



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

Actinomicose – três casos clínicos e revisão da literatura

Maria Inês Seabra Matos Cunha

Orientado por:

Prof. Doutora Emília Valadas

Co-Orientado por:

Dra. Inês Leonor Leitão

JULHO'2021

RESUMO

Este Trabalho de Final de Mestrado tem como objetivo principal a revisão dos conceitos-chave e mais recentes atualizações sobre a Actinomicose, assim como discutir os principais desafios diagnósticos e terapêuticos aos quais se associa. Para isso, foi efetuada uma revisão da literatura e foram descritos três casos clínicos que concernem a patologia em causa.

A Actinomicose é uma infeção crónica rara, causada por *Actinomyces* sp., uma bactéria anaeróbia Gram positivo que coloniza normalmente a cavidade oral e os tratos digestivo e genitourinário humanos. Os profissionais de saúde devem estar atentos não só a apresentações clínicas típicas (como a actinomicose cervicofacial com ponto de partida numa infeção dentária, actinomicose pélvica em mulheres com dispositivo intrauterino (DIU) e actinomicose pulmonar em fumadores com higiene dentária precária), mas também devem considerar que a actinomicose pode mimetizar processos malignos em diversas localizações anatómicas e doença inflamatória ou granulomatosa. De qualquer modo são importantes medidas preventivas, por exemplo, a redução do consumo de álcool, uma higiene oral adequada e a substituição regular do DIU.

O exame microbiológico cuidadoso e a histopatologia são os pilares do diagnóstico e requerem especial atenção, uma vez que são necessárias culturas prolongadas, em condições anaeróbias, após envio imediato da amostra ao laboratório e comunicando ao mesmo a suspeita clínica de actinomicose. Métodos imagiológicos, histológicos, citológicos e moleculares facilitam o diagnóstico.

O tratamento clássico da actinomicose requer antibioterapia prolongada, seis a doze meses, com altas doses de penicilina G ou amoxicilina, podendo a duração da terapêutica ser encurtada em doentes que realizaram resseção cirúrgica dos tecidos infetados.

Palavras-chave: actinomicose, fisiopatologia, apresentação clínica, diagnóstico, tratamento.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa pelos conteúdos nele apresentados.

ABSTRACT

This Master's Degree Work has as its main objective the review of key concepts and the most recent updates on Actinomycosis, as well as the discussion of the main diagnostic and therapeutic challenges with which it is associated. For this, a literature review was carried out and three clinical cases of the pathology in question were described.

Actinomycosis is a rare chronic infection caused by *Actinomyces* sp., a Gram-positive anaerobic bacterium that normally colonizes the oral cavity and the human digestive and genitourinary tracts. Healthcare professionals should be aware not only of typical clinical presentations (such as cervicofacial actinomycosis starting with a dental infection, pelvic actinomycosis in women with an intrauterine device (IUD) and pulmonary actinomycosis in smokers with poor dental hygiene), but also consider that actinomycosis can mimic malignant processes in different anatomical locations or inflammatory or granulomatous disease. In any case, preventive measures are important, for example, reducing alcohol consumption, proper oral hygiene and regular replacement of the IUD.

Careful microbiological examination and histopathology are the cornerstones of diagnosis and require special attention, as prolonged cultures are required, under anaerobic conditions, after immediate sending of the sample to the laboratory and communicating the clinical suspicion of actinomycosis. Imaging, histological, cytological and molecular methods facilitate diagnosis.

The classic treatment of actinomycosis requires prolonged antibiotic therapy, six to twelve months, with high doses of penicillin G or amoxicillin. The therapy duration may be shortened in patients who underwent surgical resection of infected tissues.

Keywords: actinomycosis, pathophysiology, clinical presentation, diagnostic, treatment.

The Final Work is the sole responsibility of its author, and the Faculty of Medicine of the University of Lisbon is not responsible for the content in it.

AGRADECIMENTOS

Após a realização deste Trabalho Final de Mestrado, que espero que cumpra os seus principais objetivos de revisão de conceitos-chave e das atualizações sobre a patologia em causa, assim como de discussão dos principais desafios diagnósticos e terapêuticos aos quais se associa, gostaria de agradecer, não só a quem contribuiu para a sua realização, como a todos os que acompanharam ao longo deste percurso.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à Orientadora e à Co-Orientadora deste projeto, nas pessoas da Professora Doutora Emília Valadas e da Dra. Inês Leonor Leitão, respetivamente, por toda a disponibilidade e apoio demonstrado durante estes meses.

Gostaria de agradecer também ao Dr. Tiago Marques e à Dra. Carla Santos, especialistas em infeciologia e médicos assistentes dos doentes incluídos nos casos clínicos que descrevi, por terem permitido e facilitado o meu acesso aos registos clínicos, que são uma parte fundamental deste Trabalho Final de Mestrado.

Por último, mas não menos importante, gostaria de agradecer àqueles que me acompanharam, não só no desenvolvimento deste trabalho, mas também durante todo o percurso neste curso de Medicina, nomeadamente, à minha família, a um grupo de oito pessoas muito especiais que foram o meu suporte durante estes seis anos e a todos aqueles que se cruzaram no meu caminho, tornando-o mais rico e feliz.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DIU – Dispositivo Intrauterino

SNC – Sistema Nervoso Central

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

TC – Tomografia Computorizada

RM – Ressonância Magnética

PCR – Proteína C-reativa

CA-125 – *Cancer Antigen 125*

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO E TAXONOMIA	1
2. EPIDEMIOLOGIA	2
3. ETIOLOGIA.....	3
4. FISIOPATOLOGIA	6
5. SINAIS E SINTOMAS	8
5.1 Actinomicose Cervicofacial	8
5.2 Actinomicose Torácica	9
5.3 Actinomicose Gastrointestinal	10
5.4 Actinomicose Geniturinária.....	10
5.5 Actinomicose do Sistema Nervoso Central	11
6. DIAGNÓSTICO	11
6.1 Actinomicose Cervicofacial	14
6.2 Actinomicose Pulmonar	14
6.3 Actinomicose Gastrointestinal	15
6.4 Actinomicose Geniturinária.....	15
6.5 Actinomicose do Sistema Nervoso Central	16
7. TRATAMENTO	16
7.1 Actinomicose Cervicofacial	17
7.2 Actinomicose Óssea e Articular Extra-facial.....	18
7.3 Actinomicose Pulmonar	19
7.4 Actinomicose Gastrointestinal	19
7.5 Actinomicose Geniturinária.....	19
7.6 Actinomicose do Sistema Nervoso Central	20
8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	20

9. COMPLICAÇÕES	20
10. CASOS CLÍNICOS	21
10.1 Caso Clínico 1 - Actinomicose Óssea	21
10.2 Caso Clínico 2 - Actinomicose Pulmonar	22
10.3 Caso Clínico 3 - Actinomicose Pélvica.....	25
11. DISCUSSÃO	27
12. CONCLUSÃO	28
13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

ÍNDICE DE TABELAS E FIGURAS

TABELA 1 - Principais Locais de Infecção.....	6
FIGURA 1 – Comparação entre as TC realizadas pelo doente descrito no Caso Clínico 1 em abril de 2009 (à esquerda) e em maio de 2010 (à direita): evolução da lesão osteolítica da hemimandíbula esquerda	22
FIGURA 2 – Fotografia original das lesões de Sarcoma de Kaposi do doente descrito no Caso Clínico 2	24
FIGURA 3 – Radiografia de Tórax pósterio-anterior e de perfil realizada pelo doente descrito no Caso Clínico 2: derrame pleural no hemitórax direito	24
FIGURA 4 – RM pélvica realizada pelo doente descrito no Caso Clínico 3: massas sólidas com ponto de partida anexial bilateral.....	26

1. INTRODUÇÃO E TAXONOMIA

A Actinomicose é uma infeção rara, indolente e lentamente progressiva que em geral se associa a sintomas inespecíficos e cujo diagnóstico configura um desafio para os profissionais de saúde, nomeadamente pelo facto de a apresentação poder mimetizar outras patologias, como neoplasias sólidas, tuberculose ativa, nocardiose, infeções fúngicas, enfartes pulmonares ou outras doenças granulomatosas (Gajdács et al., 2019). No entanto, esta patologia pode ter uma apresentação fulminante, nomeadamente em indivíduos imunocomprometidos (Gajdács et al., 2019).

É uma infeção crónica, causada por bactérias Gram positivo, filamentosas, anaeróbias ou microaerofílicas, do género *Actinomyces* sp. em mais de 98% dos casos (Boyanova et al., 2015; Sharma et al., 2021). Apesar deste ser o agente etiológico primário de actinomicose, há geralmente inúmeras bactérias envolvidas nestas lesões (Gajdács et al., 2019). São frequentemente isoladas em conjugação com outras bactérias comensais, como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Eikenella corrodens*, *Capnocytophaga* sp., fusobactérias, *Bacteroides* sp., *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp. ou *Enterobacteriales*, dependendo do local de infeção (Valour et al., 2014). De acordo com alguns estudos, estes “*companion microbes*” contribuem para a fisiopatologia da doença através da inibição das defesas do hospedeiro e da redução das pressões de oxigénio (Valour et al., 2014). Podem ainda produzir toxinas que facilitam a inoculação de *Actinomyces* sp. (Sharma et al., 2021).

Tal como outros anaeróbios Gram positivo não formadores de esporos, as espécies do género *Actinomyces* sp. são importantes constituintes da flora comensal habitual de animais e humanos, sendo frequentemente encontrados na orofaringe humana, nomeadamente, e em quantidades abundantes, nos sulcos gengivais, bolsas periodontais, criptas amigdalinas, bem como nas cáries dentárias e placa bacteriana (Boyanova et al., 2015; Gajdács et al., 2019). Para além disso, algumas espécies de *Actinomyces* sp. colonizam o trato respiratório superior, o trato gastrointestinal e o trato genital feminino (Gajdács et al., 2019). Assim, a actinomicose é considerada maioritariamente uma infeção endógena, precipitada por uma lesão na mucosa, associada à desregulação das defesas do hospedeiro (Valour et al., 2014). Até à data

foram descritas múltiplas apresentações clínicas de actinomicose, uma vez que diversos locais anatómicos podem ser afetados (Valour et al., 2014).

Taxonomicamente, as espécies de *Actinomyces* sp. pertencem a um grupo de bacilos anaeróbios Gram positivo não formadores de esporos da ordem *Actinomycetales* (que inclui outros géneros clinicamente importantes como *Actinobaculum* sp., *Actinomadura* sp., *Corynebacterium* sp., *Cutibacterium* sp., *Frankia* sp., *Gardnerella* sp., *Mobiluncus* sp., *Nocardia* sp. e *Varibaculum* sp.), do filo *Actinobacteria* (Gajdács et al., 2019).

Foram identificadas mais de 30 espécies de *Actinomyces* sp., sendo que *Actinomyces israelii* é a espécie mais prevalente e mais frequentemente isolada em infeções em humanos, encontrada na maioria das formas clínicas de actinomicose (Boyanova et al., 2015; Valour et al., 2014). Cerca de 70% das infeções são causadas por *A. israelii* ou *Actinomyces gerencseriae* (Boyanova et al., 2015; Sharma et al., 2021). *Actinomyces viscosus* e *Actinomyces meyeri* foram também reportadas em casos de actinomicose, apesar de serem menos comuns (Valour et al., 2014).

A disseminação hematogénica é extremamente rara e tem vindo a ser associada, maioritariamente, a infeções por *A. meyeri*, *A. israelii*, e *A. odontolyticus* (Valour et al., 2014). Apesar disso, certas espécies de *Actinomyces* sp. são frequentemente isoladas no sangue de doentes submetidos a extrações dentárias (Gajdács et al., 2019). Este tipo de bacteriemia é transitório e, em indivíduos imunocompetentes, naturalmente eliminada da corrente sanguínea (Gajdács et al., 2019).

2. EPIDEMIOLOGIA

As infeções por *Actinomyces* sp. são, em geral, consideradas raras, com uma incidência anual calculada nos anos 1970 de cerca de 1/300.000 pessoas (Boyanova et al., 2015; Gajdács et al., 2019). Ainda assim, acredita-se que a incidência de infeções por estes bacilos anaeróbios Gram positivo poderá encontrar-se subestimada, uma vez que muitos laboratórios continuam a ter dificuldades no seu diagnóstico (Gajdács et al., 2019). Estes microrganismos são indolentes e fastidiosos nutricionalmente,

necessitando de meios específicos e/ou tempos de incubação mais prolongados, o que desencoraja a obtenção da sua identificação precisa (Gajdács et al., 2019).

A incidência da doença é superior em indivíduos do gênero masculino com um rácio de 3:1, exceto na forma pélvica da doença, e entre os 20 e os 60 anos, com um pico de incidência entre os 40 e 50 anos de idade (Boyanova et al., 2015; Sharma et al., 2021). Quanto às causas desta incidência aumentada no gênero masculino, foram reportadas apenas evidências circunstanciais principalmente associadas a fatores ambientais, não tendo sido documentadas correlações com fatores fisiológicos, bioquímicos ou hormonais (Gajdács et al., 2019). O uso de DIU tem aumentado a incidência em mulheres (Sharma et al., 2021). Fatores raciais, sazonais, geográficos ou ocupacionais não parecem correlacionar-se com a incidência da doença, ainda que até aos anos 70 se verificasse um aumento da prevalência em países em desenvolvimento e áreas rurais, nomeadamente devido a condições sanitárias deficitárias e baixo nível socioeconómico, que condiciona menor literacia em saúde e acesso mais difícil aos cuidados de saúde (Boyanova et al., 2015; Gajdács et al., 2019). Estima-se que a mortalidade se situe entre os 0 e os 28% (Boyanova et al., 2015).

3. ETIOLOGIA

Anatomicamente, as infeções por *Actinomyces* sp. podem ser divididas em cervicofaciais (incluindo o sistema nervoso central (SNC)), abdominais, torácicas (incluindo as pulmonares), pélvicas e cutâneas, sendo as infeções cervicofaciais as mais prevalentes na prática clínica, correspondendo a 60% dos casos (Gajdács et al., 2019; Sharma et al., 2021). Espécies de *Actinomyces* sp. foram também descritas em algumas apresentações clínicas incomuns, como abscessos mamários, axilares, perianais e perineais, infeções de próteses da anca e joelho e pericardite (Gajdács et al., 2019).

A actinomicose cervical tem, maioritariamente, causa odontogénica, nomeadamente a partir de um dano na mucosa, causado por higiene oral desadequada (cáries dentárias, gengivite, infeção de dentes em erupção) ou trauma (extração dentária, lesão da mucosa local causada por neoplasia, radiação ou cirurgia cervicofacial) (Gajdács et al.,

2019; Sharma et al., 2021; Valour et al., 2014). Apesar disso, outras localizações para a infecção primária têm vindo a ser descritas, nomeadamente língua, seios perinasais, ouvido médio, laringe, canais lacrimais e glândula tiroidea (Valour et al., 2014).

O envolvimento do SNC ocorre em menos de 5% dos casos (Roth & Ram, n.d.). Neste caso, *Actinomyces* sp. está principalmente envolvido em abscessos cerebrais, apesar de também terem sido descritos casos de meningite, meningoencefalite, abscesso epidural e empiema subdural (Roth & Ram, n.d.; Valour et al., 2014). O envolvimento do SNC pode ocorrer por disseminação hematogénica a partir do pulmão, por contiguidade a partir de infecção cervicofacial ou como consequência de um trauma penetrante ou cirurgia cervicofacial (Gajdács et al., 2019; Valour et al., 2014).

Já a actinomicose torácica está primariamente associada a aspiração de saliva ou de conteúdo gástrico contendo *Actinomyces* sp. ou a extensão direta de uma infecção cervicofacial (Gajdács et al., 2019; Sharma et al., 2021; Valour et al., 2014). Constitui fator de risco para a actinomicose pulmonar qualquer doença pulmonar crónica que conduza a destruição tecidual e da barreira mucosa, como, por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crónica, bronquiectasias, tuberculose ou silicose (Sharma et al., 2021). Por outro lado, a actinomicose pulmonar pode ser associada a disseminação extrapulmonar para a pleura, mediastino e parede torácica com fistulização e supuração crónicas (Valour et al., 2014).

A infecção abdominal resulta geralmente de disseminação a partir de perfurações intestinais ou por aumento da permeabilidade intestinal, em contexto de infecção de víscera oca, como apendicite ou diverticulite (Gajdács et al., 2019; Valour et al., 2014). A infecção localizada ao esófago é incomum e está, geralmente, relacionada com imunossupressão por doença maligna, infecção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou transplante de órgão sólido (Abdalla et al., 2005; Valour et al., 2014).

A actinomicose pélvica, causada mais frequentemente por *A. israelii*, está relacionada com a implantação prolongada de DIU, a qual tem, também, um efeito traumático erosivo no epitélio, que pode facilitar a disseminação da actinomicose (Gajdács et al., 2019; Valour et al., 2014). Existem, também, relatos de actinomicose pélvica enquanto

complicação rara de técnicas de reprodução medicamente assistida (Asemota et al., 2013).

Actinomicose da pele e tecidos moles é rara, mas pode ocorrer secundariamente a lesões cutâneas (Sharma et al., 2021).

Actinomyces sp. pode também estar envolvido em infeções ósseas e articulares extrafaciais, apesar da actinomicose cervical ser o tipo de actinomicose que mais frequentemente inclui o atingimento ósseo (Valour et al., 2014). Várias formas clínicas de actinomicose óssea e articular extrafacial foram já descritas, apesar dos poucos casos clínicos descritos na literatura, nomeadamente, disseminação hematogénica de doença localizada, disseminação por contiguidade de actinomicose pulmonar para a coluna vertebral e infeções polimicrobianas seguidas de exposição óssea, nomeadamente em doentes com paraplegia e osteomielite da tuberosidade isquiática (Bennett et al., 2020; Valour et al., 2014). Alguns relatos na literatura, expõem, por exemplo, um caso de infeção hematogénica de uma prótese total da anca diagnosticado nove meses após um procedimento dentário não invasivo e um caso de infeção crónica por *Actinomyces* sp. de uma prótese do joelho num indivíduo utilizador de drogas por via endovenosa (Brown & Drinkwater, 2012; Zaman et al., 2002). Doentes com este tipo de infeções têm sintomas semelhantes a outras infeções ósseas e articulares crónicas (Valour et al., 2014).

Outros fatores de risco gerais para o desenvolvimento da doença são a infeção por VIH, neoplasias hematológicas ou tumores sólidos, transplantação de órgão sólido, nomeadamente renal e pulmonar, administração de anticorpos monoclonais, como os inibidores do fator de necrose tumoral alfa, infliximab e etanercept, quimioterapia ou corticoterapia em dose elevada, consumo de anti-inflamatórios não esteróides, desnutrição, diabetes, alcoolismo, tabagismo, inalação de partículas, baixo estatuto socioeconómico, epilepsia, doença de Crohn ou doenças hereditárias (como telangiectasia hemorrágica hereditária e doenças granulomatosas crónicas) (Gajdács et al., 2019; Valour et al., 2014). Apesar dos fatores de risco descritos, é, na generalidade, aceite que o risco de actinomicose é semelhante em doentes imunocomprometidos e imunocompetentes (Boyanova et al., 2015). O proposto risco mais elevado de

actinomicose em doentes imunocomprometidos requer avaliação adicional através de novos estudos (Boyanova et al., 2015).

Tabela 1 - Principais Locais de Infecção

Cervicofacial (incluindo SNC)	40-60%
<u>Zonas Afetadas:</u>	
• Maxilares superior e inferior	50%
• Região geniana	10-15%
• Região mentoniana	10-15%
• Ramo e ângulo mandibulares	5-10%
• SNC (abcesso cerebral, meningite, meningoencefalite, abcesso epidural, empiema subdural)	5-10%
• Língua, seios perinasais, ouvido médio, laringe, canais lacrimais, tiróide	0-5%
Abdominal	20-30%
Torácica	20-25%
Pélvica	3-5%
Cutânea	3-5%

Fonte: Gajdács, M., Urbán, E., & Terhes, G. (2019). Microbiological and clinical aspects of cervicofacial *Actinomyces* infections: An overview. *Dentistry Journal*, 7(3), 1–16. <https://doi.org/10.3390/dj7030085>

4. FISIOPATOLOGIA

As espécies de *Actinomyces* sp. têm um baixo grau de virulência, contudo podem causar infecções graves quando existe dano tecidual, com subsequente quebra da barreira mucosa, reação de corpo estranho, tecidos desvitalizados ou fatores de virulência de outras bactérias (Boyanova et al., 2015; Sharma et al., 2021). Um dos fatores de virulência identificados em algumas espécies são as fímbrias, cuja capacidade de se ligar

ao colagénio pode contribuir para o desenvolvimento de osteomielite (Boyanova et al., 2015). A capacidade de formar biofilme poroso em superfícies de cobre foi descrita para a espécie *A. israelii*, não sendo a mesma inibida pela toxicidade do cobre (Boyanova et al., 2015; Carrillo et al., 2010). Para além disso, *A. naeslundii* e *A. viscosus* têm sido descritos como fortes produtores de biofilme (Boyanova et al., 2015). A produção de biofilme está geralmente ligada a progressão da infeção aguda para doença crónica e coloca entraves à antibioterapia contra as próprias infeções (Boyanova et al., 2015).

