



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

Microrganismos Anaeróbios

André Filipe Fragoso Bento

Orientado por:

Professora Doutora Emília Valadas

Co-Orientado por:

Dr^a. Carla Mimoso Santos

junho'2021

Agradecimentos

Para a realização deste Trabalho Final de Mestrado foi imprescindível a ajuda e apoio de diversas pessoas, algumas diretamente envolvidas outras que apenas acompanharam o meu percurso.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à Dr^a. Carla Mimoso Santos por toda a ajuda, entusiasmo e motivação para a realização deste trabalho, sem ela este projeto seria impossível.

Gostaria ainda de agradecer à Clínica Universitária de Doenças Infeciosas, em especial na pessoa da Professora Doutora Emília Valadas por toda a disponibilidade e apoio demonstrado.

Aos amigos que fiz durante o curso, sem os quais estes últimos seis anos teriam sido impensáveis. Aqueles que me acompanharam desde a primeira à última aula. Aqueles que adquiri durante o caminho. Desde os cafés marcados com cinco minutos de antecedência aos jantares com um mês. Das noites antes de exames, às tardes e lanches no Piso 3.

Aqueles que me acompanham desde sempre, para sempre. Aqueles que durante os últimos seis anos, e bem antes disso, me motivam a ser melhor, me ajudaram a continuar a lutar, me viram em tempos de alegria e tristeza. Aqueles sem os quais a vida simplesmente perde o sentido. Um agradecimento especial a quem todos os dias me atura.

Acima de tudo, à minha família, aos meus pais e avôs pela educação e compreensão que sempre tiveram para comigo durante toda a minha vida.

Resumo

As bactérias anaeróbias e as infeções por estas causadas, tiveram os seus altos e baixos na história médica, sendo frequentemente negligenciadas, especialmente na altura do descobrimento dos antibióticos. Mais tarde, com o desenvolvimento de novas resistências voltaram a ser consideradas clinicamente relevantes.

As bactérias anaeróbias são os microrganismos predominantes na pele humana saudável e membranas mucosas sendo, portanto, uma causa comum de infeções de origem endógena. Os locais de infeção são, comumente, os mesmos da flora, sendo que o espectro de gravidade varia desde abscessos locais a infeções graves.

Os anaeróbios são organismos fastidiosos, sendo que o seu isolamento requer métodos apropriados de colheita, transporte e cultivo e o diagnóstico requer suspeita clínica e identificação microbiológica adequada.

A falha em direcionar a terapêutica adequada contra estes organismos pode levar a complicações clínicas graves. O tratamento da infeção anaeróbia é complicado pelo crescimento lento destes organismos, pela sua natureza polimicrobiana e pela crescente resistência dos anaeróbios aos antibióticos. Em alguns casos, a terapêutica antibiótica é a única arma terapêutica necessária, noutros a abordagem cirúrgica torna-se relevante. Como as bactérias anaeróbias geralmente são recuperadas concomitantemente com organismos aeróbicos, a escolha de agentes antimicrobianos adequados deve fornecer cobertura adequada a ambos os tipos de patógenos.

Assim, este Trabalho de Final de Mestrado tem como principal objetivo a revisão dos conceitos-chave e mais recentes atualizações sobre os microrganismos anaeróbios. Entre os temas a abordar encontram-se o espectro clínico, metodologia diagnóstico, e estratégias de otimização do tratamento e prevenção, sendo que para tal, foi efetuada uma revisão da literatura mais relevante na área, complementada com artigos adicionais identificados através das referências bibliográficas das publicações selecionadas.

Palavras chave: anaeróbios; epidemiologia; apresentação clínica; tratamento.

“O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.”

Abstract

Anaerobic bacteria and the infections they cause have had their ups and downs in medical history and are often overlooked, especially at the time of the discovery of antibiotics. Later, as new resistance develops, they will be considered clinically relevant.

Anaerobic bacteria are the predominant microorganisms in healthy human skin and mucous membranes and are therefore a common cause of endogenous infections. The sites of infection are commonly the same as the normal flora, with the spectrum of severity ranging from local abscesses to severe infections.

Anaerobes are fastidious organisms, and their isolation requires appropriate methods of collection, transport and culture, and diagnosis requires clinical suspicion and adequate microbiological identification.

Failure to target appropriate therapy against these organisms can lead to serious clinical complications. The treatment of anaerobic infections is complicated by the slow growth of these organisms, their polymicrobial nature and the increasing resistance of anaerobes to antibiotics. In some cases, antibiotic therapy is the only therapeutic weapon needed, in others the surgical approach becomes relevant. As anaerobic bacteria are usually recovered mixed with aerobic organisms, the choice of suitable antimicrobial agents should provide adequate coverage for both types of pathogens.

Thus, this master's degree Work has as its main objective the review of key concepts and the most recent updates on anaerobic microorganisms. Among the topics to be addressed are the clinical spectrum, diagnostic methodology, and strategies for optimizing treatment and prevention, and for this, a review of the most relevant literature in the area was carried out, complemented with additional articles identified through the bibliographic references of the selected publications.

Keywords: anaerobes; epidemiology; clinical presentation; treatment.

Índice

Agradecimentos	III
Resumo.....	V
Abstract	VII
Índice.....	IX
Índice de Figuras	XI
Índice de Quadros	XI
Lista de Abreviaturas.....	XIII
Perspetiva Histórica	1
Flora Normal.....	5
Taxonomia dos Microrganismos Anaeróbios.....	11
Bacilos Gram Positivo Formadores de Esporos.....	12
Bacilos Gram Positivo Não Formadores de Esporos	12
Bacilos Gram Negativo	13
Cocos Gram Positivo.....	14
Cocos Gram Negativo.....	15
Patogenia e Virulência dos Microrganismos Anaeróbios.....	17
Fatores de Virulência.....	17
Formação de Abscessos e Sinergia Bacteriana	19
Fatores Predisponentes para Infeções por Anaeróbios.....	21
Sinais e Sintomas Associados a Infeções por Anaeróbios	22
Diagnóstico Microbiológico das Infeções por Anaeróbios	25
Testes de Suscetibilidade a Antibióticos	30
Prevenção das Infeções por Anaeróbios.....	33
Espectro Clínico das Infeções por Anaeróbios.....	35
Sistema Nervoso Central.....	35
Cabeça, Pescoço e Trato Respiratório Superior	35
Pleuropulmonar	38
Intra-abdominal.....	39
Trato Genital Feminino	40
Infeções da Pele e Tecidos Moles	40
Osteomielite e Artrite Séptica.....	41
Bacteremia	42
Estratégias de Otimização do Tratamento das Infeções por Anaeróbios	43
Terapêutica Cirúrgica	43
Oxigénio Hiperbárico.....	44

Terapêutica Antibiótica	45
Referências Bibliográficas	59

Índice de Figuras

Figura 1 - Flora microbiota humana.....	6
Figura 2 - Metodologia de identificação das espécies de bactérias anaeróbias.....	30

Índice de Quadros

Quadro 1 - Classificação dos principais microrganismos anaeróbios	12
Quadro 2 - Distribuição dos principais microrganismos anaeróbios associados a diferentes patologias e respetiva terapêutica.....	54
Quadro 3 – Localização dos diversos microrganismos e resistência/suscetibilidade ao metronidazol e clindamicina	58

Lista de Abreviaturas

°C – graus Celcius

ARNr - ácido ribonucleico ribossómico

CIM – concentração inibitória mínima

DGS – Direção Geral de Saúde

EV - endovenosa

ICAM - molécula de adesão intercelular

IL – interleucina

LPS – lipopolissacarídeos

MALDI-TOF MS - espectrometria de massa de ionização e dessorção a laser assistida por matriz

OH – oxigénio hiperbárico

SNC – sistema nervoso central

TNF - Fator de necrose tumoral

TSA – teste de suscetibilidade aos antimicrobianos

Perspetiva Histórica

O tétano, descrito pela primeira vez por Hipócrates no Século IV antes de Cristo, marca o início da história dos microrganismos anaeróbios (Sydney M Finegold, 1993). Esta é pautada por vários marcos abaixo descritos.

