *).

Author Contributions

José Pinho: conceptualization, investigation, writing – original draft, writing – review and editing.
Margarida Mouro: investigation, writing – review and editing.
Margarida Prata: conceptualization, writing – review and editing.
Pedro Silva, Gonçalo Cruz, Cristina Valente: writing – review and editing.

Funding

No funding was received for this study.

Ethics Statement

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

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Patel R, Lurain K, Yarchoan R, Ramaswami R. Clinical management of Kaposi sarcoma herpesvirus-associated diseases: an update on disease manifestations and treatment strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2023;21(9):929–941. https://doi.org/10.1080/14787210.2023.2247161
2. Fatahzadeh M. Kaposi sarcoma: review and medical management update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113(1):2–16. https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.05.011
3. Cook-Mozaffari P, Newton R, Beral V, Burkitt DP. The geographical distribution of Kaposi's sarcoma and of lymphomas in Africa before the AIDS epidemic. *Br J Cancer*. 1998;78(11):1521–1528. https://doi.org/10.1038/bjc.1998.717

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Imagens em Doenças Infeciosas
Imagens em Doenças Infeciosas / Images in Infectious Diseases 2026 – Volume 20 – Número 1

Condylomata lata: o impacto dos determinantes sociais da saúde na apresentação da sífilis

Condylomata lata: the impact of social determinants of health on syphilis presentation

Maria Alves[1], Rita Jesus[1].

[1] Serviço de Infeciologia, Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, Unidade Local de Saúde Amadora-Sintra, Amadora, Portugal.

Autor correspondente: Maria Alves **Email: maria_isabel_alves@hotmail.com**

DOI:10.65332/rpdi.v20.133 **Recebido: 14 Dez 2025** **Aceite: 12 Fev 2026** **Publicado: 27 Fev 2026**

Descrição do caso

Apresenta-se o caso de uma mulher de 56 anos, em situação de sem-abrigo, com antecedentes de infeção crónica pelo vírus da hepatite B e de consumo excessivo de álcool e tabaco.

Recorreu ao serviço de urgência por quadro com quatro meses de evolução de dermatose pruriginosa e dolorosa, caracterizada por múltiplas lesões ovóides em placa, de aspeto mucoso, algumas com umbilicação central, as maiores com cerca de 4 cm de diâmetro e halo de hiperpigmentação pós-inflamatória. As lesões encontravam-se agrupadas na região genital e nas pregas do panículo adiposo abdominal, estando também presentes na região perioral e nas pregas inframamárias.

Referia último contacto sexual sem preservativo três semanas antes do surgimento das lesões, em contexto de agressão sexual.

Laboratorialmente, destacava-se serologia para o vírus da imunodeficiência humana negativa, um teste de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN) para *Neisseria gonorrhoeae* positivo em exsudado oral, vaginal e perianal, *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) de 1/128, *Treponema pallidum hemagglutination assay* (TPHA) positivo e um TAAN para mpox das lesões negativo.

Perante a extensão, morfologia atípica e distribuição não clássica das lesões, colocaram-se como hipóteses diagnósticas diferenciais mpox, herpes simples disseminado e dermatoses inflamatórias intertriginosas, para além de sífilis secundária.

Dada a duração prolongada das lesões e a incerteza quanto à fase evolutiva exata, foi admitida a possibilidade de sífilis latente de duração indeterminada e foi medicada com três administrações intramusculares semanais de benzilpenicilina benzatínica 2,4 MUI. Foi ainda administrada ceftriaxona 1 g intramuscular dirigida à infeção por *Neisseria gonorrhoeae*[1]. Pelo aspeto clínico exuberante e atípico, foi realizada biópsia, que identificou um infiltrado plasmocitário, acantose e hiperplasia epidérmica, confirmando o diagnóstico de condylomata lata.

A doente abandonou seguimento após duas administrações de penicilina. Numa admissão hospitalar, dois anos depois, foram documentadas a negativação da VDRL e resolução das lesões.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Condylomata lata são lesões exofíticas planas de base larga, de aspeto mucoso, tipicamente em áreas intertriginosas. Estas manifestações de sífilis secundária são altamente infeciosas, podendo persistir durante meses sem tratamento[2].