Quando quebrada a barreira mucosa, o hospedeiro reage, iniciando uma intensa resposta inflamatória (Sharma et al., 2021). Uma fase inflamatória aguda da doença, que se manifesta como uma dolorosa reação celulítica, é ocasionalmente observada na doença cervicofacial ou na infeção de tecidos moles noutra localização (Bennett et al., 2020).

Após a invasão tecidual, o microrganismo desenvolve uma infeção granulomatosa crónica caracterizada pela formação de pequenos nódulos designados grânulos de enxofre, devido à sua coloração amarelada (Valour et al., 2014). Estas formações, com cerca de 0,1 a 1 milímetros de diâmetro, são estabilizadas por um complexo proteína-polissacárido que fornece à bactéria um mecanismo de resistência às defesas do hospedeiro, inibindo a fagocitose (Valour et al., 2014).

Com a evolução ocorre supuração com flutuação central (Bennett et al., 2020). A fibrose extensa, característica da doença, pode ser mínima, nomeadamente nas lesões pulmonares ou do SNC (Bennett et al., 2020). Com o tempo, pode desenvolver-se um processo de fistulização desde o abscesso até à pele, órgãos adjacentes ou osso, dependendo da localização da lesão, trajetos estes que podem fechar espontaneamente e voltar a formar-se (Bennett et al., 2020). A pele sobrejacente pode adquirir uma tonalidade avermelhada ou azulada (Bennett et al., 2020; Sharma et al., 2021).

A disseminação linfática associada a linfadenopatias é rara, assim como a disseminação hematogénica, no entanto esta pode ocorrer ocasionalmente e associar-se a uma forma fulminante da infeção, que se tornou rara devido à antibioterapia (Bennett et al., 2020).

A doença “clássica” é caracterizada por uma ou várias lesões fibróticas que sofrem um crescimento contíguo indolente que não respeita planos tecidulares (Bennett et al., 2020; Sharma et al., 2021).

Contudo, os fatores responsáveis por esta via patogénica permanecem pouco claros, sendo a fase crónica aquela que é vista mais frequentemente (Bennett et al., 2020; Sharma et al., 2021).

5. SINAIS E SINTOMAS

5.1 Actinomicose Cervicofacial

É a forma mais comum e envolve normalmente os tecidos circundantes do maxilar superior e mandíbula, sendo a apresentação mais frequente uma massa indolor, progressiva, de consistência dura, com ou sem coloração avermelhada/azulada da pele sobrejacente, que, eventualmente, evolui para múltiplos abscessos com fistulização e drenagem purulenta com grânulos de enxofre (daí ser chamada frequentemente de “*lumpy jaw syndrome*” ou síndrome do maxilar nodular) (Sharma et al., 2021; Valour et al., 2014). Dificuldade na mastigação e *trismus* podem ocorrer em estádios crónicos da infeção devido ao envolvimento dos músculos da mastigação, não estando geralmente associadas linfadenopatias (Boyanova et al., 2015; Sharma et al., 2021; Valour et al., 2014). Existe envolvimento do osso em, aproximadamente, 10% dos casos (Valour et al., 2014).

Actinomyces sp. pode também ser responsável por osteomielite maxilar em doentes com sinusite maxilar odontogénica (Saibene et al., 2013). Para além disso, este agente tem sido implicado na patogénese da osteonecrose maxilar associada aos bifosfonatos (Gallay et al., 2013). A ocorrência desta patologia está associada à duração da terapêutica com bifosfonatos, corticoterapia concomitante e lesão mucosa, sendo que esta última facilita a colonização e invasão da mucosa por *Actinomyces* sp. detetadas em biofilme nos ossos de doentes com osteonecrose da mandíbula associada a bifosfonatos (Gallay et al., 2013).

5.2 Actinomicose Torácica

A actinomicose do trato respiratório inclui actinomicose pulmonar, brônquica e laríngea, sendo a actinomicose pulmonar o terceiro tipo mais comum de actinomicose no adulto, embora mais raro em crianças (Valour et al., 2014). A infeção possui tropismo para os lobos inferiores e periferia, refletindo provavelmente o papel da aspiração na fisiopatologia da doença (Kim et al., 2013).

Os estádios iniciais da actinomicose pulmonar são caracterizados por consolidações focais circundadas por nódulos, sendo esta fase, normalmente, assintomática ou associada a sintomas inespecíficos, como febre baixa e perda ponderal (Sharma et al., 2021; Valour et al., 2014). Este envolvimento pulmonar pode levar ao desenvolvimento secundário de uma massa, com ou sem cavitação, e invasão dos tecidos adjacentes, frequentemente confundido com uma neoplasia (Valour et al., 2014). Nesta fase, a actinomicose pulmonar é caracterizada por uma lesão fibrótica com crescimento contíguo lento que não respeita as barreiras anatómicas (Valour et al., 2014). Gradualmente, a massa pulmonar torna-se mole, com um centro purulento e pode ser seguida de cavitação, a qual cursa com drenagem brônquica purulenta, mimetizando tuberculose, ou drenagem espontânea através da parede torácica com formação de fístulas (Valour et al., 2014). A apresentação clínica com cavitação pulmonar associada a fistulização na parede torácica deve levar o profissional de saúde a suspeitar de actinomicose (Valour et al., 2014). Com a evolução da doença, pode haver disseminação para a pleura, pericárdio e parede torácica (Boyanova et al., 2015).

A infeção pode ser aguda ou subaguda, no entanto, uma vez que o diagnóstico é desafiante, muitos dos casos são diagnosticados na fase crónica (Sharma et al., 2021). Nesta fase, os indivíduos afetados apresentam sintomas constitucionais como febre moderada, perda ponderal e sintomas semelhantes aos de outras infeções pulmonares, como tosse produtiva, hemoptises, dispneia e dor torácica (Valour et al., 2014). O aparecimento de hemoptises parece ser mais frequente em indivíduos com comorbilidades (Kim et al., 2013). Se a doença for extensa e o hospedeiro imunocomprometido, pode cursar com hipoxemia grave e Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (Sharma et al., 2021). Contudo, a administração precoce de

antibióticos reduz a incidência de complicações ou quadros mais graves (Kim et al., 2013).

A actinomicose brônquica é rara, podendo ocorrer após uma ruptura da barreira mucosa, nomeadamente em indivíduos com stents endobrônquicos (frequentes em doentes transplantados) ou história de aspiração brônquica de corpo estranho (como, por exemplo, uma espinha de peixe) (Valour et al., 2014).

No que diz respeito à actinomicose laríngea, diferentes formas têm sido descritas, nomeadamente actinomicose das cordas vocais, que pode mimetizar carcinoma ou papiloma primários, apresentando-se mais frequentemente como uma lesão ulcerativa (Valour et al., 2014).

5.3 Actinomicose Gastrointestinal

A infeção pode envolver o esófago, apêndice, cego e cólon e a apresentação depende do local da infeção, sendo que, na doença esofágica, a disfagia é o sintoma mais comum e, noutros locais, a doença apresenta-se com sintomas inespecíficos como febre baixa, perda ponderal, astenia, náuseas, vômitos, alterações do trânsito gastrointestinal e dor abdominal, com ou sem massa palpável (Sharma et al., 2021). Esta apresentação variável pode mimetizar patologias como apendicite aguda, diverticulite, neoplasia maligna e obstrução intestinal (Lisa-Gracia et al., 2017).

Apresenta-se, em cerca de 65% dos casos, como um tumor com crescimento indolente na região ileocecal (menos frequentemente localizado no estômago, fígado, reto ou vários órgãos) (Boyanova et al., 2015). Mais raramente, o fígado e o trato biliar também podem estar envolvidos, nestes casos com sintomas como dor no quadrante abdominal superior direito e icterícia (Sharma et al., 2021).

5.4 Actinomicose Geniturinária

Os sintomas mimetizam tumores ginecológicos, tanto benignos como malignos, podendo a apresentação incluir dor abdominal nos quadrantes inferiores, obstipação e corrimento vaginal (Sharma et al., 2021; Valour et al., 2014). A febre é rara, a menos que a doença se dissemine para o peritoneu (Sharma et al., 2021; Valour et al., 2014). Todos

os níveis do trato geniturinário podem ser atingidos, apresentando-se como pielonefrite ou abcesso renal/perirrenal, no caso de envolvimento do rim, obstrução ureteral ou fistulização vesical, cutânea ou uterina, no caso de extensão da doença pélvica (Jameson et al., 2018).

5.5 Actinomicose do Sistema Nervoso Central

Em doentes sem afeção meníngea, os sinais e sintomas são semelhantes a outras lesões ocupantes de espaço e são indistinguíveis de outras infeções, exceto pelo longo intervalo de tempo até ao diagnóstico (Smego, 1987).

Assim, os doentes experienciam sintomas como cefaleia, fraqueza muscular focal, perda de sensibilidade e convulsões (Bennett et al., 2020; Valour et al., 2014). A febre está presente de forma variável (Bennett et al., 2020).

6. DIAGNÓSTICO

A apresentação clínica é variável, dependendo do local de infeção, assim, colher uma boa história clínica, que inclua fatores de risco, é essencial (Sharma et al., 2021). Existem três apresentações clínicas que, uma vez presentes, devem fazer suspeitar desta patologia específica: (1) combinação de cronicidade com progressão através das barreiras anatómicas e outras características de massa que mimetizam frequentemente malignidade; (2) desenvolvimento de uma fístula que pode resolver espontaneamente e recorrer; (3) infeção refratária após um curto período de antibioterapia, uma vez que a actinomicose requer antibioterapia prolongada (Jameson et al., 2018).

O diagnóstico de actinomicose deve ser feito adequadamente e de forma rápida, uma vez que a mortalidade associada pode atingir os 28% (Gajdács et al., 2019). O início célere da terapêutica toma ainda maior importância nos casos de actinomicose cervicofacial, de modo a controlar a infeção e evitar a disseminação para órgãos distantes, como cérebro, pulmões e trato gastrointestinal, resultando em infeção concomitante nessas localizações (Gajdács et al., 2019).

O *gold standard* para o diagnóstico é a biópsia dirigida com colheita de tecido ou material purulento e posterior cultura em anaerobiose (Sharma et al., 2021). No entanto, a coloração Gram dos tecidos infetados ou do material purulento é mais útil por ser mais célere e sensível que a cultura, a qual é negativa em cerca de 50% dos casos no contexto de antibioterapia prévia, infeção polimicrobiana, falha técnica no transporte e processamento laboratorial ou tempo limitado de incubação (Sharma et al., 2021). A maioria das espécies de *Actinomyces* sp. são anaeróbios facultativos, no entanto, algumas espécies, como *A. meyeri*, são estritamente anaeróbias, pelo que as culturas devem ser incubadas numa atmosfera anaeróbia a uma média de 37°C e cultivadas em agar de chocolate (Valour et al., 2014). Importa acrescentar que o recurso a meios semi-seletivos pode aumentar as taxas de isolamento, através da inibição do crescimento de outros organismos concomitantes (Valour et al., 2014). É necessária uma duração de incubação de pelo menos 10 dias para se poder considerar uma cultura negativa (Valour et al., 2014).

Para obter melhores resultados, o clínico deve comunicar a sua suspeita diagnóstica ao patologista, de modo a que sejam feitas culturas anaeróbias por períodos prolongados, proporcionando um ambiente ótimo para identificação deste microrganismo (Sharma et al., 2021).

A identificação bacteriológica de *Actinomyces* sp. de um local normalmente estéril confirma o diagnóstico de actinomicose (Valour et al., 2014). Para além disso, a identificação de *Actinomyces* sp. na mucosa, onde estas bactérias se alojam habitualmente, tem pouco significado na ausência de grânulos de enxofre ou de um achado típico da doença, enaltecendo a importância da combinação entre a investigação microbiológica e a análise histológica (Valour et al., 2014).

A coloração de Gram demonstra bacilos filamentosos gram-positivos com grânulos de enxofre, característicos da infeção, aspeto que permite estabelecer um diagnóstico primário em amostras apropriadas de biópsia tecidular ou aspirado purulento (Sharma et al., 2021).

Os métodos histopatológicos tomam especial importância, uma vez que, num estudo realizado, estas bactérias foram encontradas em 32% das amostras arquivadas coradas

com hematoxilina-eosina e ácido periódico de Shiff de indivíduos com suspeita clínica de actinomicose e cujas culturas foram negativas (Lo Muzio et al., 2014). Granulomas actinomicóticos podem ser observados contendo grânulos de enxofre e tecido granulomatoso constituído por fibroblastos, plasmócitos, células gigantes e polimorfonucleares (Boyanova et al., 2015).

Deve-se ter, no entanto, em conta que os grânulos de enxofre não são específicos de actinomicose e podem, também, ser observados em infeções por *Nocardia brasiliensis* e *Streptomyces madurae* (Boyanova et al., 2015). Para além disso, a sua presença é inconsistente e é encontrada apenas em cerca de metade dos casos de actinomicose abdominal (Boyanova et al., 2015).

Os métodos convencionais são muitas vezes insuficientes para diagnosticar actinomicose, podendo ser úteis métodos moleculares como, por exemplo, a sequenciação genética do ácido ribonucleico (RNA) ribossómico 16S (nomeadamente para diferenciar a actinomicose da nocardiose) (Boyanova et al., 2015).

A imunofluorescência tem pouca sensibilidade, mas alta especificidade, podendo ser usada para confirmar o diagnóstico, já que os testes serológicos não são úteis neste contexto (Sharma et al., 2021).

Relativamente aos exames imagiológicos, estes podem revelar algumas características específicas de actinomicose, como a presença de uma massa infiltrativa com necrose supurativa no interior, e pode facilitar o diagnóstico diferencial entre actinomicose e neoplasia maligna (Boyanova et al., 2015).

Relativamente ao estudo complementar, o hemograma mostra habitualmente leucocitose com neutrofilia e associa-se a aumento de parâmetros inflamatórios, como a PCR (proteína C-reativa) e a velocidade de sedimentação; os resultados dos exames imagiológicos dependem do local de infeção e podem ser semelhantes aos de outras infeções crónicas (Boyanova et al., 2015; Sharma et al., 2021).

6.1 Actinomicose Cervicofacial

Em doentes com actinomicose cervicofacial de origem odontogénica, as culturas são frequentemente negativas, uma vez que a prescrição de antibioterapia por via oral antes da biópsia/intervenção cirúrgica é comum (Valour et al., 2014).

Os achados imagiológicos são inespecíficos e não contribuem para o diagnóstico etiológico, podendo, no entanto, ser úteis para determinar o grau de compromisso de tecidos moles e osso. A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) podem mostrar osteólise com reação periosteal e gás intralesional nas formas crónicas da infeção (Sharma et al., 2021; Valour et al., 2014).

6.2 Actinomicose Pulmonar

Nestes casos, os achados dos exames imagiológicos também não são específicos (Sharma et al., 2021; Valour et al., 2014). Na apresentação aguda podem ser semelhantes a outras pneumonias e nas formas crónicas podem cursar com massas pulmonares ou cavitações que mimetizam neoplasia ou outras infeções indolentes (Sharma et al., 2021). Os achados em TC variam com a duração da doença e incluem consolidação, cavitação, derrame pleural, linfadenopatia, atelectasia e padrão em vidro despolido (Sharma et al., 2021; Valour et al., 2014).

Mais uma vez, o *gold standard* é o exame histológico e cultura bacteriana de tecido biopsado, podendo este ser obtido através de broncoscopia, biópsia guiada por TC ou toracoscopia guiada por vídeo (Sharma et al., 2021; Valour et al., 2014). Culturas anaeróbias de líquido pleural raramente permitem o crescimento bacteriano e culturas de expetoração não serão úteis para o diagnóstico, a menos que o doente apresente doença cavitada, quem caso contrário pode representar uma colonização (Sharma et al., 2021). A espécie mais frequentemente isolada na actinomicose com envolvimento pulmonar é *A. meyeri* (Valour et al., 2014). De notar que deverá ser realizada uma broncoscopia, de modo a excluir neoplasia maligna (Valour et al., 2014).

6.3 Actinomicose Gastrointestinal

A actinomicose abdominal constitui um desafio diagnóstico, uma vez que podem passar meses a anos desde o evento inicial (como apendicite, diverticulite, doença péptica ulcerativa, perfuração por corpo estranho, cirurgia vesical ou disseminação a partir de doença pélvica associada a uso de DIU) até ao reconhecimento clínico da infeção (Jameson et al., 2018). Mais uma vez, os exames imagiológicos são inespecíficos, sendo que, em fases crónicas, a TC pode mostrar fístulas enterocutâneas com múltiplos abscessos abdominais (Sharma et al., 2021).

Para além disso, o diagnóstico pré-operatório é difícil de atingir, dado que os exames culturais e patológicos são essenciais para o diagnóstico (Lisa-Gracia et al., 2017). Através de colonoscopia e biópsia endoscópica ou aspiração guiada por TC, o exame histológico do tecido pode fornecer o diagnóstico (Lisa-Gracia et al., 2017).

6.4 Actinomicose Geniturinária

Na avaliação laboratorial, para além da leucocitose com neutrofilia e elevação da PCR, o marcador tumoral CA-125 (*cancer antigen 125*), que está normalmente associado às neoplasias do ovário, pode também estar aumentado nos casos de actinomicose (Choi et al., 2010; Valour et al., 2014).

No que diz respeito aos exames de imagem, na TC pode ser evidente uma massa pélvica com lesão quística e linfadenopatias em 40 a 60% dos casos (Sharma et al., 2021; Valour et al., 2014). Este exame torna-se mais vantajoso do que a ecografia uma vez que a imagem de alta resolução torna possível distinguir doença maligna de não maligna (Boyanova et al., 2015). Nestes casos deve ser obtida uma biópsia tecidual, de modo a excluir neoplasia pélvica (Sharma et al., 2021). Importa notar que a presença de abscesso tubo-ovário é altamente sugestiva de actinomicose (Sharma et al., 2021; Valour et al., 2014).

A actinomicose vesical pode apresentar-se de forma semelhante ao carcinoma da bexiga, com espessamento da parede e hematúria (Sharma et al., 2021; Valour et al., 2014). Em doentes nos quais se suspeita de actinomicose primária da bexiga, uma

biopsia guiada por imagem é útil para o diagnóstico antes de se proceder à receção cirúrgica (Choi et al., 2010).

Actinomyces sp. pode ser detetado na urina, recorrendo a colorações e culturas apropriadas (Jameson et al., 2018).

6.5 Actinomicose do Sistema Nervoso Central

A aparência radiológica de um abscesso cerebral causado por *Actinomyces* sp. consiste numa lesão com halo hiperdenso e restrição à difusão, semelhantes a outros abscessos piogénicos (Roth & Ram, n.d.). O diagnóstico baseia-se principalmente na aspiração estereotáxica do material purulento, revelando *Actinomyces* sp. em culturas e grânulos de enxofre em exames anatomopatológicos (Valour et al., 2014).

7. TRATAMENTO

Em primeiro lugar, é importante realçar que a gestão da actinomicose deve ser feita por uma equipa multidisciplinar, a qual, de acordo com a situação em causa pode ser constituída por um infeciologista, um intensivista, um cirurgião geral, um endocrinologista e um internista (Sharma et al., 2021).

A resistência à antibioterapia não é um problema premente na gestão das infeções por este agente, uma vez que este é normalmente suscetível à maioria dos betalactâmicos, nomeadamente à penicilina G e amoxicilina (Valour et al., 2014). Uma vez que *Actinomyces* sp. não produz betalactamases, não é útil combinar um betalactâmico com um inibidor das betalactamases, exceto se existirem outros microrganismos envolvidos, como Enterobacterales (Valour et al., 2014). Cefalosporinas de 3ª geração deverão ser menos usadas, dado que certas espécies são intrinsecamente resistentes ao ceftriaxone, como *Actinomyces europaeus* e *Actinomyces graevenitzii* (Valour et al., 2014). Piperacilina/tazobactam, imipenem e meropenem são antibióticos ativos, no entanto o recurso a antibióticos de largo espectro deve ser evitado, de modo a não promover o desenvolvimento de estirpes resistentes (Valour et al., 2014). Se o indivíduo é alérgico à

penicilina, as alternativas incluem clindamicina, macrólidos (eritromicina, claritromicina ou azitromicina) e doxiciclina (Sharma et al., 2021).