A primeira evidência formal de que os microrganismos conseguiriam viver em condições anaeróbias foi dada por Antonie van Leeuwenhoek, que descreveu que alguns "animálculos" eram capazes de sobreviver e se movimentar na ausência de ar. O fenómeno de anaerobiose foi melhor estudado por Louis Pasteur quando em 1861 descobriu que *Vibrion butyrique* perdia mobilidade numa preparação húmida sob o microscópio ao se aproximar das extremidades da lamina, onde era exposto ao ar. Pasteur denominou estes organismos como "anaérobies", a origem da palavra anaeróbios (Sydney M Finegold, 1993).

O estudo do local de origem das infeções foi um passo importante na história dos microrganismos anaeróbios. Foi na infeção puerperal que a hipótese de existirem infeções com ponto de origem endógeno foi inicialmente teorizada. Até então acreditava-se que quase todas as infeções tinham origem exógena. Bedford escreve em 1868, pela primeira vez: "... a febre puerperal pode, em certas circunstâncias, ter origem na própria doente. Ela pode, por assim dizer, inocular-se" (Charles & Larsen, 1986).

Em 1877, Pasteur e Joubert realizaram a primeira cultura de um patogénico anaeróbio, *Clostridium septicum* (então denominado *Vibrion septicum*). Em 1884, Carle e Rattone conseguiram infetar coelhos com tétano, inoculando-os com material de um doente com esta patologia (Sydney M Finegold, 1993).

No entanto, a primeira cultura pura de um anaeróbio foi apenas realizada em 1889 por Kitasato quando este utilizou um meio solido para isolar *Clostridium tetani*. Este meio representou um avanço muito importante, uma vez que virtualmente todas as infeções causadas por anaeróbios são polimicrobianas e, geralmente, as amostras contêm um grande número de organismos diferentes. No ano seguinte, 1890, foi estabelecido o papel da exotoxina de *C. tetani* na doença e a publicação de um artigo por Behring e Kitasato sobre a imunização contra o tétano (Sydney M Finegold, 1993).

Em 1916, novas jarras para condicionamento de microrganismos anaeróbios foram introduzidas no mercado por McIntosh e Filde. Estas vieram auxiliar na melhor descrição dos microrganismos, uma vez que até então muitas vezes estes eram mal descritos pelo facto de as culturas estarem contaminadas por outros organismos, o que resultava em reações bioquímicas imprecisas (Sydney M Finegold, 1993).

Em 1938, Altemeier publicou um estudo bacteriológico baseado em 100 casos de apendicite onde conseguiu isolar microrganismos anaeróbios em 96 destes (Altemeier, 1938a). Altemeier também constatou que o cheiro pútrido das apendicites perfuradas era causado por microrganismos anaeróbios, e não por *Balantidium coli*, o microrganismo até então considerado responsável por este cheiro (Altemeier, 1938b).

Durante as décadas de 40 e 50 o interesse nos microrganismos anaeróbios praticamente desapareceu. Houve relativamente poucas publicações e os laboratórios clínicos diminuíram as culturas com objetivo de identificar anaeróbios.

No final da década de 60 houve um novo pico de interesse nestes microrganismos devido à utilização de jarras GasPak num maior número de laboratórios de microbiologia e aos estudos da classificação taxonómica feitos pelo Instituto Politécnico de Virginia. Foi também nesta altura que foram introduzidos no mercado novos antibióticos com boa cobertura para anaeróbios. Estes agentes provaram ser úteis no tratamento de infeções, com melhoria do prognóstico (quando utilizados em associação com medicação contra não-anaeróbios, se indicado). Assim, foi possível estabelecer o papel das bactérias anaeróbias em algumas infeções específicas, constituindo um grande estímulo para grandes ensaios clínicos multicêntricos e para o uso generalizado de antibióticos com cobertura contra anaeróbios (S. M. Finegold, 1992; Sydney M Finegold, 1993).

Após estas descobertas, a utilização mais generalizada de terapêutica contra anaeróbios levou a uma diminuição destas infeções, com um quase total desaparecimento da bacteremia anaeróbia. Desta forma, algumas autoridades propuseram a suspensão das hemoculturas anaeróbias de forma rotineira (Iwata & Takahashi, 2008; Lassmann *et al.*, 2007). O aumento da sensibilização para estes microrganismos e o maior reconhecimento do tipo de infeções que eles causam, juntamente com a profilaxia e

tratamento adequados, foram postulados como razões que explicam esta diminuição da incidência (Lassmamn *et al.*, 2007).

Nos últimos anos, houve evidências de um aumento nas infecções por anaeróbios. As razões para este aumento não são claras, sendo que se postulam justificações que variam desde o uso de meios e métodos de cultura melhorados até mudanças nas características demográficas dos doentes e doenças subjacentes (aumento no número de doentes com doenças subjacentes complexas) (Lassmamn *et al.*, 2007).

Recentemente, existiram contribuições importantes para a taxonomia dos anaeróbios. Estudos sobre os mecanismos de resistência dos anaeróbios a diversos antibióticos (que se desenvolveram gradativamente ao longo dos anos), levaram à introdução de outros agentes adequados para inibir esses mecanismos, como é o caso dos inibidores das β -lactamases. Outros ensaios clínicos, alguns deles com estudos bacteriológicos anaeróbios, foram realizados. Existem numerosos estudos sobre os fatores de virulência produzidos por anaeróbios e as defesas do hospedeiro contra estes organismos. A presença de vários anaeróbios como flora indígena em locais específicos continua a ser estudada (Sydney M Finegold, 1993).

Flora Normal

Quase todas as superfícies do corpo humano são colonizadas por microrganismos que são denominados de flora normal ou indígena (Hentges, 1993).

Até cerca de duas décadas, o método padrão para estudar um micróbio era isolá-lo, cultivá-lo em cultura, utilizar uma coloração e examiná-lo ao microscópio. Mais tarde, usando ferramentas de sequenciamento de ADN, os investigadores ganharam uma visão mais precisa das funções microbianas. No entanto, estes métodos eram limitados pelo facto de que a maioria dos microrganismos não consegue sobreviver numa cultura isolada. Eles tendem a crescer em comunidades, onde cada espécie depende de outras para recursos e, conseqüentemente, sobrevivência (Homburger *et al.*, 2015).

Os primeiros estudos genómicos em grande escala revelaram centenas de microrganismos até então nunca antes observados. Os investigadores encontraram vida em todas as superfícies internas e externas do corpo, mesmo em lugares até então considerados estéreis. Foram identificados novos microrganismos de todos os tipos: bactérias, arqueias, fungos, protistas e ácaros, bem como vírus não só patogénicos com também comensais (Homburger *et al.*, 2015).

De outro ponto de vista, pode-se dizer que o organismo humano normal é composto por mais de 10^{14} células, das quais apenas cerca de 10% são células animais (Savage, 1977). Em circunstâncias normais, estes organismos não causam doença; pelo contrário, há evidências consideráveis de que são benéficos para seu hospedeiro. Os microrganismos que colonizam diversas superfícies multiplicam-se ativamente, sendo na sua maioria anaeróbios (Hentges, 1993).

A baixa concentração de oxigénio no trato gastrointestinal e urogenital favorece o crescimento de bactérias anaeróbias nestes locais. Noutros onde a quantidade de oxigénio é superior, como a cavidade oral e a pele, os anaeróbios residem em localizações mais protegidas, onde bactérias aeróbias estritas ou facultativas coabitantes consomem oxigénio (Nagy *et al.*, 2018).

A contagem relativa e total de microrganismos pode ser afetada por múltiplos fatores, como idade, dieta, variações anatómicas, doenças, hospitalizações e terapêutica

antimicrobiana. No entanto, o padrão previsível da flora bacteriana permanece estável ao longo da vida, apesar de sua variação temporária por algum destes fatores perturbadores (Brook, 2011a).

Deste modo, importa conhecer a flora microbiota humana, uma vez que esta, em circunstâncias particulares, pode atuar como patogénica, sendo assim possível realizar antibioterapia empírica antes da identificação exata do microrganismo responsável pela infeção (Alves *et al.*, 2017; Brook, 2011a). Na figura um é possível observar os principais elementos da flora humana da pele, cavidade oral, trato gastrointestinal e trato geniturinário.