Este caso é notável pela distribuição extensa e atípica das lesões e pelo seu aspeto mucoso e umbilicado, que pode mimetizar outras dermatoses, como mpox ou a papulose bowenóide. A precariedade habitacional, a dificuldade no acesso aos cuidados de saúde e o abuso do álcool poderão ter contribuído para o atraso no diagnóstico e para a exuberância clínica observada, demonstrando o impacto dos determinantes sociais da saúde na sífilis, principalmente em mulheres[3], grupo no qual a interseção destes fatores assume um impacto desproporcional[4].

No contexto da reemergência epidemiológica da sífilis, este caso reforça a natureza proteiforme da infeção e sublinha a necessidade de manter elevado índice de suspeição clínica, particularmente em mulheres em situação de vulnerabilidade social.

Imagens



Figura 1. (1) Lesões vulvares e nas regiões intertriginosas inguinais e do panículo abdominal. (2) As lesões são umbilicadas e têm aspeto mucoso com halo hiperpigmentado pós-inflamatório sugestivo de cronicidade. (3) Lesão inframamária. (4) Lesão perioral.

Contributo dos autores

Maria Alves: Writing - original draft.
Rita Jesus: Writing - review and editing.

Financiamento / Patrocínios

Sem patrocínios ou financiamentos declarados.

Declaração de ética

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

Foi obtido consentimento informado escrito da doente para publicação de dados clínicos e imagens.

Conflito de interesses

Os autores não declaram nenhum conflito de interesses.

Referências bibliográficas

1. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *MMWR Recomm Rep.* 2021;70(4):1-187. https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7004a1
2. Stamm L V. Syphilis: Re-emergence of an old foe. *Microbial Cell.* 2016;3(9):363-370. https://doi.org/10.15698/mic2016.09.523
3. Aaron KJ, Brill I, Causey-Pruitt Z, Murphy K, Augenbraun M, Kassaye S, et al. Factors associated with syphilis seroprevalence in women with and at-risk for HIV infection in the Women's Interagency HIV Study (1994–2015). *Sex Transm Infect.* 2022;98(1):4-10. https://doi.org/10.1136/sextrans-2020-054674
4. Mackrell L, Antoun JP, Carter M, Larkin N, Burnside J, Hoover M, et al. Intersecting Risk Factors Associated With High Syphilis Seroprevalence Among a Street-Involved Population in Canada. *Open Forum Infect Dis.* 2025;12(8):olaf472. https://doi.org/10.1093/ofid/ofaf472

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Imagens em Doenças Infeciosas
Imagens em Doenças Infeciosas / Images in Infectious Diseases 2026 – Volume 20 – Número 1

Hiperinfestação por *Strongyloides stercoralis*: Uma ameaça subdiagnosticada

Strongyloides stercoralis hyperinfection: an underdiagnosed threat

Ana Catarina Rodrigues[1], Isabel Monge [2].

[1] Serviço de Infeciologia, Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, Unidade Local de Saúde de Amadora/Sintra, Amadora, Portugal
[2] Serviço de Patologia Clínica, Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, Unidade Local de Saúde de Amadora/Sintra, Amadora, Portugal

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

DOI:10.65332/rpdi.v20.143 **Recebido: 20 Jan 2026** **Aceite: 01 Mar 2026** **Publicado: 06 Mar 2026**

Descrição do caso

Apresenta-se um caso de um homem de 65 anos, natural da Guiné-Bissau, sem patologias prévias conhecidas, admitido no hospital para estudo de quadro de perda ponderal (20 kg em 6 meses), disfagia, dor abdominal e diarreia com semanas de evolução.