A terapêutica geralmente prolonga-se por entre seis e 12 meses, podendo ser, no entanto, encurtada se o doente for submetido a cirurgia de controlo do foco da infeção, dependendo esta do local e da extensão da doença (Sharma et al., 2021). A necessidade de terapêutica prolongada deve-se, essencialmente ao endurecimento do tecido infetado e diminuição do fluxo sanguíneo, o que resulta numa menor penetração do antibiótico no mesmo (Boyanova et al., 2015). A resposta ao tratamento pode ser monitorizada imagiologicamente (Sharma et al., 2021).

As formas graves de actinomicose cervicofacial, torácica, abdominal e pélvica podem ser tratadas com penicilina G endovenosa (12-24 milhões de unidades por dia) durante duas a seis semanas, seguido de terapêutica com penicilina V oral (ou amoxicilina) durante, pelo menos, seis meses (Boyanova et al., 2015).

A abordagem cirúrgica pode ser necessária, por exemplo, em infeções com grande quantidade de tecido necrótico, com formação de fistulas, em doentes não responsivos à terapêutica médica e para excluir, de forma definitiva, neoplasia maligna (Boyanova et al., 2015).

Importa ressaltar também, como medidas gerais e preventivas, a redução do consumo de álcool, a higiene oral adequada e a troca do DIU, nas mulheres, a cada cinco anos (Sharma et al., 2021). Com uma boa higiene oral, abstinência alcoólica e boa acessibilidade a terapêutica médica e cirúrgica adequadas os *outcomes* e a taxa de mortalidade têm melhorado e o prognóstico é excelente (Sharma et al., 2021). Já em casos de doença extensa ou complicada, a morbidade é elevada, podendo a doença ser fatal (Sharma et al., 2021).

7.1 Actinomicose Cervicofacial

As situações que podem exigir uma abordagem cirúrgica são a drenagem de abscessos volumosos, marsupialização dos tratos fistulosos, excisão de lesões fibróticas e/ou desbridamento de tecido ósseo necrosado, nos casos de osteomielite (Oostman & Smego, 2005; Valour et al., 2014).

Como já descrito, os antibióticos de escolha para o tratamento da actinomicose são betalactâmicos, no entanto, a penetração destes no osso é baixa (10 a 20% da dose administrada) (Bennhoff, 1984). Assim, apesar da terapêutica dever ser individualizada, em casos graves devem ser administradas, inicialmente, altas doses de penicilina IV (18-24 MUI/dia), durante duas a seis semanas, seguido de antibioterapia oral com penicilina ou amoxicilina, numa duração total de seis a 12 meses (Jameson et al., 2018).

O prognóstico é, geralmente, favorável e a recuperação total ocorre em mais de 90% dos doentes tratados unicamente com antibioterapia (Oostman & Smego, 2005).

De notar que a actinomicose cervicofacial moderada tem sido tratada com sucesso com regimes antibióticos mais curtos do que os convencionais, nomeadamente, tetraciclina ou penicilina oral durante períodos inferiores a dois meses (Conant & Wechsler, 1992).

Para além disto, existem regimes antibióticos para a actinomicose cervicofacial que incluem penicilina G 12 milhões de unidades por dia e metronidazol 500mg, três vezes por dia, administrados de forma endovenosa, durante cerca de uma a quatro semanas (Moghimi et al., 2013). O metronidazol, apesar de ser um agente inativo contra *Actinomyces* sp., é usado para inibir os anaeróbios responsáveis pela coinfeção (Moghimi et al., 2013).

7.2 Actinomicose Óssea e Articular Extra-facial

Em todos os doentes com este tipo de infeção, o tratamento deve-se basear em antibioterapia prolongada, em altas doses, intravenosa e depois oral, com betalactâmicos, tal como para as restantes formas (Valour et al., 2014). Em doentes com disseminação hematogénea é importante recorrer à cirurgia nos casos em que ocorrem complicações e, em doentes com infeções associadas a biomateriais (como as próteses), estes devem ser removidos (Lew & Waldvogel, n.d.; Valour et al., 2014). Naqueles com disseminação à coluna vertebral por contiguidade a partir de um foco pulmonar, a cirurgia está indicada em caso de abscessos de grandes dimensões ou em doentes com complicações neurológicas (Valour et al., 2014). Quando existe infeção de ossos e articulações que condicionam exposição óssea, o desbridamento cirúrgico é também frequentemente necessário (Valour et al., 2014).

7.3 Actinomicose Pulmonar

No que diz respeito ao tratamento da actinomicose pulmonar, é necessária terapêutica prolongada com antibioterapia em altas doses, existindo evidência de que doentes tratados medicamente durante menos de três meses têm maior risco de recorrência e complicações locais (Kolditz et al., 2009; Valour et al., 2014).

No que diz respeito à antibioterapia, num estudo que incluiu 94 doentes foi demonstrado que cerca de 50% dos casos tiveram de ser submetidos a cirurgia, nomeadamente aqueles que foram tratados com cefalosporinas em vez de penicilina G, sugerindo a penicilina mais eficaz no tratamento desta patologia (Kim et al., 2013).

Há ainda estudos que indicam que doentes submetidos a cirurgia têm um *outcome* mais favorável, recomendando-se então esta via de tratamento em doentes com formas de actinomicose pulmonar complicadas (nomeadamente nos doentes com hemoptise), doentes que não respondem favoravelmente a altas doses de penicilina ou doentes em que se pretende excluir definitivamente a hipótese de neoplasia (Song et al., 2010).

7.4 Actinomicose Gastrointestinal

Tal como noutras formas de actinomicose, o tratamento baseia-se em antibioterapia prolongada, ainda que, em casos complicados, a cirurgia seja necessária, nomeadamente nos casos em que ocorre fistulização ou obstrução intestinal (Boyanova et al., 2015; Valour et al., 2014).

7.5 Actinomicose Geniturinária

A actinomicose geniturinária associada à colocação de DIU está diretamente relacionada com a duração deste uso, daí que seja recomendada a substituição do DIU a cada cinco anos e a sua remoção nos casos de infeção associada ao mesmo (Choi et al., 2010; Valour et al., 2014). A antibioterapia é o tratamento principal, sendo que a sua duração pode ser encurtada nos casos submetidos a receção cirúrgica extensa de uma massa genital de pequenas dimensões (Choi et al., 2010; Valour et al., 2014).

7.6 Actinomicose do Sistema Nervoso Central

O tratamento de um abscesso cerebral causado por *Actinomyces* sp. requer, para além da antibioterapia prolongada, drenagem do conteúdo purulento, sendo que existem estudos que indicam que esta seja necessária em abscessos com uma dimensão superior a dois centímetros (Akhaddar et al., n.d.; Smego, 1987; Valour et al., 2014). A mortalidade global para as infeções tratadas foi de 28%, sendo que cerca de 54% dos sobreviventes sofreram de sequelas neurológicas (Smego, 1987).

8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial depende do local de infeção. Sendo uma infeção lentamente progressiva, pode mimetizar neoplasias benignas e malignas, assim como nocardiose e tuberculose (Sharma et al., 2021). Outros diagnósticos diferenciais importantes (conforme a localização) são abscessos cerebral e dentário, pneumonia de aspiração, pneumonia fúngica, abscesso pulmonar, apendicite, diverticulose, doença de Chron e doença inflamatória pélvica (Sharma et al., 2021). Os exames complementares de diagnóstico, em especial no que concerne à imagem, cultura e histopatologia, devem ser também dirigidos à exclusão das hipóteses citadas.

9. COMPLICAÇÕES

A antibioterapia prolongada é geralmente imprescindível, mas o prognóstico é excelente. Com uma higiene oral adequada, abstinência alcoólica e acessibilidade às terapêuticas médica e cirúrgica adequadas, os *outcomes* e a taxa de mortalidade têm melhorado (Sharma et al., 2021). Já nos casos com doença extensa ou complicada, a morbilidade é superior, podendo mesmo a doença ser fatal (Sharma et al., 2021).

As complicações da actinomicose incluem o desenvolvimento de abscessos e a disseminação da infeção (Sharma et al., 2021). A osteomielite é uma possível complicação com envolvimento mais frequente das costelas, vértebras e mandíbula

(Sharma et al., 2021). Já o envolvimento do SNC pode associar-se a meningite, abscesso cerebral e actinomicetoma (Sharma et al., 2021).

10. CASOS CLÍNICOS

10.1 Caso Clínico 1 - Actinomicose Óssea

Trata-se de doente do sexo feminino, 70 anos de idade, com história médica conhecida de hipertensão arterial, acidente vascular cerebral em 2007 sem sequelas neurológicas e neoplasia da língua submetida a cirurgia em 1983, medicada em ambulatório com clopidogrel, nebivolol e ezetimiba/sinvastatina.

Iniciou em 2006 quadro de drenagem de exsudado purulento e dor no quadrante inferior esquerdo da cavidade oral, que relacionava com traumatismo protético, sem relação com extrações dentárias ou outras complicações. Foi admitido quadro de abscesso dentário e realizou diversos cursos de antibioterapia sem resolução do quadro, que evoluiu desfavoravelmente com extensão progressiva.

Em junho de 2008, por manter agravamento das queixas, foi realizada no serviço de Estomatologia do Hospital de Santa Maria limpeza e desbridamento cirúrgicos, tendo o exame anatomopatológico da amostra revelado aspetos sugestivos de infeção por *Actinomyces* sp. Foi iniciada terapêutica oral com amoxicilina 12/12h em pulsos curtos, com regressão temporária da sintomatologia.

Em abril de 2009, por agravamento do quadro, com tumefação mandibular extensa e exsudado purulento, fez TC que revelou extensa lesão osteolítica visível em localização posterior esquerda no corpo da mandíbula com rotura nas corticais interna e externa, áreas de reação periosteal e pequenos sequestros, aspetos que correspondiam a processo de osteomielite. Iniciou novamente terapêutica oral com amoxicilina 8/8h, a qual cumpriu ininterruptamente durante um ano, havendo nesta altura melhoria definitiva da sintomatologia e ausência total de drenagem purulenta cerca de um mês após o início da antibioterapia.

Na TC de controlo, em maio de 2010 apresentava evolução favorável da lesão da hemimandíbula esquerda, que apresentava dimensões menores em comparação com o exame anterior, embora ainda permanecesse uma área osteolítica sequelar evidente.

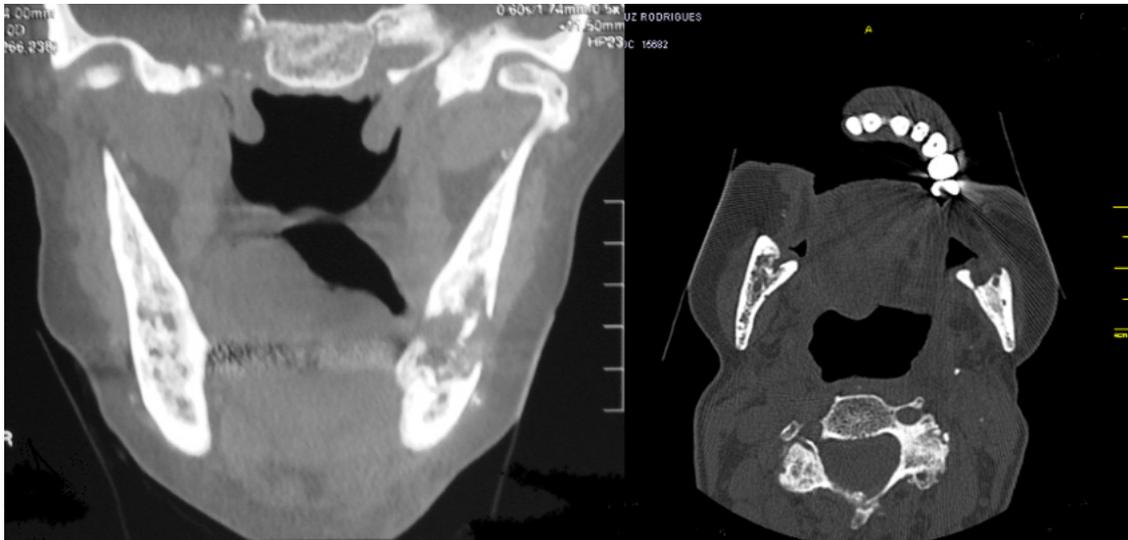


Figura 1 – Comparação entre as TC realizadas pelo doente descrito no Caso Clínico 1 em abril de 2009 (à esquerda) e em maio de 2010 (à direita): evolução da lesão osteolítica da hemimandíbula esquerda

10.2 Caso Clínico 2 - Actinomicose Pulmonar

Apresenta-se o caso de doente do sexo masculino, 58 anos de idade, com história médica conhecida de infeção por VIH em estadio C3 do *Centers for Disease Control and Prevention* por sarcoma de Kaposi mucocutâneo à data do diagnóstico inicial e contagem de linfócitos T CD4+ de 48 células/uL (4,8%), bronquite asmática e tumor do estroma gastrointestinal (GIST) do intestino delgado tratado cirurgicamente em 2008. Encontrava-se em seguimento na consulta de Imunodepressão do serviço de Doenças Infeciosas do Hospital de Santa Maria, desde outubro de 2011, tendo iniciado terapêutica antirretroviral com tenofovir/emtricitabina e darunavir/ritonavir associada a profilaxia primária para pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e toxoplasmose cerebral com cotrimoxazol, alterada posteriormente para atovaquona por toxidermia,

com boa adesão, adequada supressão virológica e ligeira melhoria da situação imunitária.

Por manutenção da progressão das lesões de Sarcoma de Kaposi, com generalização cutânea e extenso envolvimento da face, iniciou ciclos de quimioterapia com doxorrubicina lipossômica não peguilada em março de 2012. Como intercorrências, a destacar que desenvolveu um quadro caracterizado por astenia intensa, dispneia de esforço, tosse produtiva com expectoração mucosa, dor na base do hemitórax direito e sudorese predominantemente noturna de agravamento progressivo e a condicionar acentuada limitação na realização das atividades de vida diárias.

Na investigação complementar inicial desta sintomatologia constatou-se derrame pleural no hemitórax direito com critérios de exsudado e avaliação laboratorial com aumento de parâmetros inflamatórios (PCR 6,74mg/dL). Realizou toracocentese diagnóstica e broncofibroscopia para exclusão de envolvimento visceral pelo sarcoma, tuberculose ou outra micobacteriose atípica, infecção fúngica ou outra doença oportunista.

O exame anatomopatológico das secreções e lavado broncoalveolar mostrou estruturas filamentosas compatíveis com *Actinomyces* sp. Recusou internamento para antibioterapia dirigida inicial com penicilina G endovenosa durante duas a quatro semanas, pelo que iniciou, em junho de 2012, terapêutica para a actinomicose com amoxicilina um grama de oito em oito horas, a qual cumpriu durante um ano. Apresentou uma boa evolução posterior, tanto do ponto de vista da actinomicose como do sarcoma de Kaposi e adequado controlo da infeção por VIH.



Figura 2 – Fotografia original das lesões de Sarcoma de Kaposi do doente descrito no Caso Clínico 2

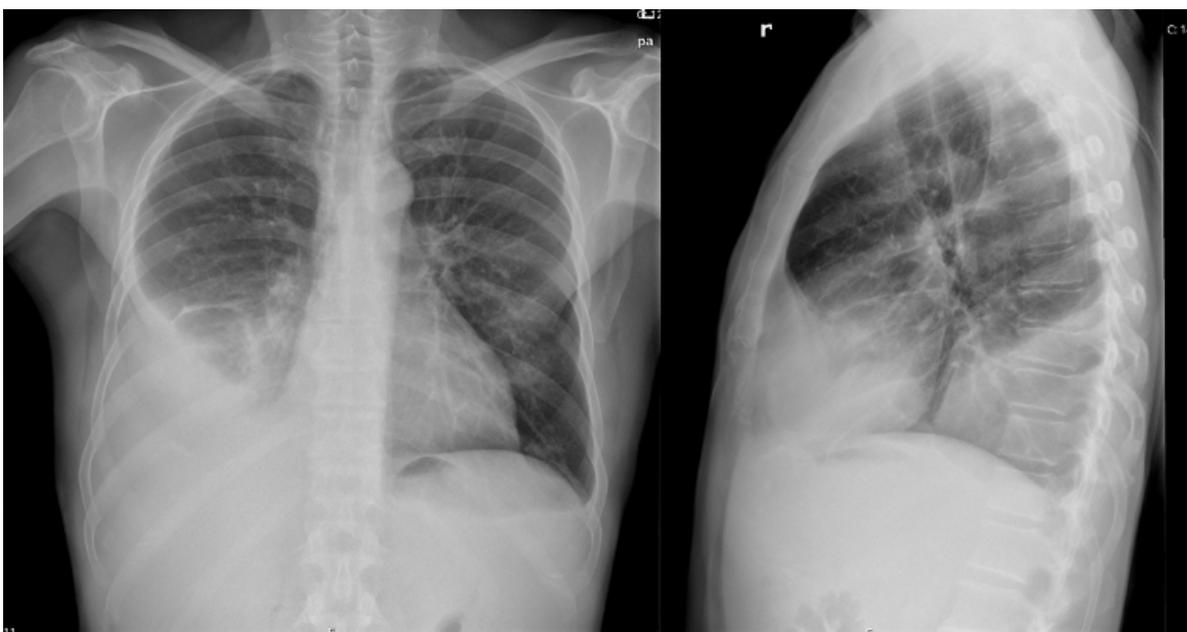


Figura 3 – Radiografia de Tórax pósterio-anterior e de perfil realizada pelo doente descrito no Caso Clínico 2: derrame pleural no hemitórax direito

10.3 Caso Clínico 3 - Actinomicose Pélvica

Trata-se de doente do sexo feminino, 26 anos de idade, melanodérmica, sem antecedentes pessoais relevantes, cirurgias ou alergias conhecidas. Seria portadora de DIU, o qual foi retirado dois anos antes.

Apresentava, desde novembro de 2016, episódios de dor lombar bilateral associados a quadro consumptivo com perda de peso (18 kg em sete meses) e febre de predomínio noturno com sudação. Tinha também história de massa anexial bilateral diagnosticada por TC/RM em estudo em consulta de Ginecologia/Oncologia sem etiologia definida, com marcadores tumorais negativos e cistoscopia sem alterações.

É avaliada em consulta de Doenças Infeciosas após discussão do caso em maio de 2017. Ao exame objetivo, destacava-se o estado emagrecido da doente e o abdómen difusamente doloroso com massa pélvica volumosa.

Tinha realizado nova RM pélvica em março de 2017, que revelou volumosas massas sólidas com seguro ponto de partida anexial bilateral e provável componente tubário associado, confluentes no compartimento posterior. Estas massas teriam dimensões de 7x5x4,5 centímetros e 5,5x4,5x4 centímetros, à direita e à esquerda respetivamente, assim como evidentes características de agressividade, nomeadamente pela sua estrutura, restrição à difusão e também pelas características invasivas das estruturas adjacentes, nomeadamente do colo e corpo do útero, do reto e sigmoideia e da parede pélvica à direita. Foram descritas, também, várias adenopatias iliopélvicas bilaterais pequenas, de difícil discriminação dado o preenchimento pélvico pelas massas anexiais.

A biópsia guiada por TC, realizada em abril de 2017, mostrou estroma conjuntivo com intenso infiltrado inflamatório predominantemente linfoplasmocitário, mas também abundante em neutrófilos e, focalmente, tecido de granulação, tendo sido identificada uma colónia de microrganismos com morfologia suspeita de corresponder a *Actinomyces* sp.

Iniciou terapêutica com Amoxicilina um grama de seis em seis horas, com previsão de manter antibioterapia durante um ano. Como intercorrências, desenvolveu, uma semana após o início da terapêutica, intolerância oral à antibioterapia, tendo ficado internada e cumprido 14 dias de terapêutica endovenosa de indução com penicilina G

quatro milhões de unidades de quatro em quatro horas e Clindamicina 900mg de oito em oito horas, para posteriormente retomar a terapêutica com amoxicilina.

Em novembro de 2017, apresentava-se com bom estado geral, tendo realizado TC que evidenciou significativa diminuição das dimensões das massas, nomeadamente quando comparadas com exame de março de 2017, o que traduzia regressão, ainda parcial, do processo de actinomicose tubo-ovárica. Posteriormente, em abril de 2018, a doente mantinha-se sem queixas. Analiticamente, não tinha alterações de relevo. A TC mostrava múltiplos quistos ováricos bilaterais de aspeto funcional à esquerda e aspeto mais heterogéneo a direita (possivelmente sequelares), pelo que foi enviada novamente à consulta de Ginecologia para exclusão de complicação e posterior decisão sobre suspensão de antibioterapia dada aparente boa evolução após um ano de tratamento médico.