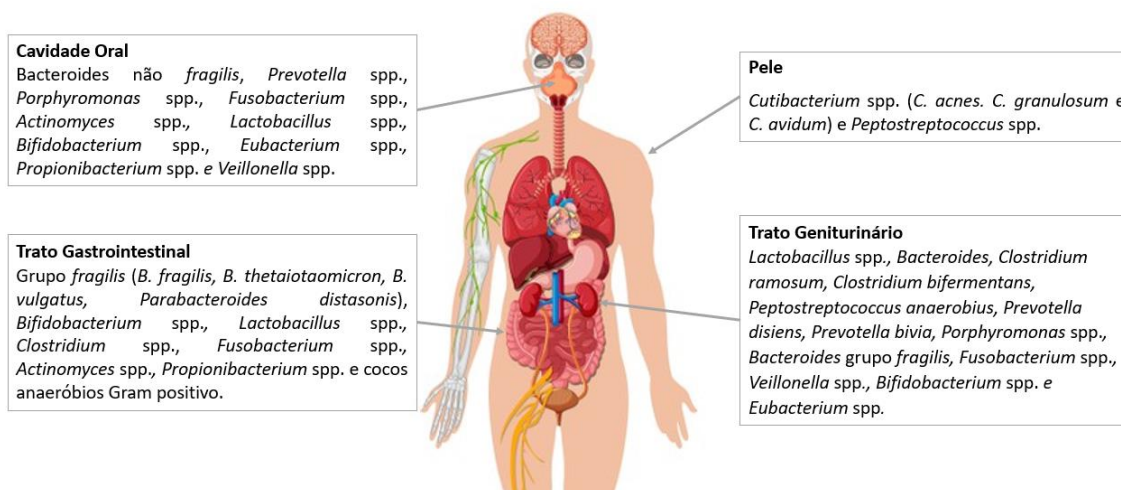


Figura 1 - Flora microbiota humana

Adaptado de Nagy *et al.*, 2018.

Pele

Na pele, o microrganismo anaeróbio encontrado em maior quantidade é *Cutibacterium acnes* (anteriormente denominado *Propionibacterium acnes*), 100 a 1000 vezes mais prevalente que outros anaeróbios. É encontrado na pele em maior concentração em áreas com alto teor de sebo, como o couro cabeludo, testa e a superfície do nariz. A sua proporção aumenta consideravelmente após a puberdade, paralelamente ao aumento de folículos pilossebáceos. Este microrganismo produz ácidos gordos livres que, como melhor explicado infra, inibem o crescimento de outras bactérias potencialmente patogénicas como *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp. e *Pityrosporum* spp. (Alves *et al.*, 2017; Hentges, 1993; Nagy *et al.*, 2018).

Outros microrganismos presentes em menor quantidade na pele são *Cutibacterium granulosum*, *Cutibacterium avidum* e *Peptostreptococcus* spp. (Hentges, 1993; Nagy *et al.*, 2018). A pele da região perioral e dedos, região perineal e genitais externos aproxima-se da composição da flora da cavidade oral, intestinal e vaginal, respetivamente (Alves *et al.*, 2017; Nagy *et al.*, 2018).

Nariz e Faringe

A flora do nariz é semelhante à da pele, sendo os microrganismos anaeróbios predominantes espécies de *Cutibacterium*. Estão ainda frequentemente presentes espécies de *Staphylococcus* e *Corynebacterium* (Hentges, 1993).

Na faringe, os anaeróbios, que consistem em bacilos e cocos Gram positivo e Gram negativo, são semelhantes aos presentes na cavidade oral (Hentges, 1993).

Cavidade Oral

A flora oral varia, quantitativa e qualitativamente, consoante o local anatómico, a higiene oral e a ocorrência de periodontite crónica (Alves *et al.*, 2017). Fatores como a aderência do microrganismo a determinado local anatómico influenciam também a sua distribuição nesta região (Hentges, 1993). O rácio anaeróbios/aeróbios alcança um máximo ao nível dos sulcos gengivais e criptas amigdalinas, onde coexistem bactérias de praticamente todos os géneros anaeróbios (Alves *et al.*, 2017).

As espécies mais abundantes na cavidade oral são bacteroides não *fragilis*, *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp.. São também frequentes espécies como *Fusobacterium* spp., *Actinomyces* spp., *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Propionibacterium* spp., *Veillonella* spp. (Alves *et al.*, 2017; Nagy *et al.*, 2018).

Trato Gastrointestinal

A carga bacteriana do sistema digestivo aumenta do estômago até ao cólon. Fatores que explicam esta diferença na flora comensal são o peristaltismo ativo, a acidez gástrica e o potencial de oxidação-redução relativamente alto nas regiões mais proximais do trato gastrointestinal. Em condições normais tanto o esófago como o estômago são estéreis, no entanto, este último, aquando de uma refeição contém cerca de 10⁵ organismos por mililitro, que desaparecem gradualmente poucas horas após o início da digestão (Alves *et al.*, 2017; Hentges, 1993).

O cólon contém a maior população total de microrganismos de qualquer região habitada do corpo humano com contagens que excedem 10^{11} organismos por grama de conteúdo cólico em indivíduos saudáveis. Estes representam mais de 400 espécies com um rácio anaeróbios/aeróbios de 1000:1,4 (Alves *et al.*, 2017; Lassmann *et al.*, 2007). A sua totalidade é referida como "microbioma intestinal". O uso de técnicas de sequenciamento de 16S ARNr para deteção de bactérias mostraram uma variação individual que parece fortemente influenciada pela dieta e terapêuticas e com menos impacto pela composição genética do hospedeiro (Eckburg *et al.*, 2005; Justesen *et al.*, 2010). Este microbioma intestinal é relativamente estável ao longo da vida (assumindo uma dieta estável sem outras influências ambientais ou terapêutica antibiótica). Acredita-se que o seu papel na manutenção da saúde seja o de estabelecer o equilíbrio ecológico, evitando a colonização por organismos exógenos (Rodríguez *et al.*, 2015).

Predominam estirpes de bacteroides do grupo *fragilis* (*B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*, *Parabacteroides distasonis*). *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. e *Clostridium* spp. são também prevalentes. Em menor número, encontram-se estirpes de *Fusobacterium* spp., *Actinomyces* spp., *Propionibacterium* spp. e cocos anaeróbios Gram positivo (Alves *et al.*, 2017; Nagy *et al.*, 2018).

Trato Geniturinário

Num indivíduo saudável, os rins, ureteres, bexiga e útero não possuem flora indígena. A porção proximal da uretra, perto da bexiga, normalmente está livre de microrganismos, principalmente por causa do fluxo de urina durante a evacuação da vesical. As porções mais externas/distais da uretra, no entanto, são colonizadas por bactérias, incluindo anaeróbios, embora o número total de microrganismos seja reduzido. As espécies de Bacteroides são os anaeróbios mais comumente presentes (Hentges, 1993).

Em contraste, a vagina contém uma flora abundante. Uma amostra vaginal contém aproximadamente 10^8 bactérias por mililitro, com rácio anaeróbios/aeróbios menor do que noutros locais. Os *Lactobacilli* são os principais colonizantes, com especial relevo após a puberdade quando há um aumento da produção de glicogénio pela mucosa vaginal. Na mulher adulta, incluindo na grávida, os lactobacilos proliferam e acidificam o canal vaginal pela fermentação láctica do glicogénio (*Lactobacillus acidophilus*), antagonizando o crescimento de agentes patogénicos como *Streptococcus agalactiae*,

Staphylococcus spp., *Candida* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Enterococcus* spp. e Enterobacterales (Alves *et al.*, 2017; Hentges, 1993). Culturas simultâneas do colo do útero e da vagina mostram padrões bacteriológicos diferentes, e culturas sequenciais revelam mudanças consideráveis nos vários estágios do ciclo menstrual, com possível influência hormonal (J. G. Bartlett & Polk, 1984).

A microbiota geniturinária anaeróbia inclui ainda *Clostridium ramosum*, *Clostridium bifermentans*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Prevotella disiens*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* spp., bacteroides grupo *fragilis*, *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Bifidobacterium* spp. e *Eubacterium* spp. (Alves *et al.*, 2017; Nagy *et al.*, 2018).

Taxonomia dos Microrganismos Anaeróbios

Bactérias anaeróbias são microrganismos incapazes de crescer num meio sólido numa atmosfera a 18% de oxigénio e 10% de dióxido de carbono (S. Finegold, 2012).

Estas bactérias diferenciam-se pelo seu nível de tolerância ao oxigénio atmosférico baseado na presença de certas enzimas como a superóxido dismutase, catalase e peroxidase, que catalisam espécies reativas de oxigénio. Assim, estabelece-se um espectro de aerotolerância desde o aeróbio obrigatório ao anaeróbio aerotolerante (Alves *et al.*, 2017; Gajdács *et al.*, 2017).