Analiticamente, apresentava leucocitose (12,8 x 10^9/L), sem eosinofilia, hipoalbuminemia grave (0,8 g/dL), hiponatremia (128 mmol/L), hipocalemia (2,89 mmol/L), PCR 14 mg/dL, HbA1c 6,0% e serologia para o vírus da imunodeficiência humana não reativa. A endoscopia digestiva alta revelou edema friável da mucosa gástrica com conteúdo purulento. Foi realizado um teste de amplificação de ácidos nucleicos para *Mycobacterium tuberculosis* no suco gástrico, que foi negativo. Realizou-se também uma tomografia axial computorizada (TAC) abdominal que mostrou espessamento difuso de todo o cólon, sugestivo de colite.

O doente evoluiu desfavoravelmente com hipoalbuminemia refratária à reposição com albumina humana endovenosa e surgimento de insuficiência respiratória parcial. Neste contexto, foi realizada TAC do tórax que revelou extensas consolidações alveolares bilaterais, com broncograma aéreo.

48 horas após a admissão, o doente evoluiu para paragem cardiorrespiratória e óbito. Durante as manobras de ressuscitação, foram aspiradas secreções brônquicas hemoptoicas abundantes, com posterior identificação de larvas de *Strongyloides stercoralis*, também presentes no suco gástrico. Foi assumida, como causa de óbito, síndrome de hiperinfestação por *Strongyloides stercoralis* com falência multiorgânica.

Sendo o doente natural da Guiné-Bissau, um país com elevada prevalência de infeção pelo vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1), superior a 1,0% na população com idade > 18 anos[1], e não tendo sido identificada outra causa de imunossupressão, procedeu-se à pesquisa de HTLV-1 post-mortem, cujo resultado foi positivo (imunoensaio por eletroquimioluminescência e imunoblot).

A síndrome de hiperinfestação por *Strongyloides stercoralis* é uma condição rara, associada à

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

imunodepressão, com uma elevada mortalidade (>70,0%). A infeção por HTLV-1 é um fator de risco amplamente descrito para síndrome de hiperinfestação e doença disseminada, induzindo redução da resposta imunitária Th2 essencial à erradicação parasitária[2].

Assim, os autores defendem o rastreio de infeção por *Strongyloides stercoralis* a todos os migrantes provenientes de áreas endémicas que contactem com os serviços de saúde e o tratamento de todos os casos identificados.

Imagens



Figura 1. Identificação de larvas de *Strongyloides stercoralis* em amostra de secreções brônquicas hemoptóicas em preparação a fresco (1) e com coloração de Kinyoun (2), confirmando síndrome de hiperinfestação por *Strongyloides stercoralis*.

Contributo dos autores

Ana Catarina Rodrigues: conceptualization, writing – original draft, writing – review and editing.

Isabel Monge: writing – review and editing.

Financiamento / Patrocínios

Sem patrocínios ou financiamentos declarados.

Declaração de ética

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

Foi obtido consentimento informado escrito do doente para publicação de dados clínicos e imagens.

Conflito de interesses

Os autores não declaram nenhum conflito de interesses.

Referências bibliográficas

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Geographical distribution of areas with a high prevalence of HTLV-1 infection. *Stockholm: ECDC*. 2015. https://doi.org/10.2900/047633

2. Ye L, Taylor GP, Rosadas C. Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 and Strongyloides stercoralis coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Front Med*. 2022;9:832430. https://doi.org/10.3389/fmed.2022.832430

3. Yang R, Xu M, Zhang L, Liao Y, Liu Y, Deng X, et al. Human Strongyloides stercoralis infection. *J Microbiol Immunol Infect*. 2025;58(2):164–179. https://doi.org/10.1016/j.jmii.2024.07.010

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Imagens em Doenças Infeciosas
Imagens em Doenças Infeciosas / Images in Infectious Diseases 2026 – Volume 20 – Número 1

Neurorretinite por *Bartonella henselae*

Neuroretinitis due to Bartonella henselae

Magda Gonçalves[1], Tânia Cardoso[2], Mariana Lopes[1], Isabel Ramos[1], Raquel Gonçalves[1], Jorge Simão[3], Cristiana Lopes[2], Teresa Reis[2], Cristina Valente[1].