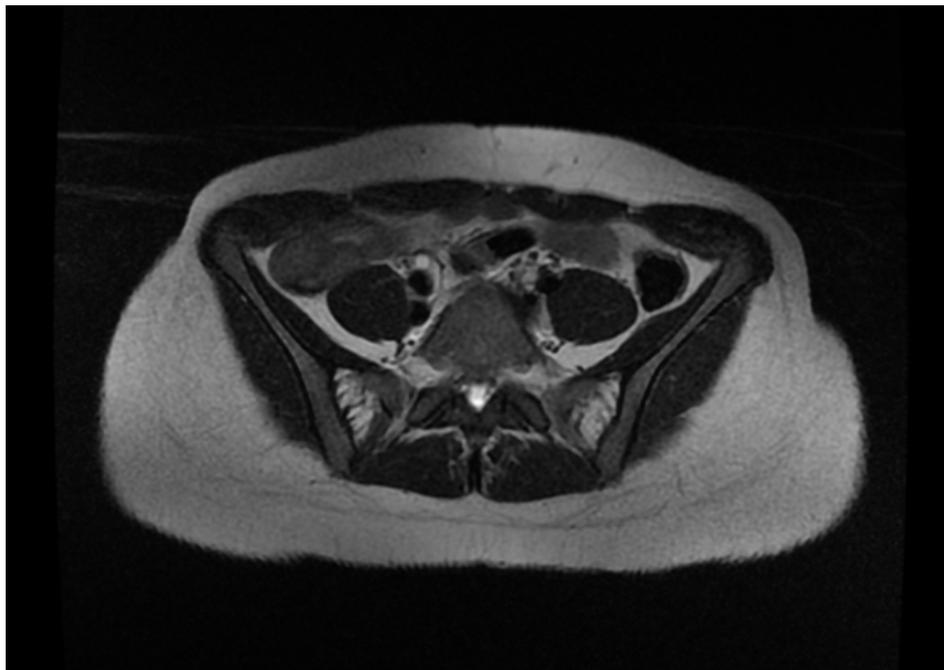


Figura 4 – RM pélvica realizada pelo doente descrito no Caso Clínico 3: massas sólidas com ponto de partida anexial bilateral

11. DISCUSSÃO

Relativamente ao primeiro caso descrito, importa destacar que existiam alguns fatores que poderiam apontar para um diagnóstico de actinomicose, como a ausência de melhoria após curtos cursos de diversos antibióticos, a localização da infeção na mandíbula, correspondendo as infeções do maxilar superior e da mandíbula a 50% das actinomicoses cervicofaciais e a presença de traumatismo protésico enquanto fator desencadeante. Desconhece-se a existência de fístulas e o estado da higiene oral da doente. Por outro lado, a actinomicose é mais frequente em indivíduos do sexo masculino, com exceção da forma pélvica da infeção. A terapêutica antibiótica realizada, em conjunto com o desbridamento cirúrgico do tecido infetado, resultou numa boa evolução clínica, apesar da lesão osteolítica sequelar.

No que diz respeito ao segundo caso clínico, são descritos alguns fatores de risco para o desenvolvimento desta infeção como o facto de ser um indivíduo do sexo masculino, ser imunocomprometido e ter realizado quimioterapia (devido a um Sarcoma de Kaposi secundário a infeção por VIH em estágio SIDA). Para além disso, são documentados achados compatíveis e frequentes numa infeção pulmonar por *Actinomyces* sp., como sintomas constitucionais, tosse produtiva, dispneia, dor torácica, derrame pleural e aumento de parâmetros inflamatórios. No entanto, existiam outras hipóteses diagnósticas mais prováveis, tendo sido feito o diagnóstico com base nos achados anatomopatológicos. Tratando-se de uma forma grave da infeção, num doente imunocomprometido, a melhor abordagem seria a antibioterapia endovenosa inicial com penicilina G, que o doente recusou, tendo, contudo, apresentado boa evolução com a terapêutica oral durante um ano.

Quanto ao terceiro caso, constitui um fator de risco para o desenvolvimento de actinomicose o facto de ser uma infeção pélvica numa mulher que seria portadora de DIU (apesar de desconhecermos quanto tempo esteve colocado). O quadro clínico incluía características comuns na actinomicose, como os sintomas consumptivos, perda de peso significativa, febre e sudação de predomínio noturno e as massas anexiais bilaterais com características de agressividade e presença de adenopatias. Tal como descrito anteriormente, a actinomicose é uma doença que pode mimetizar muitas

outras patologias, daí ter sido estudada nas especialidades de Ginecologia e Oncologia, sem sucesso diagnóstico, tendo o mesmo sido estabelecido apenas cinco a seis meses depois do início da sintomatologia. Importa destacar que, após um ano de tratamento, apesar da terapêutica adequada e melhoria clínica significativa, a doente mantinha múltiplos quistos ovários, alguns heterogêneos, possivelmente sequelares à infecção por *Actinomyces* sp.

No seu conjunto, os casos clínicos apresentados ilustram contextos característicos de actinomicose, mas, ao mesmo tempo, com diagnóstico diferencial extenso e de difícil diagnóstico, realçando a importância de aumentar o conhecimento sobre esta patologia e o índice de suspeição diagnóstica.

12. CONCLUSÃO

Concluindo, espero que com a realização deste trabalho tenha chamado a atenção para uma patologia infecciosa que, apesar de rara, tem um diagnóstico desafiante e pode mimetizar muitas outras entidades, sendo intitulada em muitos estudos de “grande imitadora”.

Depois da realização desta revisão bibliográfica, tornou-se evidente que serão necessários mais estudos no futuro, nomeadamente para esclarecer a prevalência da patologia em diferentes países e diferentes grupos de indivíduos. Importa, também, esclarecer alguns fatores de risco para as diferentes formas da doença, nomeadamente, no que diz respeito à imunossupressão. A fisiopatologia da doença e os fatores de virulência do microrganismo não estão completamente esclarecidos.

Para além disso, seria importante esclarecer as complicações e prognóstico das várias formas de infecção com base no tempo até ao diagnóstico e terapêuticas realizadas. Os meios de cultura, métodos de isolamento e técnicas moleculares deviam, também, ser alvo de investigação e melhoria, para que uma identificação e diagnóstico mais rápidos destes quadros fosse possível.

No que diz respeito ao tratamento, seria importante perceber se o tratamento com regimes curtos de antibioterapia é eficaz e válido para todas as formas da infeção e, para além disso, clarificar a necessidade de antibioterapia dirigida aos microrganismos.

13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdalla, J., Myers, J., & Moorman, J. (2005). Actinomycotic infection of the oesophagus. *The Journal of Infection*, 51(2), E39-43. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2004.08.011>;
- Akhaddar, A., Elouennass, M., Baallal, H., & Boucetta, M. (n.d.). Focal intracranial infections due to Actinomyces species in immunocompetent patients: diagnostic and therapeutic challenges. *World Neurosurgery*, 74(2-3), 346-350. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2010.05.029>;
- Asemota, O. A., Girda, E., Dueñas, O., Neal-Perry, G., & Pollack, S. E. (2013). Actinomycosis pelvic abscess after in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 100(2), 408-411. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.04.018>;
- Bennett, J. E., Dolin, R., & Blaser, M. J. (2020). *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*;
- Bennhoff, D. F. (1984). Actinomycosis: diagnostic and therapeutic considerations and a review of 32 cases. *The Laryngoscope*, 94(9), 1198-1217. <https://doi.org/10.1288/00005537-198409000-00013>;
- Boyanova, L., Kolarov, R., Mateva, L., Markovska, R., & Mitov, I. (2015). Actinomycosis: a frequently forgotten disease. *Future Microbiology*, 10(4), 613-628. <https://doi.org/10.2217/fmb.14.130>;
- Brown, M. L., & Drinkwater, C. J. (2012). Hematogenous Infection of Total Hip Arthroplasty With Actinomyces Following a Noninvasive Dental Procedure. *Orthopedics*, 35(7). <https://doi.org/10.3928/01477447-20120621-27>;
- Carrillo, M., Valdez, B., Vargas, L., Alvarez, L., Schorr, M., Zlatev, R., & Stoytcheva, M. (2010). In vitro Actinomyces israelii biofilm development on IUD copper surfaces. *Contraception*, 81(3), 261-264. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2009.09.008>;
- Choi, M. H., Hong, D. G., Seong, W. J., Lee, Y. S., & Park, I. S. (2010). Pelvic actinomycosis confirmed after surgery: single center experience. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 281(4), 651-656. <https://doi.org/10.1007/s00404-009-1157-2>;
- Conant, E. F., & Wechsler, R. J. (1992). Actinomycosis and nocardiosis of the lung. *Journal of Thoracic Imaging*, 7(4), 75-84. <https://doi.org/10.1097/00005382-199209000-00010>;
- Gajdács, M., Urbán, E., & Terhes, G. (2019). Microbiological and clinical aspects of cervicofacial Actinomyces infections: An overview. *Dentistry Journal*, 7(3), 1-16. <https://doi.org/10.3390/dj7030085>;

Gallay, L., Bodard, A. G., Chidiac, C., & Ferry, T. (2013). Bilateral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with left chronic infection in an 82-year-old woman. *BMJ Case Reports*, C, 1–2. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-008558>;

Jameson, J. L., Kasper, D. L., Longo, D. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., & Loscalzo, J. (2018). *Harrison's principles of internal medicine*;

Kim, S. R., Jung, L. Y., Oh, I. J., Kim, Y. C., Shin, K. C., Lee, M. K., Yang, S. H., Park, H. S., Kim, M. K., Kwak, J. Y., Um, S. J., Ra, S. W., Kim, W. J., Kim, S., Choi, E. G., & Lee, Y. C. (2013). Pulmonary actinomycosis during the first decade of 21st century: Cases of 94 patients. *BMC Infectious Diseases*, 13(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-216>;

Kolditz, M., Bickhardt, J., Matthiessen, W., Holotiuk, O., Höffken, G., & Koschel, D. (2009). Medical management of pulmonary actinomycosis: Data from 49 consecutive cases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 63(4), 839–841. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp016>;

Lew, D. P., & Waldvogel, F. A. (n.d.). Osteomyelitis. *Lancet (London, England)*, 364(9431), 369–379. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16727-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16727-5);

Lisa-Gracia, M., Martín-Rivas, B., Pajarón-Guerrero, M., & Arnáiz-García, A. (2017). Abdominal actinomycosis in the last 10 years and risk factors for appendiceal actinomycosis: review of the literature. *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*, 47, 98–102. <https://doi.org/10.3906/sag-1511-52>

Lo Muzio, L., Favia, G., Lacaita, M., De Lillo, A., Scully, C., Napoli, A., Lo Russo, L., & Maiorano, E. (2014). The contribution of histopathological examination to the diagnosis of cervico-facial actinomycosis: a retrospective analysis of 68 cases. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 33(11), 1915–1918. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2165-0>;

Moghimi, M., Salentijn, E., Debets-Ossenkop, Y., Karagozoglu, K., & Forouzanfar, T. (2013). Treatment of cervicofacial Actinomycosis: A report of 19 cases and review of literature. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, e627–e632. <https://doi.org/10.4317/medoral.19124>;

Oostman, O., & Smego, R. A. (2005). Cervicofacial actinomycosis: Diagnosis and management. *Current Infectious Disease Reports*, 7(3), 170–174. <https://doi.org/10.1007/s11908-005-0030-0>;

Roth, J., & Ram, Z. (n.d.). Intracranial infections caused by Actinomyces species. *World Neurosurgery*, 74(2–3), 261–262. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2010.06.011>;

Saibene, A. M., Di Pasquale, D., Pipolo, C., & Felisati, G. (2013). Actinomycosis mimicking sinonasal malignant disease. *BMJ Case Reports*, September. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-200300>;

Sharma, S., Hashmi, M. F., & Valentino III, D. J. (2021). Actinomycosis. In *StatPearls*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29489261>;

Smego, R. A. (1987). Actinomycosis of the Central Nervous System. *Clinical Infectious Diseases*, 9(5), 855–865. <https://doi.org/10.1093/clinids/9.5.855>;

Song, J. U., Park, H. Y., Jeon, K., Um, S. W., Kwon, O. J., & Koh, W. J. (2010). Treatment of thoracic actinomycosis: A retrospective analysis of 40 patients. *Annals of Thoracic Medicine*, 5(2), 80–85. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.62470>;

Valour, F., Sénéchal, A., Dupieux, C., Karsenty, J., Lustig, S., Breton, P., Gleizal, A., Bousset, L., Laurent, F., Braun, E., Chidiac, C., Ader, F., & Ferry, T. (2014). Actinomycosis: Etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management. In *Infection and Drug Resistance*. <https://doi.org/10.2147/IDR.S39601>;

Zaman, R., Abbas, M., & Burd, E. (2002). Late Prosthetic Hip Joint Infection with *Actinomyces israelii* in an Intravenous Drug User: Case Report and Literature Review. *Journal of Clinical Microbiology*, 40(11), 4391–4392. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.11.4391-4392.2002>.

Document Information

Analyzed document	TFM - 16290.docx (D109492644)
Submitted	6/22/2021 12:15:00 PM
Submitted by	
Submitter email	miscunha@campus.ul.pt
Similarity	8%
Analysis address	emilia.valadas.ul@analysis.arkund.com

Sources included in the report

W	URL: https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/8098_26716_3_PB.pdf Fetched: 6/5/2021 5:16:59 PM	 2
SA	Universidade de Lisboa / TFM-2106- Infeções por fungos filamentosos.pdf Document TFM-2106- Infeções por fungos filamentosos.pdf (D109437495) Submitted by: anavieira2@campus.ul.pt Receiver: emilia.valadas.ul@analysis.arkund.com	 1
W	URL: https://www.researchgate.net/publication/264091936_Actinomycosis_Etiology_clinical_features_diagnosis_treatment_and_management Fetched: 6/22/2021 12:16:00 PM	 8
SA	MIMD DISSERT_24261_SandyBarbosa.docx Document MIMD DISSERT_24261_SandyBarbosa.docx (D106919885)	 6
W	URL: https://doi.org/10.3390/dj7030085 Fetched: 6/22/2021 12:16:00 PM	 4
W	URL: https://www.medicinanet.com.br/m/conteudos/revisoes/7333/actinomicose.htm Fetched: 11/11/2019 2:06:12 AM	 1
SA	Universidade de Lisboa / TFM_Sofia Silva_33589.pdf Document TFM_Sofia Silva_33589.pdf (D107234083) Submitted by: sofia7@campus.ul.pt Receiver: emilia.valadas.ul@analysis.arkund.com	 1

Entire Document

RESUMO Este Trabalho de Final de Mestrado tem como objetivo principal a revisão dos conceitos-chave e mais recentes atualizações sobre a Actinomicose, assim como discutir os principais desafios diagnósticos e terapêuticos aos quais se associa. Para isso, foi efetuada uma revisão da literatura e foram descritos três casos clínicos que concernem a patologia em causa.

A Actinomicose é uma infeção crónica rara, causada por *Actinomyces* sp., uma bactéria anaeróbia Gram positivo que coloniza normalmente a cavidade oral e os tratos digestivo e genitourinário humanos. Os profissionais de saúde devem estar atentos não só a apresentações clínicas típicas (como

54%

MATCHING BLOCK 1/23

W [https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/809 ...](https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/809...)

a actinomicose cervicofacial com ponto de partida numa infeção dentária, actinomicose pélvica em mulheres com dispositivo intrauterino (DIU) e actinomicose pulmonar em fumadores com

higiene dentária precária), mas também devem considerar que a actinomicose pode mimetizar processos malignos em diversas localizações anatómicas e doença inflamatória ou granulomatosa. De qualquer modo são importantes medidas preventivas, por exemplo, a redução do consumo de álcool, uma higiene oral adequada e a substituição regular do DIU.

O exame microbiológico cuidado e a histopatologia são os pilares do diagnóstico e requerem especial atenção, uma vez que são necessárias culturas prolongadas, em condições anaeróbias, após envio imediato da amostra ao laboratório e comunicando ao mesmo a suspeita clínica de actinomicose. Métodos imagiológicos, histológicos, citológicos e moleculares facilitam o diagnóstico.

O tratamento clássico da actinomicose requer antibioterapia prolongada, seis a doze meses, com altas doses de penicilina G ou amoxicilina, podendo a duração da terapêutica ser encurtada em doentes que realizaram resseção cirúrgica dos tecidos infetados.

Palavras-chave: actinomicose, fisiopatologia, apresentação clínica, diagnóstico, tratamento.

70%

MATCHING BLOCK 2/23

SA TFM-2106- Infeções por fungos filamentosos.pdf (D109437495)

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa pelos conteúdos nele apresentados. ABSTRACT

This Master's Degree Work has as its main objective the review of key concepts and the most recent updates on Actinomycosis, as well as the discussion of the main diagnostic and therapeutic challenges with which it is associated. For this, a literature review was carried out and three clinical cases of the pathology in question were described.

27%

MATCHING BLOCK 3/23

W [https://www.researchgate.net/publication/26409 ...](https://www.researchgate.net/publication/26409...)

Actinomycosis is a rare chronic infection caused by *Actinomyces* sp., a Gram-positive anaerobic bacterium that normally colonizes the oral cavity and the human digestive and genitourinary tracts. Healthcare professionals should be aware not only of typical clinical presentations (such as cervicofacial actinomycosis

starting with a dental

82%

MATCHING BLOCK 6/23

W [https://www.researchgate.net/publication/26409 ...](https://www.researchgate.net/publication/26409...)

infection, pelvic actinomycosis in women with an intrauterine device (IUD) and pulmonary actinomycosis in smokers with poor dental hygiene), but also consider that actinomycosis can mimic

malignant processes in different anatomical locations or inflammatory or granulomatous disease. In any case, preventive measures are important, for example, reducing alcohol consumption, proper oral hygiene and regular replacement of the

IUD.

Careful microbiological examination and histopathology are the cornerstones of diagnosis and require special attention, as prolonged cultures are required, under anaerobic conditions, after immediate sending of the sample to the laboratory and communicating the clinical suspicion of actinomycosis. Imaging, histological, cytological and molecular methods facilitate diagnosis.

The classic treatment of actinomycosis requires prolonged antibiotic therapy, six to twelve months, with high doses

52%

MATCHING BLOCK 4/23

W

[https://www.researchgate.net/publication/26409 ...](https://www.researchgate.net/publication/26409...)

of penicillin G or amoxicillin. The therapy duration may be shortened in patients who underwent surgical resection of infected tissues.

Keywords: actinomycosis, pathophysiology, clinical presentation, diagnostic, treatment.

The Final Work is the sole responsibility of its author, and the Faculty of Medicine of the University of Lisbon is not responsible for the content in it. AGRADECIMENTOS Após a realização deste Trabalho Final de Mestrado, que espero que cumpra os seus principais objetivos de revisão de conceitos-chave e das atualizações sobre a patologia em causa, assim como de discussão dos principais desafios diagnósticos e terapêuticos aos quais se associa, gostaria de agradecer, não só a quem contribuiu para a sua realização, como a todos os que acompanharam ao longo deste percurso.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à Orientadora e à Co-Orientadora deste projeto, nas pessoas da Professora Doutora Emília Valadas e da Dra. Inês Leonor Leitão, respetivamente, por toda a disponibilidade e apoio demonstrado durante estes meses.

Gostaria de agradecer também ao Dr. Tiago Marques e à Dra. Carla Santos, especialistas em infeciologia e médicos assistentes dos doentes incluídos nos casos clínicos que descrevi, por terem permitido e facilitado o meu acesso aos registos clínicos, que são uma parte fundamental deste Trabalho Final de Mestrado.