Anaeróbios obrigatórios, como *C. perfringens*, não toleram os efeitos da exposição ao oxigénio, sofrendo oxidação de lipídios, inativação de enzimas e efeitos diretos sobre o material genético. Por outro lado, anaeróbios aerotolerantes, como por exemplo, *Fusobacterium nucleatum* e *Bacteroides fragilis*, possuem estas enzimas, não tendo o oxigénio um efeito prejudicial sobre os mesmos. Estes últimos incluem a maioria dos anaeróbios mais virulentos e com relevância clínica, sendo a aerotolerância fator de adaptabilidade e patogenicidade (Alves *et al.*, 2017; Gajdács *et al.*, 2017).

Certas condições ambientais são capazes de aumentar a tolerância destas bactérias a meios com oxigénio, por exemplo, *C. perfringens* sobrevive em meios com maior quantidade de oxigénio se estes tiverem um pH baixo (como em abscessos). Alguns bacteroides, ao fim de algumas gerações em contacto com o ar, modulam geneticamente a enzima superóxido dismutase, tornando-se mais aerotolerantes e, por isso, também mais virulentos face ao hospedeiro (Alves *et al.*, 2017; Gajdács *et al.*, 2017).

A taxonomia das bactérias anaeróbias mudou nos últimos anos devido à sua melhor caracterização através de estudos genéticos. A capacidade de diferenciar entre estripes semelhantes permite uma melhor caracterização do tipo de infeção e da suscetibilidade antimicrobiana prevista. Deste modo, os microrganismos anaeróbios clinicamente significativos associados a infeções humanas podem ser divididos em bacilos Gram positivo formadores e não formadores de esporos, bacilos Gram negativo, cocos Gram

positivo e cocos Gram negativo (Brook, 2011a). O quadro um mostra os principais microrganismos de cada categoria.

Quadro 1 - Classificação dos principais microrganismos anaeróbios

Bacilos Gram Positivo Formadores de Esporos	<i>Clostridium</i>
Bacilos Gram Positivo Não Formadores de Esporos	<i>Actinomyces</i> spp. <i>Bifidobacterium</i> spp. <i>Eubacterium</i> spp. <i>Lactobacillus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
Bacilos Gram Negativo	<i>Bacteroides</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Porphyromonas</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
Cocos Gram Positivo	<i>Fingoldia magna</i> <i>Parvimonas micra</i> <i>Peptoniphilus harei</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
Cocos Gram Negativo	<i>Acidaminococcus</i> spp. <i>Megasphaera</i> spp. <i>Veillonella</i> spp.

Bacilos Gram Positivo Formadores de Esporos

Os bacilos anaeróbicos formadores de esporos pertencem ao gênero *Clostridium*. Os clostrídios encontrados mais frequentemente em infecções clínicas são *Clostridium perfringens*, *Clostridium septicum*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium novyi*, *Clostridium sordellii*, *Clostridium histolyticum*, *Clostridium fallax*, *Clostridium bifermentans* e *Clostridium innocuum* (Brook, 2011a).

Destes, a espécie mais frequentemente isolada é *C. perfringens*, vive no solo e no conteúdo intestinal de humanos e animais. São o gênero bacteriano com produção mais variada de histotoxinas, justificando a sua extrema virulência e implicação em quadros infecciosos agressivos, sistêmicos e potencialmente mortais (Alves *et al.*, 2017; Brook, 2011a).

Bacilos Gram Positivo Não Formadores de Esporos

Vários gêneros são reconhecidos: *Actinomyces*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Eubacterium* e *Lactobacillus*.

Propionibacterium spp.

Propionibacterium acnes e *Propionibacterium granulosum*, as duas espécies mais frequentes estão principalmente implicadas na patogénese do *acne vulgaris*. Podem, no entanto, estar associadas a infeções de dispositivos médicos, nomeadamente próteses articulares, derivações ventrículo-peritoneais, implantes mamários, lentes intraoculares e próteses valvulares cardíacas no pós-operatório tardio, sendo também isoladas de hemoculturas e, mais raramente, associadas a bacteremia ou endocardite (Alves *et al.*, 2017; Brook, 2011a).

Lactobacillus spp., *Bifidobacterium* spp. e *Eubacterium* spp.

Incluem dezenas de espécies, geralmente pouco virulentas para indivíduos imunocompetentes, com alguns casos de infeção descritos em crianças. São raramente isolados em amostras clínicas.

Os Lactobacilos colonizam abundantemente o trato vaginal, intestinal e cavidade oral, ocupando um nicho ecológico extenso que impede a proliferação de agentes mais patogénicos. Neste sentido, têm sido estudados como probióticos na profilaxia de diarreia por *Clostridium difficile* e vaginose bacteriana (Alves *et al.*, 2017).

Actinomyces spp.

A actinomicose é uma entidade pouco comum, conhecida na literatura médica como “grande imitadora” por ser confundida com neoplasias, tuberculose ou nocardiose uma vez que apresenta uma evolução clínica crónica com formação de massas de crescimento lento (abcessos frios) e refratariedade a ciclos curtos de antibioterapia.

Como apresentações clínicas clássicas destacam-se a actinomicose cervicofacial (relacionada com infeção periodontal), pulmonar (em fumadores com periodontite crónica) e abdominal (relacionada com dispositivos intrauterinos) (Alves *et al.*, 2017).

Bacilos Gram Negativo

Bacteroides spp., *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp. e *Fusobacterium* spp. são os anaeróbios mais frequentemente isolados em amostras clínicas de infeção e causadores morbimortalidade.

Bacteroides spp.

As espécies identificadas classificam-se num de dois grupos: fragilis ou não fragilis. O grupo *Bacteroides fragilis* inclui, entre outros (*Bacteroides distasonis*, *Bacteroides*

ovatus, *Bacteroides thetaiotaomicron* e *Bacteroides vulgatus*), a espécie homônima *Bacteroides fragilis*, sendo este o anaeróbio deste grupo mais frequentemente isolado e, por isso, relevante do ponto de vista clínico, responsável pela maioria dos casos de bacteriemia com ponto de partida abdominal, abscessos intra-abdominais e peritonites secundárias. Estes microrganismos são resistentes à penicilina pela produção constitutiva de β -lactamases (Alves *et al.*, 2017; Brook, 2011a).

Fusobacterium spp.

As espécies de *Fusobacterium* spp. isoladas com mais frequência em infecções clínicas são *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium mortiferum* e *Fusobacterium varium*.

F. nucleatum é o agente predominante deste grupo, frequentemente associado a infecções com origem ou contíguas à cavidade oral, otite média, rinossinusite, faringoamigdalites, abscessos retro/parafaríngeos, síndrome de Lemierre e infecções intracranianas (Alves *et al.*, 2017; Brook, 2011a).

Cocos Gram Positivo

As espécies mais comumente isoladas e com maior potencial patogénico são *Fingoldia magna*, *Parvimonas micra*, *Peptoniphilus harei* e *Peptostreptococcus anaerobius* (Alves *et al.*, 2017).

São os anaeróbios Gram positivo mais prevalentes em amostras clínicas correspondendo a 25-30% dos isolamentos de anaeróbios, sendo também considerados agentes oportunistas. A presença de material protésico, imunodepressão e idades avançadas contribuem para que o significado clínico das infecções causadas por estes patógenos oportunistas aumente (Murphy & Frick, 2013).

Eles são maioritariamente isolados de infecções polimicrobianas com patógenos conhecidos e, portanto, a sua relevância tem sido muitas vezes negligenciada. Além disso, a sua taxonomia sofreu mudanças consideráveis ao longo dos anos, principalmente devido ao desenvolvimento de métodos de identificação molecular. As espécies existentes foram renomeadas e novas espécies foram adicionadas, resultando em mudanças na nomenclatura. Estes fatores levam a que os cocos Gram positivo não

sejam extensivamente estudados em laboratórios clínicos (Brook, 2011a; Murphy & Frick, 2013).