[1] Serviço de Doenças Infeciosas, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal
[2] Serviço de Patologia Clínica, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal
[3] Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal

Autor correspondente: Magda Gonçalves **Email: magdaalvesgoncalves@hotmail.com**

DOI:10.65332/rpdi.v20.145 **Recebido: 03 Fev 2026** **Aceite: 02 Mar 2026** **Publicado: 13 Mar 2026**

Descrição do caso

Doente do sexo masculino, 33 anos, previamente saudável, recorreu ao serviço de urgência por diminuição progressiva da acuidade visual do olho direito, com 8 dias de evolução, associada a escotomas centrais ipsilaterais de caráter relativo. Negava dor ocular e discromatopsia. Referiu síndrome febril há cerca de um mês, com uma semana de duração e temperatura axilar máxima de 42 °C. Negava cefaleias, odinofagia, adenopatias, alterações cutâneas ou outras queixas sistémicas.

Residia em meio rural, mantendo gatos domésticos no interior da habitação, com história de arranhadura por gato jovem cerca de 2–3 meses antes do início do quadro. Negava viagens recentes.

A avaliação por Oftalmologia revelou edema do disco óptico e exsudados lipídicos dispostos em estrela macular perifoveal (figura 1), achado característico da neurorretinite por *Bartonella henselae*, resultante de inflamação do nervo óptico com disrupção da barreira hemato-retiniana[1,2]. A serologia, realizada por imunofluorescência indireta, confirmou infeção por *Bartonella henselae* (Imunoglobulina M e G > 1/10 000). Foram excluídas outras causas infeciosas e inflamatórias de neurorretinite.

As manifestações oculares da bartonelose são pouco frequentes, mas quando presentes, a neurorretinite é uma das formas mais comuns, geralmente causada por *Bartonella henselae* e afetando sobretudo adultos jovens imunocompetentes. Manifesta-se tipicamente por perda visual unilateral indolor, podendo associar-se a alterações do campo visual e da discriminação cromática, sendo o edema do disco óptico frequentemente o primeiro achado, enquanto a estrela macular pode surgir semanas mais tarde[1,3,4].

Embora a evolução possa ser autolimitada, estudos observacionais sugerem recuperação visual mais rápida e com menor risco de sequelas com antibioterapia dirigida, nomeadamente doxiciclina (100 mg bid) e rifampicina (300 mg bid) durante 4-6 semanas[1,2,4]. No caso descrito, o doente completou 6 semanas deste esquema terapêutico, com melhoria progressiva da acuidade visual.

Este caso sublinha o papel determinante da fundoscopia na suspeita diagnóstica de neurorretinite,

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

bem como a importância do contexto epidemiológico.