Por último, mas não menos importante, gostaria de agradecer àqueles que me acompanharam, não só no desenvolvimento deste trabalho, mas também durante todo o percurso neste curso de Medicina, nomeadamente, à minha família, a um grupo de oito pessoas muito especiais que foram o meu suporte durante estes seis anos e a todos aqueles que se cruzaram no meu caminho, tornando-o mais rico e feliz.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS DIU – Dispositivo Intrauterino SNC – Sistema Nervoso Central VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana TC – Tomografia Computorizada RM – Ressonância Magnética PCR – Proteína C-reativa CA-125 – Cancer Antigen 125

ÍNDICE 1. INTRODUÇÃO E TAXONOMIA 1 2. EPIDEMIOLOGIA 2 3. ETIOLOGIA 3 4. FISIOPATOLOGIA 6 5. SINAIS E SINTOMAS 8 6.1 Actinomicose Cervicofacial 8 6.2 Actinomicose Torácica 9 6.3 Actinomicose Gastrointestinal 10 6.4 Actinomicose Geniturinária 10 6.5 Actinomicose do Sistema Nervoso Central 11 6. DIAGNÓSTICO 11 7.1 Actinomicose Cervicofacial 14 7.2 Actinomicose Pulmonar 14 7.3 Actinomicose Gastrointestinal 15 7.4 Actinomicose Geniturinária 15 7.5 Actinomicose do Sistema Nervoso Central 16 7. TRATAMENTO 16 8.1 Actinomicose Cervicofacial 17 8.2 Actinomicose Óssea e Articular Extra-facial 18 8.3 Actinomicose Pulmonar 19 8.4 Actinomicose Gastrointestinal 19 8.5 Actinomicose Geniturinária 19 8.6 Actinomicose do Sistema Nervoso Central 20 8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL 20 9. COMPLICAÇÕES 20 10. CASOS CLÍNICOS 21 11.1 Caso Clínico 1 - Actinomicose Óssea 21 11.2 Caso Clínico 2 - Actinomicose Pulmonar 22 11.3 Caso Clínico 3 - Actinomicose Pélvica 25 11. DISCUSSÃO 27 12. CONCLUSÃO 28 13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 30

ÍNDICE DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 - Principais Locais de Infecção 6

Figura 1 – Comparação entre as TC realizadas pelo doente descrito no Caso Clínico 1 em abril de 2009 (à esquerda) e em maio de 2010 (à direita): evolução da lesão osteolítica da hemimandíbula esquerda 22 Figura 2 – Fotografia original das lesões de Sarcoma de Kaposi do doente descrito no Caso Clínico 2 24 Figura 3 – Radiografia de Tórax pósterio-anterior e de perfil realizada pelo doente descrito no Caso Clínico 2: derrame pleural no hemitórax direito 24 Figura 4 – RM pélvica realizada pelo doente descrito no Caso Clínico 3: massas sólidas com ponto de partida anexial bilateral 26

1. INTRODUÇÃO E TAXONOMIA A Actinomicose é uma infecção rara, indolente e lentamente progressiva que em geral se associa a sintomas inespecíficos e cujo diagnóstico configura um desafio para os profissionais de saúde, nomeadamente pelo facto de a apresentação poder mimetizar outras patologias, como neoplasias sólidas, tuberculose ativa, nocardiose, infeções fúngicas, enfartes pulmonares ou outras doenças granulomatosas (Gajdács et al., 2019). No entanto, esta patologia pode ter uma apresentação fulminante, nomeadamente em indivíduos imunocomprometidos (Gajdács et al., 2019). É uma infecção crónica, causada por bactérias Gram positivo, filamentosas, anaeróbias ou microaerofílicas, do género *Actinomyces* sp. em mais de 98% dos casos (Boyanova et al., 2015; Sharma et al., 2021). Apesar deste ser o agente etiológico primário de actinomicose, há geralmente inúmeras bactérias envolvidas nestas lesões ADDIN CSL_CITATION {"citationItems":[{"id":"ITEM-1","itemData":{"DOI":"10.3390/dj7030085","ISSN":"23046767","

100%

MATCHING BLOCK 8/23

W <https://doi.org/10.3390/dj7030085>

abstract": "Similarly to other non-spore-forming Gram-positive anaerobes, members of the *Actinomyces* genus are important saprophytic constituents of the normal microbiota of humans. *Actinomyces* infections are considered to be rare, with cervicofacial infections (also known as 'lumpy jaw syndrome') being the most prevalent type in the clinical practice. Actinomycoses are characterized by a slowly progressing (indolent) infection, with non-specific symptoms, and additionally, the clinical presentation of the signs/symptoms can mimic other pathologies, such as solid tumors, active *Mycobacterium tuberculosis* infections, nocardiosis, fungal infections, infarctions, and so on. The clinical diagnosis of actinomycosis may be difficult due to its non-specific symptoms and the fastidious, slow-growing nature of the pathogens, requiring an anaerobic atmosphere for primary isolation. Based on 111 references, the aim of this review is to summarize current advances regarding the clinical features, diagnostics, and therapy of cervicofacial *Actinomyces* infections and act as a paper for dentistry specialists, other physicians, and clinical microbiologists.", "

68%

MATCHING BLOCK 5/23

SA MIMD DISSERT_24261_SandyBarbosa.docx (D106919885)

author":{"dropping-particle":"","family":"Gajdács","given":"Mário","non-dropping-particle":"","parse-names":false,"suffix":""}, {"dropping-particle":"","family":"Urbán","given":"Edit","non-dropping-particle":"","parse-names":false,"suffix":""}, {"dropping-particle":"","family":"Terhes","given":"Gabriella","non-dropping-particle":"","parse-names":false,"suffix":""}, {"container-title":"Dentistry Journal","id":"ITEM-1","issue":"3","issued":{"date-parts":[["2019"]]}, "

page":"1-16","title":"

100%

MATCHING BLOCK 10/23

W [https://www.researchgate.net/publication/26409 ...](https://www.researchgate.net/publication/26409...)

Microbiological and clinical aspects of cervicofacial *Actinomyces* infections: An overview", "

100%

MATCHING BLOCK 7/23

SA MIMD DISSERT_24261_SandyBarbosa.docx (D106919885)

type":"article-journal","volume":"7"},"uris":["http://www.mendeley.com/documents/?uuid=687

a51fc-12ec-48ef-b9e0-8b1cad1ab207"]},"mendeley":{"formattedCitation":"(Gajdács et al., 2019)","plainTextFormattedCitation":"(Gajdács et al., 2019)","previouslyFormattedCitation":"(Gajdács et al., 2019)", "

100%

MATCHING BLOCK 11/23

SA MIMD DISSERT_24261_SandyBarbosa.docx (D106919885)

properties":{"notelIndex":0},"schema":"https://github.com/citation-style-language/schema/raw/master/csl-citation.json"} (

Gajdács et al., 2019). São frequentemente isoladas em conjunção com outras bactérias comensais, como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Eikenella corrodens*, *Capnocytophaga* sp., fusobactérias, *Bacteroides* sp., *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp. ou Enterobacterales, dependendo do local de infecção (Valour et al., 2014). De acordo com alguns estudos, estes "companion microbes" contribuem para a fisiopatologia

da doença através da inibição das defesas do hospedeiro e da redução

das pressões de oxigênio (Valour et al., 2014). Podem ainda produzir toxinas que facilitam a inoculação de *Actinomyces* sp. (Sharma et al., 2021).

Tal como outros anaeróbios Gram positivo não formadores de esporos, as espécies do gênero *Actinomyces* sp. são importantes constituintes da flora comensal habitual de animais e humanos, sendo frequentemente encontrados na orofaringe humana, nomeadamente, e em quantidades abundantes, nos sulcos gengivais, bolsas periodontais, criptas amigdalinas, bem como nas cáries dentárias e placa bacteriana (Boyanova et al., 2015; Gajdács et al., 2019). Para além disso, algumas espécies de *Actinomyces* sp. colonizam o trato respiratório superior, o trato gastrointestinal e o trato genital feminino (Gajdács et al., 2019). Assim, a actinomicose é considerada maioritariamente uma infeção endógena, precipitada por uma lesão na mucosa, associada à desregulação das defesas do hospedeiro (Valour et al., 2014). Até à data foram descritas múltiplas apresentações clínicas de actinomicose, uma vez que diversos locais anatómicos podem ser afetados (Valour et al., 2014).

Taxonomicamente, as espécies de *Actinomyces* sp. pertencem a um grupo de bacilos anaeróbios Gram positivo não formadores de esporos da ordem Actinomycetales (que inclui outros géneros clinicamente importantes como *Actinobaculum* sp., *Actinomadura* sp., *Corynebacterium* sp., *Cutibacterium* sp., *Frankia* sp., *Gardnerella* sp., *Mobiluncus* sp., *Nocardia* sp. e *Varibaculum* sp.), do filo Actinobacteria (Gajdács et al., 2019).

Foram identificadas mais de 30 espécies de *Actinomyces* sp., sendo que *Actinomyces israelii* é a espécie mais prevalente e mais frequentemente isolada em infeções em humanos, encontrada na maioria das formas clínicas de actinomicose (Boyanova et al., 2015; Valour et al., 2014). Cerca de 70% das infeções são causadas por *A. israelii* ou *Actinomyces gerencseriae* (Boyanova et al., 2015; Sharma et al., 2021). *Actinomyces viscosus* e *Actinomyces meyeri* foram também reportadas em casos de actinomicose, apesar de serem menos comuns (Valour et al., 2014).

A disseminação hematogénica é extremamente rara e tem vindo a ser associada, maioritariamente, a infeções por *A. meyeri*, *A. israelii*, e *A. odontolyticus* (Valour et al., 2014). Apesar disso, certas espécies de *Actinomyces* sp. são frequentemente isoladas no sangue de doentes submetidos a extrações dentárias (Gajdács et al., 2019). Este tipo de bacteriemia é transitório e, em indivíduos imunocompetentes, naturalmente eliminada da corrente sanguínea ADDIN CSL_CITATION {"citationItems":[{"id":"ITEM-1","itemData":{"DOI":"10.3390/dj7030085","ISSN":"23046767","

abstract": "Similarly to other non-spore-forming Gram-positive anaerobes, members of the *Actinomyces* genus are important saprophytic constituents of the normal microbiota of humans. *Actinomyces* infections are considered to be rare, with cervicofacial infections (also known as 'lumpy jaw syndrome') being the most prevalent type in the clinical practice. Actinomycoses are characterized by a slowly progressing (indolent) infection, with non-specific symptoms, and additionally, the clinical presentation of the signs/symptoms can mimic other pathologies, such as solid tumors, active *Mycobacterium tuberculosis* infections, nocardiosis, fungal infections, infarctions, and so on. The clinical diagnosis of actinomycosis may be difficult due to its non-specific symptoms and the fastidious, slow-growing nature of the pathogens, requiring an anaerobic atmosphere for primary isolation. Based on 111 references, the aim of this review is to summarize current advances regarding the clinical features, diagnostics, and therapy of cervicofacial *Actinomyces* infections and act as a paper for dentistry specialists, other physicians, and clinical microbiologists.", "

author":{"dropping-particle":"","family":"Gajdács","given":"Mário","non-dropping-particle":"","parse-names":fal se,"

suffix":"","dropping-particle":"","family":"Urbán","given":"Edit","non-dropping-particle":"","parse-names":false,"suffix":""}, {"dropping-particle":"","family":"Terhes","given":"Gabriella","non-dropping-particle":"","parse-names":false,"suffix":""}], "container-title":"Dentistry Journal","id":"ITEM-1","issue":"3","issued":{"date-parts":["2019"]},"

page":"1-16","title":

100%

MATCHING BLOCK 12/23

W

[https://www.researchgate.net/publication/26409 ...](https://www.researchgate.net/publication/26409...)

Microbiological and clinical aspects of cervicofacial Actinomyces infections: An overview", "

100%

MATCHING BLOCK 18/23

SA

MIMD DISSERT_24261_SandyBarbosa.docx (D106919885)

type":"article-journal","volume":"7"},"uris":["http://www.mendeley.com/documents/?uuiid=687

a51fc-12ec-48ef-b9e0-8b1cad1ab207"]}], "mendeley":{"formattedCitation":"(Gajdács et al., 2019)", "plainTextFormattedCitation":"(Gajdács et al., 2019)", "previouslyFormattedCitation":"(Gajdács et al., 2019)", "

100%

MATCHING BLOCK 19/23

SA

MIMD DISSERT_24261_SandyBarbosa.docx (D106919885)

properties":{"notelIndex":0,"schema":"https://github.com/citation-style-language/schema/raw/master/csl-citation.json"} (

Gajdács et al., 2019).

2. EPIDEMIOLOGIA As infeções por Actinomyces sp. são, em geral, consideradas raras, com uma incidência anual calculada nos anos 1970 de cerca de 1/300.000 pessoas (Boyanova et al., 2015; Gajdács et al., 2019). Ainda assim, acredita-se que a incidência de infeções por estes bacilos anaeróbios Gram positivo poderá encontrar-se subestimada, uma vez que muitos laboratórios continuam a ter dificuldades no seu diagnóstico (Gajdács et al., 2019). Estes microrganismos são indolentes e fastidiosos nutricionalmente, necessitando de meios específicos e/ou tempos de incubação mais prolongados, o que desencoraja a obtenção da sua identificação precisa (Gajdács et al., 2019). A incidência da doença é superior em indivíduos do género masculino com um rácio de 3:1, exceto na forma pélvica da doença, e entre os 20 e os 60 anos, com um pico de incidência entre os 40 e 50 anos de idade (Boyanova et al., 2015; Sharma et al., 2021). Quanto às causas desta incidência aumentada no género masculino, foram reportadas apenas evidências circunstanciais principalmente associadas a fatores ambientais, não tendo sido documentadas correlações com fatores fisiológicos, bioquímicos ou hormonais (Gajdács et al., 2019). O uso de DIU tem aumentado a incidência em mulheres (Sharma et al., 2021). Fatores raciais, sazonais, geográficos ou ocupacionais não parecem correlacionar-se com a incidência da doença, ainda que até aos anos 70 se verificasse um aumento da prevalência em países em desenvolvimento e áreas rurais, nomeadamente devido a condições sanitárias deficitárias e baixo nível socioeconómico, que condiciona menor literacia em saúde e acesso mais difícil aos cuidados de saúde (Boyanova et al., 2015; Gajdács et al., 2019). Estima-se que a mortalidade se situe entre os 0 e os 28% (Boyanova et al., 2015).

3. ETIOLOGIA Anatomicamente, as infeções por Actinomyces sp. podem ser divididas em cervicofaciais (incluindo o sistema nervoso central (SNC)), abdominais, torácicas (incluindo as pulmonares), pélvicas e cutâneas, sendo as infeções cervicofaciais as mais prevalentes na prática clínica, correspondendo a 60% dos casos (Gajdács et al., 2019; Sharma et al., 2021). Espécies de Actinomyces sp. foram também descritas em algumas apresentações clínicas incomuns, como abscessos mamários, axilares, perianais e perineais, infeções de próteses da anca e joelho e pericardite (Gajdács et al., 2019). A actinomicose cervical tem, maioritariamente, causa odontogénica, nomeadamente a partir de um dano na mucosa, causado por higiene oral desadequada (cáries dentárias, gengivite, infeção de dentes em erupção) ou trauma (extração dentária, lesão da mucosa local causada por neoplasia, radiação ou cirurgia cervicofacial) (Gajdács et al., 2019; Sharma et al., 2021; Valour et al., 2014). Apesar disso, outras localizações para a infeção primária têm vindo a ser descritas, nomeadamente língua, seios perinasais, ouvido médio, laringe, canais lacrimais e glândula tiroidea (Valour et al., 2014).

O envolvimento do SNC ocorre em menos de 5% dos casos (Roth & Ram, n.d.). Neste caso, Actinomyces sp. está principalmente envolvido em abscessos cerebrais, apesar de também terem sido descritos casos de meningite, meningoencefalite, abscesso epidural e empiema subdural (Roth & Ram, n.d.; Valour et al., 2014). O envolvimento do SNC pode ocorrer por disseminação hematogénica a partir do pulmão, por contiguidade a partir de infeção cervicofacial ou como consequência de um trauma penetrante ou cirurgia cervicofacial (Gajdács et al., 2019; Valour et al., 2014).

Já a actinomicose torácica está primariamente associada a aspiração de saliva ou de conteúdo gástrico contendo Actinomyces sp. ou a extensão direta de uma infeção cervicofacial (Gajdács et al., 2019; Sharma et al., 2021; Valour et al., 2014). Constitui fator de risco para a actinomicose pulmonar qualquer doença pulmonar crónica que conduza a

destruição tecidual e da barreira mucosa, como, por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica, bronquiectasias, tuberculose ou silicose (Sharma et al., 2021). Por outro lado, a actinomicose pulmonar pode ser associada a disseminação extrapulmonar para a pleura, mediastino e parede torácica com fistulização e supuração crônicas (Valour et al., 2014).

A infecção abdominal resulta geralmente de disseminação a partir de perfurações intestinais ou por aumento da permeabilidade intestinal, em contexto de infecção de víscera oca, como apendicite ou diverticulite (Gajdács et al., 2019; Valour et al., 2014). A infecção localizada ao esôfago é incomum e está, geralmente, relacionada com imunossupressão por doença maligna, infecção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou transplante de órgão sólido (Abdalla et al., 2005; Valour et al., 2014).

A actinomicose pélvica, causada mais frequentemente por *A. israelii*, está relacionada com a implantação prolongada de DIU, a qual tem, também, um efeito traumático erosivo no epitélio, que pode facilitar a disseminação da actinomicose (Gajdács et al., 2019; Valour et al., 2014). Existem, também, relatos de actinomicose pélvica enquanto complicação rara de técnicas de reprodução medicamente assistida (Asemota et al., 2013).

Actinomicose da pele e tecidos moles é rara, mas pode ocorrer secundariamente a lesões cutâneas (Sharma et al., 2021).

Actinomyces sp. pode também estar envolvido em infecções ósseas e articulares extrafaciais, apesar da actinomicose cervical ser o tipo de actinomicose que mais frequentemente inclui o atingimento ósseo (Valour et al., 2014). Várias formas clínicas de actinomicose óssea e articular extrafacial foram já descritas, apesar dos poucos casos clínicos descritos na literatura, nomeadamente, disseminação hematogénica de doença localizada, disseminação por contiguidade de actinomicose pulmonar para a coluna vertebral e infecções polimicrobianas seguidas de exposição óssea, nomeadamente em doentes com paraplegia e osteomielite da tuberosidade isquiática (Bennett et al., 2020; Valour et al., 2014). Alguns relatos na literatura, expõem, por exemplo, um caso de infecção hematogénica de uma prótese total da anca diagnosticado nove meses após um procedimento dentário não invasivo e um caso de infecção crónica por *Actinomyces* sp. de uma prótese do joelho num indivíduo utilizador de drogas por via endovenosa (Brown & Drinkwater, 2012; Zaman et al., 2002). Doentes com este tipo de infecções têm sintomas semelhantes a outras infecções ósseas e articulares crónicas (Valour et al., 2014).

Outros fatores de risco gerais para o desenvolvimento da doença são a infecção por VIH, neoplasias hematológicas ou tumores sólidos, transplantação de órgão sólido, nomeadamente renal e pulmonar, administração de anticorpos monoclonais, como os inibidores do fator de necrose tumoral alfa, infliximab e etanercept, quimioterapia ou corticoterapia em dose elevada, consumo de anti-inflamatórios não esteróides, desnutrição, diabetes, alcoolismo, tabagismo, inalação de partículas, baixo estatuto socioeconómico, epilepsia, doença de Crohn ou doenças hereditárias (como telangiectasia hemorrágica hereditária e doenças granulomatosas crónicas) (Gajdács et al., 2019; Valour et al., 2014). Apesar dos fatores de risco descritos, é, na generalidade, aceite que o risco de actinomicose é semelhante em doentes imunocomprometidos e imunocompetentes (Boyanova et al., 2015). O proposto risco mais elevado de actinomicose em doentes imunocomprometidos requer avaliação adicional através de novos estudos (Boyanova et al., 2015).

Tabela 11 - Principais Locais de Infecção

Cervicofacial (incluindo SNC) 40-60% Zonas Afetadas: • Maxilares superior e inferior 50%

- Região geniana 10-15%
- Região mentoniana 10-15%
- Ramo e ângulo mandibulares 5-10%
- SNC (abcesso cerebral, meningite, meningoencefalite, abcesso epidural, empiema subdural) 5-10%
- Língua, seios perinasais, ouvido médio, laringe, canais lacrimais, tiróide 0-5%

Abdominal 20-30% Torácica 20-25% Pélvica 3-5% Cutânea 3-5% Fonte:

100%

MATCHING BLOCK 13/23

W

<https://doi.org/10.3390/dj7030085>

Gajdács, M., Urbán, E., & Terhes, G. (2019). Microbiological and clinical aspects of cervicofacial *Actinomyces* infections: An overview. *Dentistry Journal*, 7(3), 1–16. <https://doi.org/10.3390/dj7030085> 4.

FISIOPATOLOGIA As espécies de *Actinomyces* sp. têm um baixo grau de virulência, contudo podem causar infecções graves quando existe dano tecidual, com subsequente quebra da barreira mucosa, reação de corpo estranho, tecidos desvitalizados ou fatores de virulência de outras bactérias (Boyanova et al., 2015; Sharma et al., 2021). Um dos fatores de virulência identificados em algumas espécies são as fimbrias, cuja capacidade de se ligar ao colagénio pode contribuir para o desenvolvimento de osteomielite (Boyanova et al., 2015). A capacidade de formar biofilme poroso em superfícies de cobre foi descrita para a espécie *A. israelii*, não sendo a mesma inibida pela toxicidade do cobre (Boyanova et al., 2015; Carrillo et al., 2010). Para além disso, *A. naeslundii* e *A. viscosus* têm sido descritos como fortes produtores de biofilme (Boyanova et al., 2015). A produção de biofilme está geralmente ligada a progressão da infecção aguda para doença crónica e coloca entraves à antibioterapia contra as próprias infecções (Boyanova et al., 2015). Quando quebrada a barreira mucosa, o hospedeiro reage, iniciando uma intensa resposta inflamatória (Sharma et al., 2021). Uma fase inflamatória aguda da doença, que se manifesta como uma dolorosa reação celulítica, é ocasionalmente observada na doença cervicofacial ou na infecção de tecidos moles noutra localização (Bennett et al., 2020).