Cocos Gram Negativo

Existem três espécies descritas de cocos Gram negativo anaeróbios: *Veillonella* spp., *Acidaminococcus* spp. e *Megasphaera* spp.. Apenas o primeiro tem relevância epidemiológica, sendo que o seu significado clínico é incerto. Fazem parte da flora normal da boca, vagina e intestino delgado de algumas pessoas. Embora raramente sejam isolados de infecções clínicas, estes organismos são isolados ocasionalmente em quase todos os tipos de infecção anaeróbia (Alves et al., 2017; Brook, 2011a).

Patogenia e Virulência dos Microrganismos Anaeróbios

Embora as bactérias anaeróbias possam causar infecções graves e até fatais, o início das mesmas está geralmente dependente de fatores do hospedeiro. Estas infecções são quase sempre originárias da contaminação de bactérias endógenas para locais onde não são comensais. Existem algumas exceções como é o caso das infecções causadas por clostrídios, de entre as quais destaco o botulismo, tétano, alguns casos de gangrena gasosa e diarreia por *C. difficile*. Assim, o mecanismo patofisiológico mais comum numa infecção por organismos anaeróbios é a quebra da barreira mucocutânea com consequente alteração da flora (Duerden, 1994).

A patofisiologia destas infecções têm três componentes importantes:

- Fatores de virulência
- Formação de abscessos
- Sinergia bacteriana

Fatores de Virulência

Exotoxinas

Nos clostrídios, a virulência está diretamente relacionada com a produção de exotoxinas específicas e altamente potentes (Duerden, 1994). Estes microrganismos servem como o protótipo para o estudo das exotoxinas produtivas por anaeróbios.

A alfatoxina é a principal toxina produzida por *C. perfringens*, sem ela, a bactéria é incapaz de provocar doença (Awad *et al.*, 1995). A expressão clínica das síndromes clostridiais histotóxicas depende do local de produção da toxina e dos efeitos fisiológicos da mesma (Janoir, 2016).

Estudos mostraram uma interação complexa entre as toxinas alfa e teta na produção de gangrena gasosa (Sakurai *et al.*, 2004). Ambas as toxinas parecem estar envolvidas na regulação positiva da molécula de adesão intercelular (ICAM)-1 e do fator de ativação plaquetária, contribuindo para a leucostase vascular e para a ausência de uma resposta de leucócitos polimorfonucleares à infecção (Ellemor *et al.*, 1999).

Um subgrupo de *Bacteroides fragilis* secreta uma enterotoxina pertencente ao grupo das metaloproteínases. Estas bactérias estão associadas a gastroenterites em crianças

pequenas sendo também comum a sua presença em indivíduos assintomáticos. A compreensão da fisiopatologia deste tipo de infecções é limitada, não se conhecendo exatamente como a toxina chega ao epitélio intestinal e, em específico, ao seu local de atividade máxima, as membranas basolaterais das células epiteliais intestinais (Sears, 2001).

Polissacarídeos Capsulares

Da mesma forma que *Clostridium* spp. serve como o protótipo para as toxinas produzidas por anaeróbios, *B. fragilis* é um microrganismo particularmente virulento, sendo que infecções por bacteroides estão associadas a doença mais grave. *Bacteroides* spp. e *Clostridium* spp. foram consideradas as espécies anaeróbias mais frequentemente isoladas de hemoculturas, sendo que *B. fragilis* é o anaeróbio mais isolado de infecções intra-abdominais devido aos seus fatores de virulência; modelos animais mostram que este é importante na formação de abscessos intra-abdominais (Kasper *et al.*, 1979; Lazarovitch *et al.*, 2010).

Estudos com base em modelo animal mostraram que *B. fragilis*, isoladamente dos outros microrganismos identificados, era capaz de provocar abscessos sem um organismo sinérgico, sendo que esta capacidade era mantida mesmo após o organismo ser morto pelo calor (Kasper *et al.*, 1979).

Depois da extração e purificação da cápsula polissacarídea, esta foi capaz de provocar abscessos no sistema modelo. Estudos mais aprofundados da cápsula mostraram que a mesma é composta por um complexo de polissacarídeos com propriedades zwitteriônicas (com bases alternadas de carga oposta) (Tzianabos, Kasper, & Onderdonk, 1995). A adesão do complexo polissacarídeo capsular às células mesoteliais *in vitro* estimula ICAM-1 e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). Estudos subsequentes mostraram que administrando em ratos anticorpos anti ICAM-1 e TNF-alfa, estes seres não desenvolviam abscessos intraperitoneais em modelos de sépsis intra-abdominal (Gibson *et al.*, 1998).

Lipopolissacarídeos

Como todas as bactérias Gram negativo, também as bactérias anaeróbias Gram negativo contêm lipopolissacarídeos (LPS) que podem ser extraídos do envelope. No entanto, a atividade biológica desta endotoxina é 100 a 1000 vezes menor que a do LPS de

Enterobacterales. O LPS de *B. fragilis* contém uma porção do lípido A (a porção da endotoxina do LPS), mas existem diferenças químicas e estruturais que tornam este LPS menos potentes do que o LPS de *Escherichia coli* (Lindberg *et al.*, 1990).

Outras bactérias anaeróbicas Gram negativo, como *Fusobacterium* spp., contêm endotoxina com atividade biológica substancial, sendo que, num estudo, o LPS extraído de uma estripe de *Fusobacterium nucleatum* apresentou atividade biológica igual ao LPS de Enterobacterales (Onoue *et al.*, 1996).

Ácidos Gordos Voláteis

Outro fator de virulência dos anaeróbios é a produção de ácidos gordos voláteis de cadeia curta. A produção desses ácidos é uma característica do sistema metabólico dos anaeróbios, usada para os identificar microbiologicamente e pode ser responsável pela produção de pus característica destes microrganismos. Estudos demonstram que a incubação de polimorfonucleares em succinato (um ácido dicarboxílico) pode resultar na inibição irreversível e reversível do *burst* oxidativo dos neutrófilos, dependendo das condições de incubação. Assim, os ácidos gordos de cadeia curta parecem exercer sua inibição, pelo menos em parte, reduzindo o pH intracelular. Esses dados também demonstram o potencial de interações entre as espécies de bacteroides e seu microambiente para aumentar a virulência de uma infecção (Rotstein *et al.*, 1987).

Capacidade de Tolerar Oxigênio

Várias bactérias anaeróbias, incluindo *B. fragilis*, conseguem tolerar a exposição ao oxigênio, no entanto, não se multiplicam na presença de uma atmosfera rica neste. Estes organismos contêm concentrações variáveis de superóxido dismutase, uma enzima presente nas bactérias aeróbias, que protege contra os efeitos tóxicos do oxigênio. A capacidade de sobreviver à exposição ao oxigênio é uma propriedade diferente mas que facilita a sobrevivência e, portanto, a patogenicidade do organismo (Imlay, 2008).

Formação de Abscessos e Sinergia Bacteriana

A formação de um abscesso é um fenômeno biológico único, combinando um processo patológico e uma defesa do hospedeiro para conter o mesmo. Dentro da cápsula fibrosa de um abscesso, bactérias e neutrófilos coexistem.

Modelo de Sépsis Intra-abdominal

A sépsis intra-abdominal que envolve múltiplas bactérias aeróbias e anaeróbias derivadas da flora foi estudada em ratos para determinar os papéis relativos das várias espécies microbianas. Esses modelos simulam de perto a infecção humana. Por exemplo, quando os ratos são inoculados com um implante intraperitoneal de conteúdo fecal, ocorre uma infecção em duas fases. Inicialmente, há uma fase marcada por peritonite aguda, bacteremia por *Escherichia coli* e alta mortalidade. Em ratos que sobreviveram a este estágio, desenvolveram-se abscessos intra-abdominais, sendo as bactérias anaeróbias os organismos preponderantes (John G Bartlett *et al.*, 1978).

Estudos subsequentes mostraram que os antibióticos dirigidos contra coliformes (como a gentamicina) preveniram a mortalidade, enquanto os agentes ativos contra anaeróbios (como a clindamicina) reduziram a incidência de abscessos. Inoculações apenas com *Escherichia coli* produziram bacteremia e morte, enquanto culturas puras de *Bacteroides fragilis* causaram abscessos intra-abdominais. Este facto apoiou o papel da *E. coli* como o principal patógeno na fase inicial da infecção, enquanto *B. fragilis* é responsável pela segunda fase (John G Bartlett *et al.*, 1978).

A conclusão é que tanto os coliformes quanto as bactérias anaeróbias representam patógenos neste modelo, embora pareçam ser responsáveis por diferentes eventos biológicos à medida que a infecção evolui. Este modelo representa um exemplo clássico de sinergia microbiana (John G Bartlett *et al.*, 1978).