Imagens

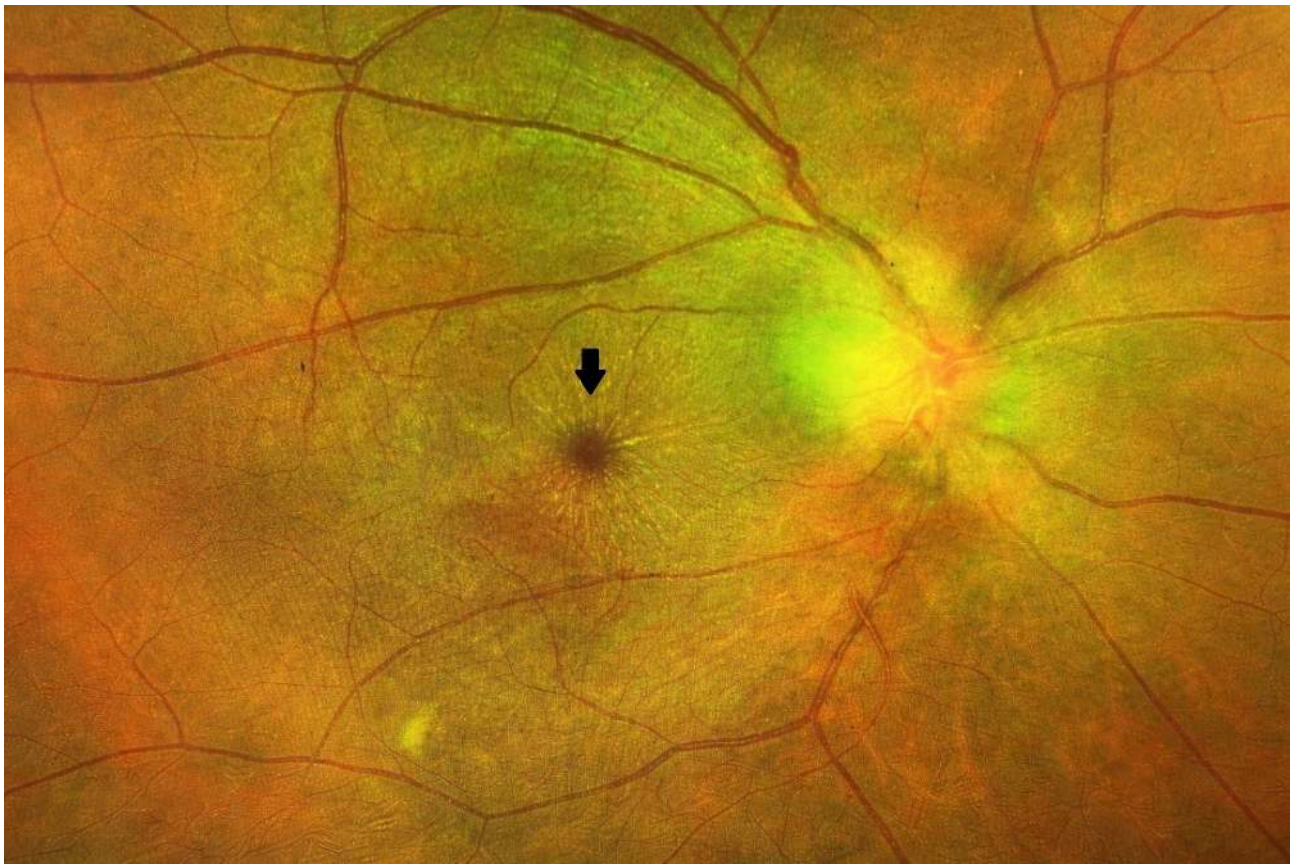


Figura 1. Fundoscopia: edema do disco óptico e exsudados lipídicos dispostos em estrela macular perifoveal (seta).

Contributo dos autores

Magda Gonçalves: conceptualisation, investigation, writing – original draft, writing – review and editing.

Tânia Cardoso: investigation, writing – review and editing.

Mariana Lopes, Isabel Ramos, Jorge Simão, Cristina Lopes e Teresa Reis: writing – review and editing.

Raquel Gonçalves: supervision, conceptualisation, writing – review and editing.

Cristina Valente: supervision, writing – review and editing.

Financiamento / Patrocínios

Sem patrocínios ou financiamentos declarados.

Declaração de ética

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

Foi obtido consentimento informado escrito do doente para publicação de dados clínicos e imagens.

Conflito de interesses

Os autores não declaram nenhum conflito de interesses.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Referências bibliográficas

1. Abdelhakim A, Rasool N. Neuroretinitis: a review. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29(6):514–519. https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000527
2. Cunningham ET, Koehler JE. Ocular bartonellosis. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(3):340–349. https://doi.org/10.1016/s0002-9394(00)00573-0
3. Florin TA, Zaoutis TE, Zaoutis LB. Beyond cat scratch disease: widening spectrum of Bartonella henselae infection. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1413–e1425. https://doi.org/10.1542/peds.2007-1897
4. Bush JC, Robveille C, Maggi RG, Breitschwerdt EB. Neurobartonelloses: emerging from obscurity! *Parasit Vectors*. 2024;17(1):416. https://doi.org/10.1186/s13071-024-06491-3

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0