Após a invasão tecidual, o microrganismo desenvolve uma infecção granulomatosa crónica caracterizada pela formação de pequenos nódulos designados grânulos de enxofre, devido à sua coloração amarelada (Valour et al., 2014). Estas formações, com cerca de 0,1 a 1 milímetros de diâmetro, são estabilizadas por um complexo proteína-polissacárido que fornece à bactéria um mecanismo de resistência às defesas do hospedeiro, inibindo a fagocitose (Valour et al., 2014).

Com a evolução ocorre supuração com flutuação central (Bennett et al., 2020). A fibrose extensa, característica da doença, pode ser mínima, nomeadamente nas lesões pulmonares ou do SNC (Bennett et al., 2020). Com o tempo, pode desenvolver-se um processo de fistulização desde o abscesso até à pele, órgãos adjacentes ou osso, dependendo da localização da lesão, trajetos estes que podem fechar espontaneamente e voltar a formar-se (Bennett et al., 2020). A pele sobrejacente pode adquirir uma tonalidade avermelhada ou azulada (Bennett et al., 2020; Sharma et al., 2021).

A disseminação linfática associada a linfadenopatias é rara, assim como a disseminação hematogénica, no entanto esta pode ocorrer ocasionalmente e associar-se a uma forma fulminante da infecção, que se tornou rara devido à antibioterapia (Bennett et al., 2020).

A doença "clássica" é caracterizada por uma ou várias lesões fibróticas que sofrem um crescimento contíguo indolente que não respeita planos tecidulares (Bennett et al., 2020; Sharma et al., 2021).

Contudo, os fatores responsáveis por esta via patogénica permanecem pouco claros, sendo a fase crónica aquela que é vista mais frequentemente (Bennett et al., 2020; Sharma et al., 2021).

5. SINAIS E SINTOMAS

6.1 Actinomicose Cervicofacial É a forma mais comum e envolve normalmente os tecidos circundantes do maxilar superior e mandíbula, sendo a apresentação mais frequente uma massa indolor, progressiva, de consistência dura, com ou sem coloração avermelhada/azulada da pele sobrejacente, que, eventualmente, evolui para múltiplos abscessos com fistulização e drenagem purulenta com grânulos de enxofre (daí ser chamada frequentemente de "lumpy jaw syndrome" ou síndrome do maxilar nodular) (Sharma et al., 2021; Valour et al., 2014). Dificuldade na mastigação e trismus podem ocorrer em estádios crónicos da infecção devido ao envolvimento dos músculos da mastigação, não estando geralmente associadas linfadenopatias (Boyanova et al., 2015; Sharma et al., 2021; Valour et al., 2014). Existe envolvimento do osso em, aproximadamente, 10% dos casos (Valour et al., 2014). *Actinomyces* sp. pode também ser responsável por osteomielite maxilar em doentes com sinusite maxilar odontogénica (Saibene et al., 2013). Para além disso, este agente tem sido implicado na patogénese da osteonecrose maxilar associada aos bifosfonatos. (Gallay et al., 2013). A ocorrência desta patologia está associada à duração da terapêutica com bifosfonatos, corticoterapia concomitante e lesão mucosa, sendo que esta última facilita a colonização e invasão da mucosa por *Actinomyces* sp. detetadas em biofilme nos ossos de doentes com osteonecrose da mandíbula associada a bifosfonatos (Gallay et al., 2013).

6.2 Actinomicose Torácica

A actinomicose do trato respiratório inclui actinomicose pulmonar, brônquica e laringea, sendo a actinomicose pulmonar o terceiro tipo mais comum de actinomicose no adulto, embora mais raro em crianças (Valour et al., 2014). A infecção possui tropismo para os lobos inferiores e periferia, refletindo provavelmente o papel da aspiração na fisiopatologia da doença (Kim et al., 2013). Os estádios iniciais da actinomicose pulmonar são caracterizados por consolidações focais circundadas por nódulos, sendo esta fase, normalmente, assintomática ou associada a sintomas inespecíficos, como febre baixa e perda ponderal (Sharma et al., 2021; Valour et al., 2014). Este envolvimento pulmonar pode levar ao desenvolvimento secundário de uma massa, com ou sem cavitação, e invasão dos tecidos adjacentes, frequentemente

confundido com uma neoplasia (Valour et al., 2014). Nesta fase, a actinomicose pulmonar é caracterizada por uma lesão fibrótica com crescimento contíguo lento que não respeita as barreiras anatómicas (Valour et al., 2014). Gradualmente, a massa pulmonar torna-se mole, com um centro purulento e pode ser seguida de cavitação, a qual cursa com drenagem brônquica purulenta, mimetizando tuberculose, ou drenagem espontânea através da parede torácica com formação de fístulas (Valour et al., 2014). A apresentação clínica com cavitação pulmonar associada a fistulização na parede torácica deve levar o profissional de saúde a suspeitar de actinomicose (Valour et al., 2014). Com a evolução da doença, pode haver disseminação para a pleura, pericárdio e parede torácica (Boyanova et al., 2015).

A infecção pode ser aguda ou subaguda, no entanto, uma vez que o diagnóstico é desafiante, muitos dos casos são diagnosticados na fase crônica (Sharma et al., 2021). Nesta fase, os indivíduos afetados apresentam sintomas constitucionais como febre moderada, perda ponderal e sintomas semelhantes aos de outras infecções pulmonares, como tosse produtiva, hemoptises, dispneia e dor torácica (Valour et al., 2014). O aparecimento de hemoptises parece ser mais frequente em indivíduos com comorbidades (Kim et al., 2013). Se a doença for extensa e o hospedeiro imunocomprometido, pode cursar com hipoxemia grave e Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (Sharma et al., 2021). Contudo, a administração precoce de antibióticos reduz a incidência de complicações ou quadros mais graves (Kim et al., 2013).

A actinomicose brônquica é rara, podendo ocorrer após uma disrupção da barreira mucosa, nomeadamente em indivíduos com stents endobrônquicos (frequentes em doentes transplantados) ou história de aspiração brônquica de corpo estranho (como, por exemplo, uma espinha de peixe) (Valour et al., 2014).

No que diz respeito à actinomicose laríngea, diferentes formas têm sido descritas, nomeadamente actinomicose das cordas vocais, que pode mimetizar carcinoma ou papiloma primários, apresentando-se mais frequentemente como uma lesão ulcerativa (Valour et al., 2014).

6.3 Actinomicose Gastrointestinal A infecção pode envolver o esófago, apêndice, cego e cólon e a apresentação depende do local da infecção, sendo que, na doença esofágica, a disfagia é o sintoma mais comum e, noutros locais, a doença apresenta-se com sintomas inespecíficos como febre baixa, perda ponderal, astenia, náuseas, vômitos, alterações do trânsito gastrointestinal e dor abdominal, com ou sem massa palpável (Sharma et al., 2021). Esta apresentação variável pode mimetizar patologias como apendicite aguda, diverticulite, neoplasia maligna e obstrução intestinal (Lisa-Gracia et al., 2017). Apresenta-se, em cerca de 65% dos casos, como um tumor com crescimento indolente na região ileocecal (menos frequentemente localizado no estômago, fígado, reto ou vários órgãos) (Boyanova et al., 2015). Mais raramente, o fígado e o trato biliar também podem estar envolvidos, nestes casos com sintomas como dor no quadrante abdominal superior direito e icterícia (Sharma et al., 2021).

6.4 Actinomicose Geniturinária Os sintomas mimetizam tumores ginecológicos, tanto benignos como malignos, podendo a apresentação incluir dor abdominal nos quadrantes inferiores, obstipação e corrimento vaginal (Sharma et al., 2021; Valour et al., 2014). A febre é rara, a menos que a doença se dissemine para o peritoneu (Sharma et al., 2021; Valour et al., 2014). Todos os níveis do trato geniturinário podem ser atingidos, apresentando-se como pielonefrite ou abscesso renal/perirrenal, no caso de envolvimento do rim, obstrução ureteral ou fistulização vesical, cutânea ou uterina, no caso de extensão da doença pélvica (Jameson et al., 2018).

6.5 Actinomicose do Sistema Nervoso Central Em doentes sem afeção meníngea, os sinais e sintomas são semelhantes a outras lesões ocupantes de espaço e são indistinguíveis de outras infecções, exceto pelo longo intervalo de tempo até ao diagnóstico (Smego, 1987). Assim, os doentes experienciam sintomas como cefaleia, fraqueza muscular focal, perda de sensibilidade e convulsões (Bennett et al., 2020; Valour et al., 2014). A febre está presente de forma variável (Bennett et al., 2020).

6. DIAGNÓSTICO A apresentação clínica é variável, dependendo do local de infecção, assim, colher uma boa história clínica, que inclua fatores de risco, é essencial (Sharma et al., 2021). Existem três apresentações clínicas que, uma vez presentes, devem fazer suspeitar desta patologia específica: (1) combinação de cronicidade com progressão através das barreiras anatómicas e outras características de massa que mimetizam frequentemente malignidade; (2) desenvolvimento de uma fístula que pode resolver espontaneamente e recorrer; (3) infecção refratária após um curto período de antibioterapia, uma vez que a actinomicose requer antibioterapia prolongada (Jameson et al., 2018). O diagnóstico de actinomicose deve ser feito adequadamente e de forma rápida, uma vez que a mortalidade associada pode atingir os 28% (Gajdács et al., 2019). O início célere da terapêutica toma ainda maior importância nos casos de actinomicose cervicofacial, de modo a controlar a infecção e evitar a disseminação para órgãos distantes, como cérebro, pulmões e trato gastrointestinal, resultando em infecção concomitante nessas localizações (Gajdács et al., 2019).

O gold standard para o diagnóstico é a biópsia dirigida com colheita de tecido ou material purulento e posterior cultura em anaerobiose (Sharma et al., 2021). No entanto, a coloração Gram dos tecidos infetados ou do material purulento é mais útil por ser mais célere e sensível que a cultura, a qual é negativa em cerca de 50% dos casos no contexto de antibioterapia prévia, infeção polimicrobiana, falha técnica no transporte e processamento laboratorial ou tempo limitado de incubação (Sharma et al., 2021). A maioria das espécies de *Actinomyces* sp. são anaeróbios facultativos, no entanto, algumas espécies, como *A. meyeri*, são estritamente anaeróbias, pelo que as culturas devem ser incubadas numa atmosfera anaeróbia a uma média de 37°C e cultivadas em agar de chocolate (Valour et al., 2014). Importa acrescentar que o recurso a meios semi-seletivos pode aumentar as taxas de isolamento, através da inibição do crescimento de outros organismos concomitantes (Valour et al., 2014). É necessária uma duração de incubação de pelo menos 10 dias para se poder considerar uma cultura negativa (Valour et al., 2014).

Para obter melhores resultados, o clínico deve comunicar a sua suspeita diagnóstica ao patologista, de modo a que sejam feitas culturas anaeróbias por períodos prolongados, proporcionando um ambiente ótimo para identificação deste microrganismo (Sharma et al., 2021).

A identificação bacteriológica de *Actinomyces* sp. de um local normalmente estéril confirma o diagnóstico de actinomicose (Valour et al., 2014). Para além disso, a identificação de *Actinomyces* sp. na mucosa, onde estas bactérias se alojam habitualmente, tem pouco significado na ausência de grânulos de enxofre ou de um achado típico da doença, enaltecendo a importância da combinação entre a investigação microbiológica e a análise histológica (Valour et al., 2014).

A coloração de Gram demonstra bacilos filamentosos gram-positivos com grânulos de enxofre, característicos da infeção, aspeto que permite estabelecer um diagnóstico primário em amostras apropriadas de biópsia tecidular ou aspirado purulento (Sharma et al., 2021).

Os métodos histopatológicos tomam especial importância, uma vez que, num estudo realizado, estas bactérias foram encontradas em 32% das amostras arquivadas coradas com hematoxilina-eosina e ácido periódico de Shiff de indivíduos com suspeita clínica de actinomicose e cujas culturas foram negativas (Lo Muzio et al., 2014). Granulomas actinomicóticos podem ser observados contendo grânulos de enxofre e tecido granulomatoso constituído por fibroblastos, plasmócitos, células gigantes e polimorfonucleares (Boyanova et al., 2015).

Deve-se ter, no entanto, em conta que os grânulos de enxofre não são específicos de actinomicose e podem, também, ser observados em infeções por *Nocardia brasiliensis* e *Streptomyces madurae* (Boyanova et al., 2015). Para além disso, a sua presença é inconsistente e é encontrada apenas em cerca de metade dos casos de actinomicose abdominal (Boyanova et al., 2015).

Os métodos convencionais são muitas vezes insuficientes para diagnosticar actinomicose, podendo ser úteis métodos moleculares como, por exemplo, a sequenciação genética do ácido ribonucleico (RNA) ribossómico 16S (nomeadamente para diferenciar a actinomicose da nocardiose) (Boyanova et al., 2015).

A imunofluorescência tem pouca sensibilidade, mas alta especificidade, podendo ser usada para confirmar o diagnóstico, já que os testes serológicos não são úteis neste contexto (Sharma et al., 2021).

Relativamente aos exames imagiológicos, estes podem revelar algumas características específicas de actinomicose, como a presença de uma massa infiltrativa com necrose supurativa no interior, e pode facilitar o diagnóstico diferencial entre actinomicose e neoplasia maligna (Boyanova et al., 2015).

Relativamente ao estudo complementar, o hemograma mostra habitualmente leucocitose com neutrofilia e associa-se a aumento de parâmetros inflamatórios, como a PCR (proteína C-reativa) e a velocidade de sedimentação; os resultados dos exames imagiológicos dependem do local de infeção e podem ser semelhantes aos de outras infeções crónicas (Boyanova et al., 2015; Sharma et al., 2021).

7.1 Actinomicose Cervicofacial Em doentes com actinomicose cervicofacial de origem odontogénica, as culturas são frequentemente negativas, uma vez que a prescrição de antibioterapia por via oral antes da biópsia/intervenção cirúrgica é comum (Valour et al., 2014). Os achados imagiológicos são inespecíficos e não contribuem para o diagnóstico etiológico, podendo, no entanto, ser úteis para determinar o grau de compromisso de tecidos moles e osso. A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) podem mostrar osteólise com reação periosteal e gás intralesional nas formas crónicas da infeção (Sharma et al., 2021; Valour et al., 2014).

7.2 Actinomicose Pulmonar Nestes casos, os achados dos exames imagiológicos também não são específicos (Sharma et al., 2021; Valour et al., 2014). Na apresentação aguda podem ser semelhantes a outras pneumonias e nas formas crónicas

podem cursar com massas pulmonares ou cavitações que mimetizam neoplasia ou outras infeções indolentes (Sharma et al., 2021). Os achados em TC variam com a duração da doença e incluem consolidação, cavitação, derrame pleural, linfadenopatia, atelectasia e padrão em vidro despolido (Sharma et al., 2021; Valour et al., 2014). Mais uma vez, o gold standard é o exame histológico e cultura bacteriana de tecido biopsado, podendo este ser obtido através de broncoscopia, biopsia guiada por TC ou toracoscopia guiada por vídeo (Sharma et al., 2021; Valour et al., 2014). Culturas anaeróbias de líquido pleural raramente permitem o crescimento bacteriano e culturas de expectoração não serão úteis para o diagnóstico, a menos que o doente apresente doença cavitada, quem caso contrário pode representar uma colonização (Sharma et al., 2021). A espécie mais frequentemente isolada na actinomicose com envolvimento pulmonar é *A. meyeri* (Valour et al., 2014). De notar que deverá ser realizada uma broncoscopia, de modo a excluir neoplasia maligna (Valour et al., 2014).

7.3 Actinomicose Gastrointestinal A actinomicose abdominal constitui um desafio diagnóstico, uma vez que podem passar meses a anos desde o evento inicial (como apendicite, diverticulite, doença péptica ulcerativa, perfuração por corpo estranho, cirurgia vesical ou disseminação a partir de doença pélvica associada a uso de DIU) até ao reconhecimento clínico da infeção (Jameson et al., 2018). Mais uma vez, os exames imagiológicos são inespecíficos, sendo que, em fases crónicas, a TC pode mostrar fístulas enterocutâneas com múltiplos abscessos abdominais (Sharma et al., 2021). Para além disso, o diagnóstico pré-operatório é difícil de atingir, dado que os exames culturais e patológicos são essenciais para o diagnóstico (Lisa-Gracia et al., 2017). Através de colonoscopia e biopsia endoscópica ou aspiração guiada por TC, o exame histológico do tecido pode fornecer o diagnóstico (Lisa-Gracia et al., 2017).

7.4 Actinomicose Geniturinária Na avaliação laboratorial, para além da leucocitose com neutrofilia e elevação da PCR, o marcador tumoral CA-125 (cancer antigen 125), que está normalmente associado às neoplasias do ovário, pode também estar aumentado nos casos de actinomicose (Choi et al., 2010; Valour et al., 2014). No que diz respeito aos exames de imagem, na TC pode ser evidente uma massa pélvica com lesão quística e linfadenopatias em 40 a 60% dos casos (Sharma et al., 2021; Valour et al., 2014). Este exame torna-se mais vantajoso do que a ecografia uma vez que a imagem de alta resolução torna possível distinguir doença maligna de não maligna (Boyanova et al., 2015). Nestes casos deve ser obtida uma biópsia tecidual, de modo a excluir neoplasia pélvica (Sharma et al., 2021). Importa notar que a presença de abscesso tubo-ovário é altamente sugestiva de actinomicose (Sharma et al., 2021; Valour et al., 2014).

A actinomicose vesical pode apresentar-se de forma semelhante ao carcinoma da bexiga, com espessamento da parede e hematúria (Sharma et al., 2021; Valour et al., 2014). Em doentes nos quais se suspeita de actinomicose primária da bexiga, uma biopsia guiada por imagem é útil para o diagnóstico antes de se proceder à receção cirúrgica (Choi et al., 2010).

Actinomyces sp. pode ser detetado na urina, recorrendo a colorações e culturas apropriadas (Jameson et al., 2018).

7.5 Actinomicose do Sistema Nervoso Central A aparência radiológica de um abscesso cerebral causado por *Actinomyces* sp. consiste numa lesão com halo hiperdenso e restrição à difusão, semelhantes a outros abscessos piogénicos (Roth & Ram, n.d.). O diagnóstico baseia-se principalmente na aspiração estereotáxica do material purulento, revelando *Actinomyces* sp. em culturas e grânulos de enxofre em exames anatomopatológicos (Valour et al., 2014).

7. TRATAMENTO Em primeiro lugar, é importante realçar que a gestão da actinomicose deve ser feita por uma equipa multidisciplinar, a qual, de acordo com a situação em causa pode ser constituída por um infeciologista, um intensivista, um cirurgião geral, um endocrinologista e um internista (Sharma et al., 2021). A resistência à antibioterapia não é um problema premente na gestão das infeções por este agente, uma vez que este é normalmente suscetível à maioria dos betalactâmicos, nomeadamente à penicilina G e amoxicilina (Valour et al., 2014). Uma vez que *Actinomyces* sp. não produz betalactamases, não é útil combinar um betalactâmico com um inibidor das betalactamases, exceto se existirem outros microrganismos envolvidos, como Enterobacterales (Valour et al., 2014). Cefalosporinas de 3ª geração deverão ser menos usadas, dado que certas espécies são intrinsecamente resistentes ao ceftriaxone, como *Actinomyces europaeus* e *Actinomyces graevenitzii* (Valour et al., 2014). Piperacilina/tazobactam, imipenem e meropenem são antibióticos ativos, no entanto o recurso a antibióticos de largo espectro deve ser evitado, de modo a não promover o desenvolvimento de estirpes resistentes (Valour et al., 2014). Se o indivíduo é alérgico à penicilina, as alternativas incluem clindamicina, macrólidos (eritromicina, claritromicina ou azitromicina) e doxiciclina (Sharma et al., 2021).

A terapêutica geralmente prolonga-se por entre seis e 12 meses, podendo ser, no entanto, encurtada se o doente for submetido a cirurgia de controlo do foco da infeção, dependendo esta do local e da extensão da doença (Sharma et al., 2021). A necessidade de terapêutica prolongada deve-se, essencialmente ao endurecimento do tecido infetado e

diminuição do fluxo sanguíneo, o que resulta numa menor penetração do antibiótico no mesmo (Boyanova et al., 2015). A resposta ao tratamento pode ser monitorizada imagiologicamente (Sharma et al., 2021).