O Papel das Células T em Abscessos

Os modelos animais de sépsis intra-abdominal também foram utilizados para identificar as células responsáveis pela formação de abscessos. Os primeiros estudos em ratos *nude* ou sem ciclofosfamida sugeriram que as células T desempenharam um papel crítico na formação de abscessos (Shapiro *et al.*, 1986).

Outros estudos mostraram que o polissacarídeo capsular *zwitteriónico* do organismo ativou células T-CD4 *in vitro* e que *in vivo* a formação de abscessos foi inibida por CTLA4Ig (Tzianabos *et al.*, 2000). Outro estudo mostrou que ratos sem células T portadoras de alfa-betaTCR ou células T CD4(+) não conseguem desenvolver abscessos depois de inoculados com *B. fragilis* ou polissacarídeos *zwitteriónicos* indutores de abscessos, em comparação com CD8 (- / -) ou animais de tipo selvagem. Esses dados mostram a

relevância das células T para a formação de abscessos intra-abdominais e enfatizam o papel da IL-17 neste processo (Chung *et al.*, 2003).

Por outro lado, a ativação das células T parece desempenhar um papel na prevenção da formação de abscessos. A transferência adotiva de células T esplênicas de ratos imunizados com polissacarídeo capsular de *B. fragilis* protege os ratos recetores da formação de abscessos por *B. fragilis*. Assim, o polissacarídeo A de *B. fragilis* pode ser clinicamente útil na prevenção da formação de abscessos no cenário de infecções intra-abdominais (Tzianabos, Kasper, Cisneros, *et al.*, 1995).

Conclui-se, portanto, que o polissacarídeo capsular de *B. fragilis* está envolvido tanto na indução de abscessos quanto na proteção contra a formação dos mesmos, sendo a ativação de células T um componente importante de ambos os processos.

Fatores Predisponentes para Infecções por Anaeróbios

Vários fatores aumentam a probabilidade de infecções anaeróbicas, a maioria das quais estão relacionados com processos que danificam as membranas mucosas ou com condições que reduzem os níveis de oxigénio nos tecidos (Brook, 2011a; Gajdács *et al.*, 2017).

Exemplos destes fatores são: diabetes, angiopatias, cancro, mordidas de animais e humanos, feridas contaminadas com solo, queimaduras, trauma, intervenções cirúrgicas, corpos estranhos, imunossupressão (SIDA, corticosteroides, agentes citotóxicos), entre outros (Gajdács *et al.*, 2017).

Em alguns casos, outras infecções também podem ser fatores predisponentes (por exemplo, a correlação entre o agente causador da mononucleose infecciosa (vírus de Epstein-Barr) e a síndrome de Lemièrre (necrobacilose causada por *Fusobacterium necrophorum*) (Gajdács *et al.*, 2017). A infecção prévia por organismos aeróbios também pode tornar as condições locais do tecido mais favoráveis para o crescimento de bactérias anaeróbias. Os mecanismos de defesa também podem ser prejudicados por condições anaeróbias e bactérias anaeróbias (Brook, 2011a).

A monoterapia com aminoglicosídeos está também associada à seleção e crescimento de anaeróbios (uma vez que esses microrganismos são intrinsecamente resistentes), o

que pode levar a infecções secundárias num hospedeiro saudável ou imunocomprometido (Gajdács *et al.*, 2017).

Algumas infecções envolvem com alto grau de probabilidade anaeróbios, sendo que nestas infecções a presença de um destes microrganismos deve ser presumida. Exemplos incluem abscessos cerebrais, infecções orais ou dentais, mordidas humanas ou de animais, pneumonias por aspiração e abscessos pulmonares, peritonite após perfuração de vísceras, amnionite, endometrite, abortos sépticos, abscessos tubo-ováricos, abscessos em e ao redor das áreas oral e retal e infecções necrosantes de tecidos moles e músculos (Brook, 2011a).

Sinais e Sintomas Associados a Infecções por Anaeróbios

Supuração, formação de abscessos, tromboflebite e destruição gangrenosa de tecido associada à formação de gás são as marcas mais reconhecidas e associadas a infecções por anaeróbios (Brook, 2016).

Infeção Adjacente a uma Superfície Mucosa

As infecções que ocorrem em continuidade com as superfícies mucosas, onde as bactérias anaeróbias compõem a flora comensal, frequentemente envolvem estes microrganismos. Estas incluem a exposição de um local estéril a um alto inóculo de flora nativa da membrana mucosa (Brook, 2016).

Odor Pútrido

Para aplicação clínica, o odor pútrido de infecções ou secreções é considerado diagnóstico de infecção anaeróbia. A base química deste odor provavelmente reflete os produtos metabólicos das bactérias anaeróbias, incluindo os ácidos gordos voláteis, usados para as identificar por, por exemplo, cromatografia gasosa (Gorbach *et al.*, 1976; Nichols & Smith, 1994).

Necrose e Formação de Abscessos

Os anaeróbios são frequentemente associados à necrose e formação de abscessos. Estes microrganismos estão presentes com grande frequência em abscessos em praticamente todos os locais anatómicos, incluindo cérebro, dentes, amígdalas, pulmões, abdómen, ovários, próstata e pele (Nichols & Smith, 1994).

Gás no Tecido

O gás no tecido é outra pista da presença de bactérias anaeróbias, mas não é considerado diagnóstico porque as bactérias aeróbias também produzem ocasionalmente gás. A palpação, radiografia ou outras técnicas podem ser utilizadas para detetar a presença de gás (Gorbach *et al.*, 1976).

Infeção Relacionada com o Uso de Antibióticos Eficazes Apenas Contra Aeróbios

Como referido anteriormente, a monoterapia com aminoglicosídeos está associada a infeções secundárias por anaeróbios (Gajdács *et al.*, 2017). Estes microrganismos são também relevantes em infeções crónicas, especialmente quando são usados antibióticos ineficazes contra eles (aminoglicosídeos, trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) e quinolonas mais antigas) (Brook, 2016).

Infeções Relacionadas com Tumores ou Outros Processos Destrutivos

Certos tumores malignos sólidos, como carcinomas de cólon, útero e brônquios, e tumores necróticos da cabeça e pescoço, podem ser infetados com anaeróbios. As condições anóxicas no tumor e a exposição à flora mucosa endógena adjacente podem ser os motivos que levam a esta predisposição (Brook, 2016).

Outros

Outros sinais que levam a suspeitar de infeções por anaeróbios (Brook, 2011a, 2016; Nichols & Smith, 1994):

- Bacteremia ou endocardite sem crescimento em hemoculturas aeróbias;
- Tromboflebite infetada;
- Infeção após mordidas;
- “Grânulos de enxofre” em descargas causadas por actinomicose;
- Apresentação clínica de gangrena gasosa.

Diagnóstico Microbiológico das Infecções por Anaeróbios

A cultura de espécimes para identificação de anaeróbios nem sempre é realizada porque estas culturas são lentas e a identificação é cara. Muitos médicos também consideram que a terapêutica empírica com base no local da infecção é apropriada.

Para melhores resultados de culturas anaeróbias, devem ser colhidas e enviadas para o laboratório amostras de acordo com recomendações específicas. Por sua vez, os laboratórios de microbiologia clínica devem seguir critérios rígidos para aceitar as amostras (Nagy *et al.*, 2018). A colheita de amostras apropriadas, o transporte rápido e o processamento laboratorial cuidadoso são os principais pontos a ter em conta aquando da cooperação médico/laboratório para a documentação apropriada de infecções por anaeróbios (Brook, 2011a).

Colheita

As amostras devem ser recolhidas (Alves *et al.*, 2017; Nagy *et al.*, 2018):

- Em altura apropriada, antes do início da terapêutica antibiótica ou, se isso não for possível, imediatamente antes da administração de antibióticos;
- no local da infecção - por exemplo, em infecções de feridas, abscessos abertos e biópsias de tecido nas margens da ferida (onde as bactérias se multiplicam) em vez de pus ou espécimes superficiais; e para abscessos fechados, devem ser aspirados profundamente com agulha e próximos às bordas;
- aspirados e biópsias de tecido em vez de zaragatoa - a melhor forma de o fazer é com agulha e seringa (Gajdács *et al.*, 2017);
- livre de contaminação com microbiota comensal, se necessário deverá ser realizado desbridamento e descontaminação da pele; volumes suficientes devem ser obtidos.

Apenas os seguintes tipos de espécimes devem ser considerados pelo laboratório para cultivo (Brook, 2011a; Gajdács *et al.*, 2017):

- amostras retiradas de locais do corpo normalmente estéreis (hemoculturas, amostras de líquido cefalorraquidiano, líquido sinovial, amostras do tórax e da cavidade abdominal);

- descarga cirúrgica (amostra retirada do local cirúrgico);
- amostras de feridas profundas (por exemplo, mordidas de animais);
- abscessos de diferentes localizações anatômicas (fígado, cérebro, pulmões);
- amostras periorais e gengivais;
- amostras de úlceras de pé diabético;
- secreções respiratórias retiradas com um cateter de duplo lúmen;
- amostras de urina coletadas por aspiração suprapúbica;
- amostras fecais (no caso suspeita de infecção por *C. difficile*).

Qualquer outro tipo de amostra não deve ser aceite para processamento anaeróbico, pelo risco de exposição ao oxigênio, resultando num falso negativo; contaminantes, resultando em falso positivos e/ou cultivo de microrganismos sem significado clínico (Gajdács *et al.*, 2017). Técnicas ou meios inadequados para o isolamento de bactérias anaeróbias podem levar à inferência de que os organismos aeróbios recuperados são os únicos patógenos, fazendo com que a terapêutica seja direcionada apenas para estes microrganismos (Brook, 2011a).

Transporte

Após a colheita, o contato com oxigênio inviabiliza os anaeróbios estritos em menos de uma hora (Alves *et al.*, 2017). Assim, as amostras devem ser transportadas para o laboratório de microbiologia imediatamente.

Condições laboratoriais adequadas são necessárias para o cultivo e diagnóstico de bactérias anaeróbias, a mais importante das quais é um método adequado para anaerobiose (ambiente anaeróbico estável para cultivo) e a disponibilidade de meio pré-reduzido esterilizado anaerobiamente (Gajdács *et al.*, 2017). As amostras devem ser colocadas num meio de transporte anaeróbico assim que possível após a coleta. Vários dispositivos estão disponíveis para gerar um ambiente livre de oxigênio usando uma mistura de dióxido de carbono, hidrogênio e nitrogênio, que contêm um indicador, como a resazurina, para documentar as condições anaeróbias e um agente redutor, como a cisteína, para eliminar pequenas quantidades de oxigênio que possam inadvertidamente ser introduzidas (Brook, 2011a; Nagy *et al.*, 2018).

As amostras líquidas podem ser inoculadas num frasco de transporte anaeróbio. Uma seringa de plástico ou vidro também podem ser usadas para o transporte. Após a colheita, todo o ar deve ser expelido da seringa e a ponta da agulha inserida numa rolha de borracha estéril e descartada devidamente. Não devem passar mais de trinta minutos até que a amostra seja selada, porque o ar difunde-se gradualmente através da parede da seringa de plástico. Zaragatoas ou amostras de tecido podem ser transportados num jarro anaeróbio ou numa placa de Petri selada num saco plástico que pode ser tornado anaeróbico por um catalisador (Alves *et al.*, 2017; Brook, 2011a).

O transporte deve ser realizado à temperatura ambiente, nunca refrigerado (temperaturas baixas aumentam a difusão de oxigénio) nem excedendo os 37°C (Alves *et al.*, 2017; Nagy *et al.*, 2018).

Processamento Laboratorial

O diagnóstico laboratorial das infeções causadas por anaeróbios começa com exame macroscópico e exame de esfregaço da amostra com coloração de Gram. A coloração de Gram é uma pista importante para a presença de bactérias anaeróbias devido à sua morfologia frequentemente única, como *Fusobacterium nucleatum*, *B. fragilis* ou *C. perfringens*. A coloração de Gram também facilita a distinção entre contaminação da ferida (abundância de células epiteliais escamosas) e infeção (bactérias e células inflamatórias), permitindo avaliar a qualidade da amostra. Pode ainda revelar informações preliminares importantes sobre os tipos de bactérias presentes, permitindo direcionar meios de cultura e sugerir terapêutica empírica (Alves *et al.*, 2017; Brook, 2011a; Nagy *et al.*, 2018).

No caso de infeções do trato urinário, que persistem com crescimento negativo em cultura aeróbia, o raro uropatógeno *Actinotignum schaalii* pode ser detetado pela coloração de Gram, indicando a necessidade de incubação prolongada em dióxido de carbono ou inoculação em meio anaeróbio. A coloração direta de Gram também mostrou maior sensibilidade em comparação com a cultura no caso de actinomicose, onde bacilos filamentosos Gram positivo ramificados podem ser observados em amostras de abscessos (Nagy *et al.*, 2018).

O processo inicial de cultura anaeróbia deve incluir inoculação em placas de ágar seletivas e não seletivas, bem como em meio anaeróbio líquido. O meio primário não

seletivo deve permitir o crescimento de todos os anaeróbios clinicamente significativos. Com base nos resultados da coloração de Gram da amostra, outros meios seletivos podem ser inoculados. Se o isolamento *de C. difficile* for necessário a partir de amostras de fezes devem ser utilizados meios específicos (Alves *et al.*, 2017; Nagy *et al.*, 2018).

O tempo de incubação sugerido geralmente é de 48 horas, mas alguns anaeróbios (como *C. perfringens*) podem formar colónias mais cedo. Vários anaeróbios de crescimento lento, podem precisar de um tempo de incubação primária muito mais longo (até três a cinco dias) para formar colónias adequadas para subcultura ou identificação direta por espectrometria de massa de ionização e dessorção a laser assistida por matriz (MALDI-TOF MS). A cultura deve ser mantida por até 14 dias em casos especiais como detecção de *Cutibacterium spp.* de infeções nas articulações prostéticas. O controle da anaerobiose durante a incubação é recomendado para se poder garantir que os anaeróbios estritos conseguirão formar colónias (Alves *et al.*, 2017; Brook, 2011a; Nagy *et al.*, 2018).

Neste intervalo, testes bioquímicos/manuais podem ser aplicados para identificação de género e espécie. Sondas de ácidos nucleicos e métodos de reação em cadeia da polimerase (PCR) estão a ser desenvolvidos para a rápida identificação de bactérias anaeróbias (Alves *et al.*, 2017; Nagy *et al.*, 2018).

Identificação de Anaeróbios

Classicamente, a identificação de anaeróbios baseava-se em testes bioquímicos incubados entre um a seis dias, dependendo da taxa de crescimento do isolado. Atualmente, a avaliação da morfologia celular e a detecção de álcool e ácidos gordos de cadeia curta por cromatografia gasosa tornou-se a base da identificação de bactérias anaeróbias.

A avaliação da morfologia e motilidade da colónia e da coloração de Gram combinada com a realização de vários testes rápidos bioquímicos e de suscetibilidade a antibióticos é usada para a identificação de grupos principais de anaeróbios com relevância clínica. Estes métodos mostraram ser custo-efetivos, no entanto requerendo 24 a 48 horas de incubação (Nagy *et al.*, 2018).

A identificação mais detalhada pode ser realizada por *kits* de identificação manuais ou automatizados, usando painéis para avaliar a capacidade dos anaeróbios de reagir com determinados substratos após incubação de 24 horas num ambiente anaeróbio. *Kits* que utilizam enzimas estão também disponíveis requerendo um tempo de incubação de até seis horas. A principal desvantagem deste método é a necessidade de um inóculo grande, difícil de obter no caso de bactérias anaeróbias de crescimento lento (Nagy *et al.*, 2018).

A introdução de métodos moleculares e outros avanços tecnológicos como o sequenciamento do genoma completo e a MALDI-TOF MS revolucionou a detecção e identificação correta de bactérias anaeróbias (Gajdács *et al.*, 2017). Os microrganismos são identificados comparando o seu espectro de massa com os de estripes de referência, sendo apenas necessária uma pequena quantidade de amostra. Assim, é possível uma identificação rápida, frequentemente diretamente das placas de cultura primária, sem subcultura adicional e teste de aerotolerância (Nagy *et al.*, 2018).