As formas graves de actinomicose cervicofacial, torácica, abdominal e pélvica podem se tratadas com penicilina G endovenosa (12-24 milhões de unidades por dia) durante duas a seis semanas, seguido de terapêutica com penicilina V oral (ou amoxicilina) durante, pelo menos, seis meses (Boyanova et al., 2015).

A abordagem cirúrgica pode ser necessária, por exemplo, em infeções com grande quantidade de tecido necrótico, com formação de fistulas, em doentes não responsivos à terapêutica médica e para excluir, de forma definitiva, neoplasia maligna (Boyanova et al., 2015).

Importa ressaltar também, como medidas gerais e preventivas, a redução do consumo de álcool, a higiene oral adequada e a troca do DIU, nas mulheres, a cada cinco anos (Sharma et al., 2021). Com uma boa higiene oral, abstinência alcoólica e boa acessibilidade a terapêutica médica e cirúrgica adequadas os outcomes e a taxa de mortalidade têm melhorado e o prognóstico é excelente (Sharma et al., 2021). Já em casos de doença extensa ou complicada, a morbidade é elevada, podendo a doença ser fatal (Sharma et al., 2021).

8.1 Actinomicose Cervicofacial As situações que podem exigir uma abordagem cirúrgica são a drenagem de abscessos volumosos, marsupialização dos tratos fistulosos, excisão de lesões fibróticas e/ou desbridamento de tecido ósseo necrosado, nos casos de osteomielite (Oostman & Smego, 2005; Valour et al., 2014). Como já descrito, os antibióticos de escolha para o tratamento da actinomicose são betalactâmicos, no entanto, a penetração destes no osso é baixa (10 a 20% da dose administrada) (Bennhoff, 1984). Assim, apesar da terapêutica dever ser individualizada, em casos graves devem ser administradas, inicialmente, altas doses de penicilina IV (18-24 MUI/dia), durante duas a seis semanas, seguido de antibioterapia oral com penicilina ou amoxicilina, numa duração total de seis a 12 meses (Jameson et al., 2018).

O prognóstico é, geralmente, favorável e a recuperação total ocorre em mais de 90% dos doentes tratados unicamente com antibioterapia (Oostman & Smego, 2005).

De notar que a actinomicose cervicofacial moderada tem sido tratada com sucesso com regimes antibióticos mais curtos do que os convencionais, nomeadamente, tetraciclina ou penicilina oral durante períodos inferiores a dois meses (Conant & Wechsler, 1992).

Para além disto, existem regimes antibióticos para a actinomicose cervicofacial que incluem penicilina G 12 milhões de unidades por dia e metronidazol 500mg, três vezes por dia, administrados de forma endovenosa, durante cerca de uma a quatro semanas (Moghimi et al., 2013). O metronidazol, apesar de ser um agente inativo contra *Actinomyces* sp., é usado para inibir os anaeróbios responsáveis pela coinfeção (Moghimi et al., 2013).

8.2 Actinomicose Óssea e Articular Extra-facial Em todos os doentes com este tipo de infeção, o tratamento deve-se basear em antibioterapia prolongada, em altas doses, intravenosa e depois oral, com betalactâmicos, tal como para as restantes formas (Valour et al., 2014). Em doentes com disseminação hematogénea é importante recorrer à cirurgia nos casos em que ocorrem complicações e, em doentes com infeções associadas a biomateriais (como as próteses), estes devem ser removidos (Lew & Waldvogel, n.d.; Valour et al., 2014). Naqueles com disseminação à coluna vertebral por contiguidade a partir de um foco pulmonar, a cirurgia está indicada em caso de abscessos de grandes dimensões ou em doentes com complicações neurológicas (Valour et al., 2014). Quando existe infeção de ossos e articulações que condicionam exposição óssea, o desbridamento cirúrgico é também frequentemente necessário (Valour et al., 2014).

8.3 Actinomicose Pulmonar

No que diz respeito ao tratamento da actinomicose pulmonar, é necessária terapêutica prolongada com antibioterapia em altas doses, existindo evidência de que doentes tratados medicamente durante menos de três meses têm maior risco de recorrência e complicações locais (Kolditz et al., 2009; Valour et al., 2014). No que diz respeito à antibioterapia, num estudo que incluiu 94 doentes foi demonstrado que cerca de 50% dos casos tiveram de ser submetidos a cirurgia, nomeadamente aqueles que foram tratados com cefalosporinas em vez de penicilina G, sugerindo a penicilina mais eficaz no tratamento desta patologia (Kim et al., 2013).

Há ainda estudos que indicam que doentes submetidos a cirurgia têm um outcome mais favorável, recomendando-se então esta via de tratamento em doentes com formas de actinomicose pulmonar complicadas (nomeadamente nos doentes com hemoptise), doentes que não respondem favoravelmente a altas doses de penicilina ou doentes em que se pretende excluir definitivamente a hipótese de neoplasia (Song et al., 2010).

8.4 Actinomicose Gastrointestinal Tal como noutras formas de actinomicose, o tratamento baseia-se em antibioterapia prolongada, ainda que, em casos complicados, a cirurgia seja necessária, nomeadamente nos casos em que ocorre fistulização ou obstrução intestinal (Boyanova et al., 2015; Valour et al., 2014).

8.5 Actinomicose Geniturinária A actinomicose geniturinária associada à colocação de DIU está diretamente relacionada com a duração deste uso, daí que seja recomendada a substituição do DIU a cada cinco anos e a sua remoção nos casos de infeção associada ao mesmo (Choi et al., 2010; Valour et al., 2014). A antibioterapia é o tratamento principal, sendo que a sua duração pode ser encurtada nos casos submetidos a receção cirúrgica extensa de uma massa genital de pequenas dimensões (Choi et al., 2010; Valour et al., 2014).

8.6 Actinomicose do Sistema Nervoso Central O tratamento de um abscesso cerebral causado por *Actinomyces* sp. requer, para além da antibioterapia prolongada, drenagem do conteúdo purulento, sendo que existem estudos que indicam que esta seja necessária em abscessos com uma dimensão superior a dois centímetros (Akhaddar et al., n.d.; Smego, 1987; Valour et al., 2014). A mortalidade global para as infeções tratadas foi de 28%, sendo que cerca de 54% dos sobreviventes sofreram de sequelas neurológicas (Smego, 1987).

8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL O diagnóstico diferencial depende do local de infeção. Sendo uma infeção lentamente progressiva, pode mimetizar neoplasias benignas e malignas, assim como nocardiose e tuberculose (Sharma et al., 2021). Outros diagnósticos diferenciais importantes (conforme a localização) são abscessos cerebral e dentário, pneumonia de aspiração, pneumonia fúngica, abscesso pulmonar, apendicite, diverticulose, doença de Chron e doença inflamatória pélvica (Sharma et al., 2021). Os exames complementares de diagnóstico, em especial no que concerne à imagem, cultura e histopatologia, devem ser também dirigidos à exclusão das hipóteses citadas.

9. COMPLICAÇÕES A antibioterapia prolongada é geralmente imprescindível, mas o prognóstico é excelente. Com uma higiene oral adequada, abstinência alcoólica e acessibilidade às terapêuticas médica e cirúrgica adequadas, os outcomes e a taxa de mortalidade têm melhorado (Sharma et al., 2021). Já nos casos com doença extensa ou complicada, a morbilidade é superior, podendo mesmo a doença ser fatal (Sharma et al., 2021). As complicações da actinomicose incluem o desenvolvimento de abscessos e a disseminação da infeção (Sharma et al., 2021). A osteomielite é uma possível complicação com envolvimento mais frequente das costelas, vértebras e mandíbula (Sharma et al., 2021). Já o envolvimento do SNC pode associar-se a meningite, abscesso cerebral e actinomicetoma (Sharma et al., 2021).

10. CASOS CLÍNICOS

11.1 Caso Clínico 1 - Actinomicose Óssea Trata-se de doente do sexo feminino, 70 anos de idade, com história médica conhecida de hipertensão arterial, acidente vascular cerebral em 2007 sem sequelas neurológicas e neoplasia da língua submetida a cirurgia em 1983, medicada em ambulatório com clopidogrel, nebivolol e ezetimiba/sinvastatina.

Iniciou em 2006 quadro de drenagem de exsudado purulento e dor no quadrante inferior esquerdo da cavidade oral, que relacionava com traumatismo protético, sem relação com extrações dentárias ou outras complicações. Foi admitido quadro de abscesso dentário e realizou diversos cursos de antibioterapia sem resolução do quadro, que evoluiu desfavoravelmente com extensão progressiva.

Em junho de 2008, por manter agravamento das queixas, foi realizada no serviço de Estomatologia do Hospital de Santa Maria limpeza e desbridamento cirúrgicos, tendo o exame anatomopatológico da amostra revelado aspetos sugestivos de infeção por *Actinomyces* sp. Foi iniciada terapêutica oral com amoxicilina 12/12h em pulsos curtos, com regressão temporária da sintomatologia.

Em abril de 2009, por agravamento do quadro, com tumefação mandibular extensa e exsudado purulento, fez TC que revelou extensa lesão osteolítica visível em localização posterior esquerda no corpo da mandíbula com rotura nas corticais interna e externa, áreas de reação periostal e pequenos sequestros, aspetos que correspondiam a processo de osteomielite. Iniciou novamente terapêutica oral com amoxicilina 8/8h, a qual cumpriu ininterruptamente durante um ano, havendo nesta altura melhoria definitiva da sintomatologia e ausência total de drenagem purulenta cerca de um mês após o início da antibioterapia.

Na TC de controlo, em maio de 2010 apresentava evolução favorável da lesão da hemimandíbula esquerda, que apresentava dimensões menores em comparação com o exame anterior, embora ainda permanecesse uma área osteolítica sequelar evidente.

Figura 11 – Comparação entre as TC realizadas pelo doente descrito no Caso Clínico 1 em abril de 2009 (à esquerda) e em maio de 2010 (à direita): evolução da lesão osteolítica da hemimandíbula esquerda

11.2 Caso Clínico 2 - Actinomicose Pulmonar Apresenta-se o caso de doente do sexo masculino, 58 anos de idade, com história médica conhecida de infeção por VIH em estadio C3 do Centers for Disease Control and Prevention por sarcoma de Kaposi mucocutâneo à data do diagnóstico inicial e contagem de linfócitos T CD4+ de 48 células/uL (4,8%), bronquite asmática e tumor do estroma gastrointestinal (GIST) do intestino delgado tratado cirurgicamente em 2008. Encontrava-se em seguimento na consulta de Imunodepressão do serviço de Doenças Infeciosas do Hospital de Santa Maria, desde outubro de 2011, tendo iniciado terapêutica antirretroviral com tenofovir/emtricitabina e darunavir/ritonavir associada a profilaxia primária para pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e toxoplasmose cerebral com cotrimoxazol, alterada posteriormente para atovaquona por toxidermia, com boa adesão, adequada supressão virológica e ligeira melhoria da situação imunitária.

Por manutenção da progressão das lesões de Sarcoma de Kaposi, com generalização cutânea e extenso envolvimento da face, iniciou ciclos de quimioterapia com doxorubicina lipossómica não peguilada em março de 2012. Como intercorrências, a destacar que desenvolveu um quadro caracterizado por astenia intensa, dispneia de esforço, tosse produtiva com expectoração mucosa, dor na base do hemitórax direito e sudorese predominantemente noturna de agravamento progressivo e a condicionar acentuada limitação na realização das atividades de vida diárias.

Na investigação complementar inicial desta sintomatologia constatou-se derrame pleural no hemitórax direito com critérios de exsudado e avaliação laboratorial com aumento de parâmetros inflamatórios (PCR 6,74mg/dL). Realizou toracocentese diagnóstica e broncofibroscopia para exclusão de envolvimento visceral pelo sarcoma, tuberculose ou outra micobacteriose atípica, infeção fúngica ou outra doença oportunista.

O exame anatomopatológico das secreções e lavado broncoalveolar mostrou estruturas filamentosas compatíveis com *Actinomyces* sp. Recusou internamento para antibioterapia dirigida inicial com penicilina G endovenosa durante duas a quatro semanas, pelo que iniciou, em junho de 2012, terapêutica para a actinomicose com amoxicilina um grama de oito em oito horas, a qual cumpriu durante um ano. Apresentou uma boa evolução posterior, tanto do ponto de vista da actinomicose como do sarcoma de Kaposi e adequado controlo da infeção por VIH.

Figura 22 – Fotografia original das lesões de Sarcoma de Kaposi do doente descrito no Caso Clínico 2

Figura 33 – Radiografia de Tórax pósterio-anterior e de perfil realizada pelo doente descrito no Caso Clínico 2: derrame pleural no hemitórax direito

11.3 Caso Clínico 3 - Actinomicose Pélvica Trata-se de doente do sexo feminino, 26 anos de idade, melanodérmica, sem antecedentes pessoais relevantes, cirurgias ou alergias conhecidas. Seria portadora de DIU, o qual foi retirado dois anos antes. Apresentava, desde novembro de 2016, episódios de dor lombar bilateral associados a quadro consumptivo com perda de peso (18 kg em sete meses) e febre de predomínio noturno com sudação. Tinha também história de massa anexial bilateral diagnosticada por TC/RM em estudo em consulta de Ginecologia/Oncologia sem etiologia definida, com marcadores tumorais negativos e cistoscopia sem alterações.

É avaliada em consulta de Doenças Infeciosas após discussão do caso em maio de 2017. Ao exame objetivo, destacava-se o estado emagrecido da doente e o abdómen difusamente doloroso com massa pélvica volumosa.

Tinha realizado nova RM pélvica em março de 2017, que revelou volumosas massas sólidas com seguro ponto de partida anexial bilateral e provável componente tubário associado, confluentes no compartimento posterior. Estas massas teriam dimensões de 7x5x4,5 centímetros e 5,5x4,5x4 centímetros, à direita e à esquerda respetivamente, assim como evidentes características de agressividade, nomeadamente pela sua estrutura, restrição à difusão e também pelas características invasivas das estruturas adjacentes, nomeadamente do colo e corpo do útero, do reto e sigmoideia e da parede pélvica à direita. Foram descritas, também, várias adenopatias iliopélvicas bilaterais pequenas, de difícil discriminação dado o preenchimento pélvico pelas massas anexiais.

A biópsia guiada por TC, realizada em abril de 2017, mostrou estroma conjuntivo com intenso infiltrado inflamatório predominantemente linfoplasmocitário, mas também abundante em neutrófilos e, focalmente, tecido de granulação, tendo sido identificada uma colónia de microrganismos com morfologia suspeita de corresponder a *Actinomyces* sp.

Iniciou terapêutica com Amoxicilina um grama de seis em seis horas, com previsão de manter antibioterapia durante um ano. Como intercorrências, desenvolveu, uma semana após o início da terapêutica, intolerância oral à antibioterapia, tendo ficado internada e cumprido 14 dias de terapêutica endovenosa de indução com penicilina G quatro milhões de unidades de quatro em quatro horas e Clindamicina 900mg de oito em oito horas, para posteriormente retomar a terapêutica com amoxicilina.

Em novembro de 2017, apresentava-se com bom estado geral, tendo realizado TC que evidenciou significativa diminuição das dimensões das massas, nomeadamente quando comparadas com exame de março de 2017, o que traduzia regressão, ainda parcial, do processo de actinomicose tubo-ovárica. Posteriormente, em abril de 2018, a doente mantinha-se sem queixas. Analiticamente, não tinha alterações de relevo. A TC mostrava múltiplos quistos ováricos bilaterais de aspeto funcional à esquerda e aspeto mais heterogéneo a direita (possivelmente sequelares), pelo que foi enviada novamente à consulta de Ginecologia para exclusão de complicação e posterior decisão sobre suspensão de antibioterapia dada aparente boa evolução após um ano de tratamento médico.

Figura 44 – RM pélvica realizada pelo doente descrito no Caso Clínico 3: massas sólidas com ponto de partida anexial bilateral

11. DISCUSSÃO

Relativamente ao primeiro caso descrito, importa destacar que existiam alguns fatores que poderiam apontar para um diagnóstico de actinomicose, como a ausência de melhoria após curtos cursos de diversos antibióticos, a localização da infeção na mandíbula, correspondendo as infeções do maxilar superior e da mandíbula a 50% das actinomicoses cervicofaciais e a presença de traumatismo protésico enquanto fator desencadeante. Desconhece-se a existência de fístulas e o estado da higiene oral da doente. Por outro lado, a actinomicose é mais frequente em indivíduos do sexo masculino, com exceção da forma pélvica da infeção. A terapêutica antibiótica realizada, em conjunto com o desbridamento cirúrgico do tecido infetado, resultou numa boa evolução clínica, apesar da lesão osteolítica sequelar. No que diz respeito ao segundo caso clínico, são descritos alguns fatores de risco para o desenvolvimento desta infeção como o facto de ser um indivíduo do sexo masculino, ser imunocomprometido e ter realizado quimioterapia (devido a um Sarcoma de Kaposi secundário a infeção por VIH em estágio SIDA). Para além disso, são documentados achados compatíveis e frequentes numa infeção pulmonar por *Actinomyces* sp., como sintomas constitucionais, tosse produtiva, dispneia, dor torácica, derrame pleural e aumento de parâmetros inflamatórios. No entanto, existiam outras hipóteses diagnósticas mais prováveis, tendo sido feito o diagnóstico com base nos achados anatomopatológicos. Tratando-se de uma forma grave da infeção, num doente imunocomprometido, a melhor abordagem seria a antibioterapia endovenosa inicial com penicilina G, que o doente recusou, tendo, contudo, apresentado boa evolução com a terapêutica oral durante um ano.

Quanto ao terceiro caso, constitui um fator de risco para o desenvolvimento de actinomicose o facto de ser uma infeção pélvica numa mulher que seria portadora de DIU (apesar de desconhecermos quanto tempo esteve colocado). O quadro clínico incluía características comuns na actinomicose, como os sintomas consumptivos, perda de peso significativa, febre e sudação de predomínio noturno e as massas anexiais bilaterais com características de agressividade e presença de adenopatias. Tal como descrito anteriormente, a actinomicose é uma doença que pode mimetizar muitas outras patologias, daí ter sido estudada nas especialidades de Ginecologia e Oncologia, sem sucesso diagnóstico, tendo o mesmo sido estabelecido apenas cinco a seis meses depois do início da sintomatologia. Importa destacar que, após um ano de tratamento, apesar da terapêutica adequada e melhoria clínica significativa, a doente mantinha múltiplos quistos ovários, alguns heterogéneos, possivelmente sequelares à infeção por *Actinomyces* sp.

No seu conjunto, os casos clínicos apresentados ilustram contextos característicos de actinomicose, mas, ao mesmo tempo, com diagnóstico diferencial extenso e de difícil diagnóstico, realçando a importância de aumentar o conhecimento sobre esta patologia e o índice de suspeição diagnóstica.

12. CONCLUSÃO

Concluindo, espero que com a realização deste trabalho tenha chamado a atenção para uma patologia infecciosa que, apesar de rara, tem um diagnóstico desafiante e pode mimetizar muitas outras entidades, sendo intitulada em muitos estudos de "grande imitadora". Depois da realização desta revisão bibliográfica, tornou-se evidente que serão necessários mais estudos no futuro, nomeadamente para esclarecer a prevalência da patologia em diferentes países e diferentes grupos de indivíduos. Importa, também, esclarecer alguns fatores de risco para as diferentes formas da doença, nomeadamente, no que diz respeito à imunossupressão. A fisiopatologia da doença e os fatores de virulência do microrganismo não estão completamente esclarecidos.

Para além disso, seria importante esclarecer as complicações e prognóstico das várias formas de infeção com base no tempo até ao diagnóstico e terapêuticas realizadas. Os meios de cultura, métodos de isolamento e técnicas moleculares deviam, também, ser alvo de investigação e melhoria, para que uma identificação e diagnóstico mais rápidos destes quadros fosse possível.

No que diz respeito ao tratamento, seria importante perceber se o tratamento com regimes curtos de antibioterapia é eficaz e válido para todas as formas da infeção e, para além disso, clarificar a necessidade de antibioterapia dirigida aos microrganismos.

13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS Abdalla, J., Myers, J., & Moorman, J. (2005). Actinomycotic infection of the oesophagus. *The Journal of Infection*, 51(2), E39-43. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2004.08.011>; Akhaddar, A., Elouennass, M., Baallal, H., & Boucetta, M. (n.d.). Focal intracranial infections due to *Actinomyces* species in immunocompetent patients: diagnostic and therapeutic challenges. *World Neurosurgery*, 74(2-3), 346-350. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2010.05.029>; Asemota, O. A., Girda, E., Dueñas, O., Neal-Perry, G., & Pollack, S. E. (2013). Actinomycosis pelvic abscess after in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 100(2), 408-411. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.04.018>; Bennett,

69%

MATCHING BLOCK 14/23

W

[https://www.researchgate.net/publication/26409 ...](https://www.researchgate.net/publication/26409...)

J. E., Dolin, R., & Blaser, M. J. (2020). *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*;

Bennhoff, D. F. (1984). Actinomycosis: diagnostic and therapeutic considerations and a review of 32 cases. *The Laryngoscope*, 94(9), 1198-1217. <https://doi.org/10.1288/00005537-198409000-00013>; Boyanova, L., Kolarov, R., Mateva, L., Markovska, R., & Mitov, I. (2015). Actinomycosis: a frequently forgotten disease. *Future Microbiology*, 10(4), 613-628. <https://doi.org/10.2217/fmb.14.130>; Brown, M. L., & Drinkwater, C. J. (2012). Hematogenous Infection of Total Hip Arthroplasty With *Actinomyces* Following a Noninvasive Dental Procedure. *Orthopedics*, 35(7). <https://doi.org/10.3928/01477447-20120621-27>; Carrillo, M., Valdez, B., Vargas, L., Alvarez, L., Schorr, M., Zlatev, R., & Stoytcheva, M. (2010). In vitro *Actinomyces israelii* biofilm development on IUD copper surfaces. *Contraception*, 81(3), 261-264. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2009.09.008>; Choi, M. H., Hong, D. G., Seong, W. J., Lee, Y. S., & Park, I. S. (2010). Pelvic actinomycosis confirmed after surgery: single center experience. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 281(4), 651-656. <https://doi.org/10.1007/s00404-009-1157-2>; Conant, E. F., & Wechsler, R. J. (1992). Actinomycosis and nocardiosis of the lung. *Journal of Thoracic Imaging*, 7(4), 75-84.

94%

MATCHING BLOCK 15/23

W

<https://doi.org/10.3390/dj7030085>

<https://doi.org/10.1097/00005382-199209000-00010>; Gajdács, M., Urbán, E., & Terhes, G. (2019). Microbiological and clinical aspects of cervicofacial *Actinomyces* infections: An overview. *Dentistry Journal*, 7(3), 1-16. <https://doi.org/10.3390/dj7030085>;

Gallay, L., Bodard, A. G., Chidiac, C., & Ferry, T. (2013). Bilateral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with left chronic infection in an 82-year-old woman. *BMJ Case Reports*, C, 1-2. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-008558>; Jameson, J. L., Kasper, D. L., Longo, D. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., & Loscalzo, J. (2018). *Harrison's principles of internal medicine*; Kim, S. R., Jung, L. Y., Oh, I. J., Kim, Y. C., Shin, K. C., Lee, M. K., Yang, S. H., Park, H. S., Kim, M. K., Kwak, J. Y., Um, S. J., Ra, S. W., Kim, W. J., Kim, S., Choi, E. G., & Lee, Y. C. (2013). Pulmonary actinomycosis during the first decade of 21st century: Cases of 94 patients. *BMC Infectious Diseases*, 13(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-216>; Kolditz, M., Bickhardt, J., Matthiessen, W., Holotiuk, O., Höffken, G., & Koschel, D. (2009). Medical management of pulmonary actinomycosis: Data from 49 consecutive cases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 63(4), 839-841. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp016>; Lew, D. P., & Waldvogel, F. A. (n.d.). Osteomyelitis. *Lancet (London, England)*, 364(9431), 369-379. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16727-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16727-5); ?Lisa-Gracia, M., Martín-Rivas, B., Pajarón-Guerrero, M., & Arnáiz-García, A. (2017). Abdominal actinomycosis in the last 10 years and risk factors for appendiceal actinomycosis: review of the literature. *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*, 47, 98-102. <https://doi.org/10.3906/sag-1511-52> Lo Muzio, L., Favia, G., Lacaíta, M., De Lillo, A., Scully, C., Napoli, A., Lo Russo, L., & Maiorano, E. (2014). The contribution of histopathological examination to the diagnosis of cervico-facial actinomycosis: a retrospective analysis of 68 cases.

95%

MATCHING BLOCK 23/23

SA

TFM_Sofia Silva_33589.pdf (D107234083)

European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 33(11), 1915-1918. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2165-0>;

Moghimi, M., Salentijn, E., Debets-Ossenkop, Y., Karagozoglu, K., & Forouzanfar, T. (2013).

100%

MATCHING BLOCK 20/23

W

[https://www.researchgate.net/publication/26409 ...](https://www.researchgate.net/publication/26409...)

Treatment of cervicofacial Actinomycosis: A report of 19 cases and review of literature.

Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal, e627–e632. <https://doi.org/10.4317/medoral.19124>; Oostman, O., & Smego, R. A. (2005). Cervicofacial actinomycosis: Diagnosis and management. *Current Infectious Disease Reports*, 7(3), 170–174. <https://doi.org/10.1007/s11908-005-0030-0>; Roth, J., & Ram, Z. (n.d.). Intracranial infections caused by Actinomyces species. *World Neurosurgery*, 74(2–3), 261–262. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2010.06.011>; Saibene, A. M., Di Pasquale, D., Pipolo, C., & Felisati, G. (2013). Actinomycosis mimicking sinonasal malignant disease. *BMJ Case Reports*, September. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-200300>; Sharma, S., Hashmi, M. F., & Valentino III, D. J. (2021). Actinomycosis. In *StatPearls*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29489261>; Smego, R. A. (1987). Actinomycosis of the Central Nervous System. *Clinical Infectious Diseases*, 9(5), 855–865. <https://doi.org/10.1093/clinids/9.5.855>; Song, J. U., Park, H. Y., Jeon, K., Um, S. W., Kwon, O. J., & Koh, W. J. (2010). Treatment of thoracic actinomycosis: A retrospective analysis of 40 patients. *Annals of Thoracic Medicine*, 5(2), 80–85. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.62470>;

100%

MATCHING BLOCK 21/23

W

[https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/809 ...](https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/809...)

Valour, F., Sénéchal, A., Dupieux, C., Karsenty, J., Lustig, S., Breton, P.,

Gleizal, A., Bousset, L., Laurent, F., Braun, E., Chidiac, C., Ader, F., & Ferry, T. (2014).

80%

MATCHING BLOCK 22/23

W

[https://www.researchgate.net/publication/26409 ...](https://www.researchgate.net/publication/26409...)

Actinomycosis: Etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management. In *Infection and Drug Resistance*.

<https://doi.org/10.2147/IDR.S39601>; Zaman, R., Abbas, M., & Burd, E. (2002). Late Prosthetic Hip Joint Infection with Actinomyces israelii in an Intravenous Drug User: Case Report and Literature Review. *Journal of Clinical Microbiology*, 40(11), 4391–4392. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.11.4391-4392.2002>. ? ? ? ?

2

[Metadata removed]

Hit and source - focused comparison, Side by Side

Submitted text As student entered the text in the submitted document.
Matching text As the text appears in the source.

1/23	SUBMITTED TEXT	25 WORDS	54% MATCHING TEXT	25 WORDS
<p>a actinomicose cervicofacial com ponto de partida numa infecção dentária, actinomicose pélvica em mulheres com dispositivo intrauterino (DIU) e actinomicose pulmonar em fumadores com</p>		<p>a actinomicose cervicofacial geralmente consequente a infecção periodontal; actinomicose pélvica em mulheres com dispositivos intrauterinos e actinomicose pulmonar em fumadores com</p>		
<p>W https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/8098_26716_3_PB.pdf</p>				

2/23	SUBMITTED TEXT	27 WORDS	70% MATCHING TEXT	27 WORDS
<p>O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa pelos conteúdos nele apresentados. ABSTRACT</p>		<p>O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados. 3 Abstract</p>		
<p>SA TFM-2106- Infecções por fungos filamentosos.pdf (D109437495)</p>				

3/23	SUBMITTED TEXT	43 WORDS	27% MATCHING TEXT	43 WORDS
<p>Actinomyces is a rare chronic infection caused by Actinomyces sp., a Gram-positive anaerobic bacterium that normally colonizes the oral cavity and the human digestive and genitourinary tracts. Healthcare professionals should be aware not only of typical clinical presentations (such as cervicofacial actinomyces)</p>		<p>Actinomyces is a rare chronic disease caused by Actinomyces spp., anaerobic Gram-positive bacteria that normally colonize the human mouth and digestive and genital tracts. Physicians must be aware of typical clinical presentations (such as cervicofacial actinomyces)</p>		
<p>W https://www.researchgate.net/publication/264091936_Actinomyces_Etiology_clinical_features_diagn...</p>				

6/23	SUBMITTED TEXT	27 WORDS	82% MATCHING TEXT	27 WORDS
<p>infection, pelvic actinomyces in women with an intrauterine device (IUD) and pulmonary actinomyces in smokers with poor dental hygiene), but also consider that actinomyces can mimic</p>		<p>infection, pelvic actinomyces in women with an intrauterine device, and pulmonary actinomyces in smokers with poor dental hygiene), but also that actinomyces may mimic</p>		
<p>W https://www.researchgate.net/publication/264091936_Actinomyces_Etiology_clinical_features_diagn...</p>				

4/23	SUBMITTED TEXT	20 WORDS	52% MATCHING TEXT	20 WORDS
	of penicillin G or amoxicillin. The therapy duration may be shortened in patients who underwent surgical resection of infected tissues.		of penicillin G or amoxicillin, but the duration of antimicrobial therapy could probably be shortened to 3 months in patients in whom optimal surgical resection of infected tissues	
	<p>W https://www.researchgate.net/publication/264091936_Actinomycosis_Etiology_clinical_features_diagn ...</p>			

8/23	SUBMITTED TEXT	151 WORDS	100% MATCHING TEXT	151 WORDS
	abstract": "Similarly to other non-spore-forming Gram-positive anaerobes, members of the Actinomyces genus are important saprophytic constituents of the normal microbiota of humans. Actinomyces infections are considered to be rare, with cervicofacial infections (also known as 'lumpy jaw syndrome') being the most prevalent type in the clinical practice. Actinomycoses are characterized by a slowly progressing (indolent) infection, with non-specific symptoms, and additionally, the clinical presentation of the signs/symptoms can mimic other pathologies, such as solid tumors, active Mycobacterium tuberculosis infections, nocardiosis, fungal infections, infarctions, and so on. The clinical diagnosis of actinomycosis may be difficult due to its non-specific symptoms and the fastidious, slow-growing nature of the pathogens, requiring an anaerobic atmosphere for primary isolation. Based on 111 references, the aim of this review is to summarize current advances regarding the clinical features, diagnostics, and therapy of cervicofacial Actinomyces infections and act as a paper for dentistry specialists, other physicians, and clinical microbiologists." "		Abstract Similarly to other non-spore-forming Gram-positive anaerobes, members of the Actinomyces genus are important saprophytic constituents of the normal microbiota of humans. Actinomyces infections are considered to be rare, with cervicofacial infections (also known as 'lumpy jaw syndrome') being the most prevalent type in the clinical practice. Actinomycoses are characterized by a slowly progressing (indolent) infection, with non-specific symptoms, and additionally, the clinical presentation of the signs/symptoms can mimic other pathologies, such as solid tumors, active Mycobacterium tuberculosis infections, nocardiosis, fungal infections, infarctions, and so on. The clinical diagnosis of actinomycosis may be difficult due to its non-specific symptoms and the fastidious, slow-growing nature of the pathogens, requiring an anaerobic atmosphere for primary isolation. Based on 111 references, the aim of this review is to summarize current advances regarding the clinical features, diagnostics, and therapy of cervicofacial Actinomyces infections and act as a paper for dentistry specialists, other physicians, and clinical microbiologists.	
	<p>W https://doi.org/10.3390/dj7030085</p>			

5/23	SUBMITTED TEXT	3 WORDS	68% MATCHING TEXT	3 WORDS
<pre>author":{"dropping- particle":"","family":"Gajdács","given":"Márió","non- dropping-particle":"","parse-names":f else,"suffix":""}, {"dropping-particle":"","family":"Urbán","given":"Edit","non- dropping-particle":"","parse-names":false,"suffix":""}, {"dropping- particle":"","family":"Terhes","given":"Gabriella","non- dropping-particle":"","parse- names":false,"suffix":""},"container-title":"Dentistry Journal","id":"ITEM-1","issue":"3","issued":{"date-parts": [["2019"]]},"</pre>				
<p>SA MIMD_DISSERT_24261_SandyBarbosa.docx (D106919885)</p>				

10/23	SUBMITTED TEXT	10 WORDS	100% MATCHING TEXT	10 WORDS
<pre>Microbiological and clinical aspects of cervicofacial Actinomyces infections: An overview",</pre>				
<pre>Microbiological and Clinical Aspects of Cervicofacial Actinomyces Infections: An Overview</pre>				
<p>W https://www.researchgate.net/publication/264091936_Actinomyces_Etiology_clinical_features_diagn ...</p>				

7/23	SUBMITTED TEXT	1 WORDS	100% MATCHING TEXT	1 WORDS
<pre>type":"article-journal","volume":"7"},"uris": ["http://www.mendeley.com/documents/?uuid=687</pre>				
<p>SA MIMD_DISSERT_24261_SandyBarbosa.docx (D106919885)</p>				

11/23	SUBMITTED TEXT	2 WORDS	100% MATCHING TEXT	2 WORDS
<pre>properties": {"noteIndex":0},"schema":"https://github.com/citation- style-language/schema/raw/master/csl-citation.json"} {</pre>				
<p>SA MIMD_DISSERT_24261_SandyBarbosa.docx (D106919885)</p>				

9/23	SUBMITTED TEXT	13 WORDS	87% MATCHING TEXT	13 WORDS
<pre>da doença através da inibição das defesas do hospedeiro e da redução</pre>				
<pre>da infecção através da inibição das defesas do hospedeiro e da redução</pre>				
<p>W https://www.medicinanet.com.br/m/conteudos/revisoes/7333/actinomicose.htm</p>				

16/23	SUBMITTED TEXT	151 WORDS	100% MATCHING TEXT	151 WORDS
<p>abstract": "Similarly to other non-spore-forming Gram-positive anaerobes, members of the Actinomyces genus are important saprophytic constituents of the normal microbiota of humans. Actinomyces infections are considered to be rare, with cervicofacial infections (also known as 'lumpy jaw syndrome') being the most prevalent type in the clinical practice. Actinomycoses are characterized by a slowly progressing (indolent) infection, with non-specific symptoms, and additionally, the clinical presentation of the signs/symptoms can mimic other pathologies, such as solid tumors, active Mycobacterium tuberculosis infections, nocardiosis, fungal infections, infarctions, and so on. The clinical diagnosis of actinomycosis may be difficult due to its non-specific symptoms and the fastidious, slow-growing nature of the pathogens, requiring an anaerobic atmosphere for primary isolation. Based on 111 references, the aim of this review is to summarize current advances regarding the clinical features, diagnostics, and therapy of cervicofacial Actinomyces infections and act as a paper for dentistry specialists, other physicians, and clinical microbiologists.", "</p>		<p>Abstract Similarly to other non-spore-forming Gram-positive anaerobes, members of the Actinomyces genus are important saprophytic constituents of the normal microbiota of humans. Actinomyces infections are considered to be rare, with cervicofacial infections (also known as 'lumpy jaw syndrome') being the most prevalent type in the clinical practice. Actinomycoses are characterized by a slowly progressing (indolent) infection, with non-specific symptoms, and additionally, the clinical presentation of the signs/symptoms can mimic other pathologies, such as solid tumors, active Mycobacterium tuberculosis infections, nocardiosis, fungal infections, infarctions, and so on. The clinical diagnosis of actinomycosis may be difficult due to its non-specific symptoms and the fastidious, slow-growing nature of the pathogens, requiring an anaerobic atmosphere for primary isolation. Based on 111 references, the aim of this review is to summarize current advances regarding the clinical features, diagnostics, and therapy of cervicofacial Actinomyces infections and act as a paper for dentistry specialists, other physicians, and clinical microbiologists.</p>		
<p>W https://doi.org/10.3390/dj7030085</p>				

17/23	SUBMITTED TEXT	2 WORDS	73% MATCHING TEXT	2 WORDS
<p>suffix": ""}, {"dropping-particle": "", "family": "Urbán", "given": "Edit", "non-dropping-particle": "", "parse-names": false, "suffix": ""}, {"dropping-particle": "", "family": "Terhes", "given": "Gabriella", "non-dropping-particle": "", "parse-names": false, "suffix": ""}], "container-title": "Dentistry Journal", "id": "ITEM-1", "issue": "3", "issued": {"date-parts": [{"2019"}]}, "</p>		<p></p>		
<p>SA MIMD DISSERT_24261_SandyBarbosa.docx (D106919885)</p>				

12/23	SUBMITTED TEXT	10 WORDS	100% MATCHING TEXT	10 WORDS
<p>Microbiological and clinical aspects of cervicofacial Actinomyces infections: An overview", "</p>		<p>Microbiological and Clinical Aspects of Cervicofacial Actinomyces Infections: An Overview</p>		
<p>W https://www.researchgate.net/publication/264091936_Actinomycosis_Etiology_clinical_features_diagn ...</p>				

18/23	SUBMITTED TEXT	1 WORDS	100% MATCHING TEXT	1 WORDS
<p>type":"article-journal","volume":"7"},"uris": ["http://www.mendeley.com/documents/?uuid=687</p> <p>SA MIMD DISSERT_24261_SandyBarbosa.docx (D106919885)</p>				

19/23	SUBMITTED TEXT	2 WORDS	100% MATCHING TEXT	2 WORDS
<p>properties": {"noteIndex":0},"schema":"https://github.com/citation- style-language/schema/raw/master/csl-citation.json"} (</p> <p>SA MIMD DISSERT_24261_SandyBarbosa.docx (D106919885)</p>				

13/23	SUBMITTED TEXT	28 WORDS	100% MATCHING TEXT	28 WORDS
<p>Gajdács, M., Urbán, E., & Terhes, G. (2019). Microbiological and clinical aspects of cervicofacial Actinomyces infections: An overview. Dentistry Journal, 7(3), 1–16. https://doi.org/10.3390/dj7030085 4.</p> <p>Gajdács M, Urbán E, Terhes G. Microbiological and Clinical Aspects of Cervicofacial Actinomyces Infections: An Overview. Dentistry Journal. 2019; 7(3):85. https://doi.org/10.3390/dj7030085</p> <p>W https://doi.org/10.3390/dj7030085</p>				

14/23	SUBMITTED TEXT	19 WORDS	69% MATCHING TEXT	19 WORDS
<p>J. E., Dolin, R., & Blaser, M. J. (2020). Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases;</p> <p>J.E. Bennett • R. Dolin • M.J. Blaser Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8</p> <p>W https://www.researchgate.net/publication/264091936_Actinomycosis_Etiology_clinical_features_diagn...</p>				

15/23	SUBMITTED TEXT	23 WORDS	94% MATCHING TEXT	23 WORDS
<p>https://doi.org/10.1097/00005382-199209000-00010; Gajdács, M., Urbán, E., & Terhes, G. (2019). Microbiological and clinical aspects of cervicofacial Actinomyces infections: An overview. Dentistry Journal, 7(3), 1–16. https://doi.org/10.3390/dj7030085;</p> <p>https://doi.org/10.3390/dj7030085 AMA Style Gajdács M, Urbán E, Terhes G. Microbiological and Clinical Aspects of Cervicofacial Actinomyces Infections: An Overview. Dentistry Journal. 2019; 7(3):85. https://doi.org/10.3390/dj7030085</p> <p>W https://doi.org/10.3390/dj7030085</p>				

23/23	SUBMITTED TEXT	11 WORDS	95% MATCHING TEXT	11 WORDS
	European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 33(11), 1915–1918. https://doi.org/10.1007/s10096-014-2165-0 ;		European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 31(11), 2905–2910. https://doi.org/10.1007/s10096-012-1675-	
	SA TFM_Sofia Silva_33589.pdf (D107234083)			

20/23	SUBMITTED TEXT	14 WORDS	100% MATCHING TEXT	14 WORDS
	Treatment of cervicofacial Actinomycosis: A report of 19 cases and review of literature.		Treatment of Cervicofacial Actinomycosis: A report of 19 cases and review of literature	
	W https://www.researchgate.net/publication/264091936_Actinomycosis_Etiology_clinical_features_diagn ...			

21/23	SUBMITTED TEXT	13 WORDS	100% MATCHING TEXT	13 WORDS
	Valour, F., Sénéchal, A., Dupieux, C., Karsenty, J., Lustig, S., Breton, P.,		Valour F, Sénéchal A, Dupieux C, Karsenty J, Lustig S, Breton P.	
	W https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/8098_26716_3_PB.pdf			

22/23	SUBMITTED TEXT	14 WORDS	80% MATCHING TEXT	14 WORDS
	Actinomycosis: Etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management. In Infection and Drug Resistance.		Actinomycosis: Etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management Article· Literature Review (PDF Available) in Infection and Drug Resistance 7(
	W https://www.researchgate.net/publication/264091936_Actinomycosis_Etiology_clinical_features_diagn ...			