Esta tecnologia demonstrou um bom desempenho na identificação de anaeróbios, havendo vários estudos que provaram a superioridade do MALDI-TOF MS durante a identificação de rotina de anaeróbios em comparação com diferentes *kits* de identificação bioquímica (Nagy *et al.*, 2018).

Quando os métodos acima mencionados não conseguem identificar uma estripe anaeróbica clinicamente importante ao nível do género ou espécie, o sequenciamento de marcadores genéticos, como uma porção do gene 16S ARNr ou outros elementos genéticos, pode ser utilizado (Nagy *et al.*, 2018).

O sequenciamento do genoma completo é uma nova tecnologia usada para testes de diagnóstico independentes de cultura. No entanto, embora existam alguns sistemas comerciais disponíveis, as tecnologias de sequenciamento estão, na maioria dos casos, ainda em sua fase de experimental e não necessariamente bem caracterizadas para anaeróbios (Gajdács *et al.*, 2017).

A figura dois sumariza os diferentes métodos de identificação de bactérias anaeróbias.

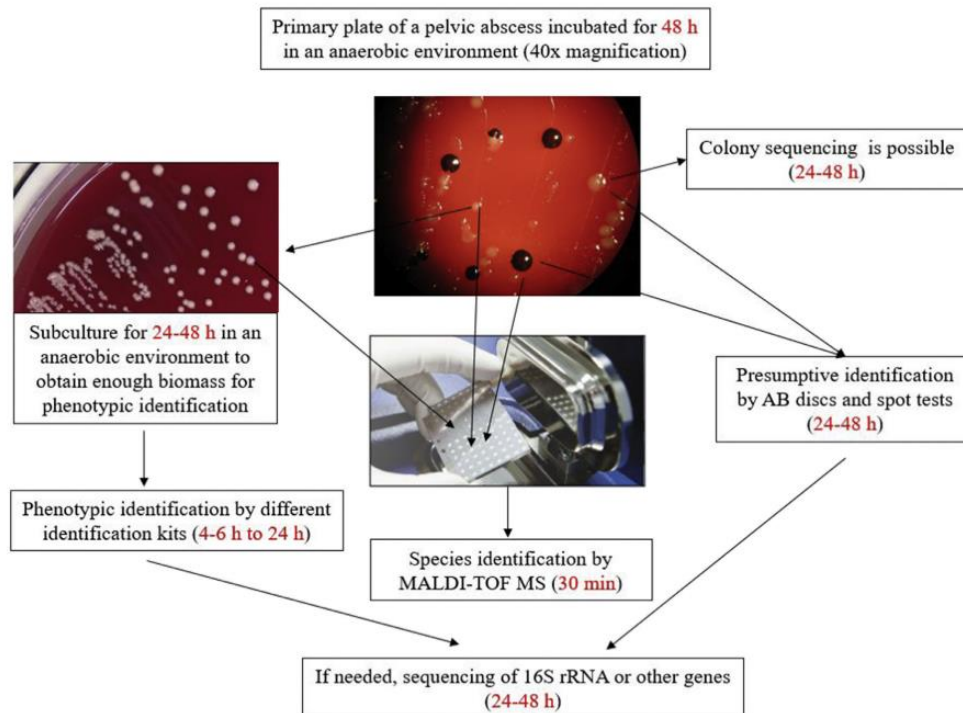


Figura 2 - Metodologia de identificação das espécies de bactérias anaeróbias

Adaptado de Nagy et al., 2018.

Testes de Suscetibilidade a Antibióticos

A suscetibilidade antimicrobiana dos anaeróbios tornou-se menos previsível na última década, à medida que aumentou a resistência a vários antibióticos, especialmente por bacilos Gram negativo. Testar a suscetibilidade de todos os isolados anaeróbios por rotina é demorado e frequentemente desnecessário (Brook, 2011a; Gajdács *et al.*, 2017; Nagy *et al.*, 2018).

Assim, com base nas recomendações atuais, testes de suscetibilidade devem ser realizados nos seguintes casos (Alves *et al.*, 2017; Gajdács *et al.*, 2017; Schuetz, 2014):

- infecção grave potencialmente fatal (endocardite, bacteriemia, abscessos cerebrais);
- refratariedade/recidiva após antibioterapia empírica;
- necessidade de antibioterapia prolongada (osteomielite, abscesso não drenado ou infecção protésica);
- dados incertos sobre o perfil de suscetibilidade do agente isolado;

- reconhecido perfil de resistência (incidência crescente de *Bacteroides* grupo-*fragilis* produtores de β -lactamases);
- agente particularmente virulento com resistências desconhecidas;
- o microrganismo foi isolado em cultura pura e/ou de um local do corpo normalmente estéril.

Além dos pontos acima mencionados, os testes de suscetibilidade devem ser realizados sempre que possível, para fins epidemiológicos e para orientar a escolha dos agentes terapêuticos. Esse aspecto da vigilância é importante para a atualização da terapêutica empírica (Gajdács *et al.*, 2017).

O teste de suscetibilidade é realizado para obter informações sobre a resposta prevista da bactéria aos antibióticos na forma de uma concentração inibitória mínima (CIM), que é definida como a concentração mais baixa do antibiótico que inibe o crescimento do organismo (Schuetz, 2014). Os antibióticos testados devem incluir penicilina, uma penicilina de amplo espectro, uma penicilina e um inibidor de β -lactamase, clindamicina, cloranfenicol, uma quinolona mais recente, uma cefalosporina de segunda geração, metronidazol e um carbapenem (Brook, 2011a).

Não existe uma metodologia prática para a realização de testes de suscetibilidade aos antimicrobianos (TSA). A diluição em ágar é considerada o padrão de referência para TSA de bactérias anaeróbias, no entanto, o método não é prático para a maioria dos laboratórios. Um método padrão de diluição em caldo, adaptado para bactérias anaeróbicas com caldo de *Brucella* suplementado está descrito, não havendo, no entanto, estudos que o validem. Tiras de gradiente estão disponíveis para TSA anaeróbica e são frequentemente usadas em laboratórios de microbiologia clínica de rotina por serem o método mais conveniente; no entanto, é imperativo que o método seja executado estritamente de acordo com as instruções do fabricante e inclua sempre as estripes de controle de qualidade relevantes. A difusão em disco foi investigada várias vezes ao longo dos anos com sucesso variável sendo que atualmente, o seu uso não é recomendado para TSA de anaeróbios. Esta técnica necessita de um método padronizado, incluindo meio, inóculo, potência do disco e atmosfera e muitas vezes considera as bactérias anaeróbias como uma entidade, sendo elas um grupo de bactérias tão diverso quanto todos os aeróbios (Nagy *et al.*, 2018).

Prevenção das Infecções por Anaeróbios

A terapêutica adequada de infeções por anaeróbios agudas pode prevenir a cronicidade das mesmas. O uso precoce de antibióticos apropriados previne a disseminação local da infeção bem como evita a complicação em sépsis. (S.M. Finegold, 1993).

Em cirurgias abdominais que requerem a incisão de vísceras ocas, um antibiótico com atividade anaeróbia deve ser considerado como terapêutica profilática. Este é administrado quando se espera que o local cirúrgico seja contaminado pela flora normal da membrana mucosa do local operado (Brook, 2011a).

A prevenção e a terapêutica precoce de condições que possam levar à infeção anaeróbica podem reduzir a sua taxa. Por exemplo, a pneumonia por aspiração e as suas complicações podem ser evitadas reduzindo a aspiração da flora oral, melhorando o estado neurológico do doente, aspirando as secreções orais, melhorando a higiene oral e mantendo o pH do estômago mais baixo (Brook, 2011a).

Infeções da pele e tecidos moles podem ser evitadas melhorado o fluxo sanguíneo, através do desbridamento completo e limpeza (banho, irrigação) e desinfecção (produtos com iodo, cloreto de benzalcónio, peróxido) da ferida com drenagem de pus, remoção de corpos estranhos e eliminação de espaço morto. O uso de boas técnicas cirúrgicas que sejam hemostaticamente eficazes e que recorram à cicatrização por terceira intenção quando existe a suspeita de uma infeção anaeróbia constitui uma boa profilaxia (Brook, 2011a; S.M. Finegold, 1993).

Também podemos prevenir a introdução ou disseminação de anaeróbios com a correta preparação e uso de técnicas menos cruentas para a endoscopia e outros procedimentos. A prevenção do trabalho de parto prolongado e da introdução de cateteres intravasculares inguinais também deve ser tida em conta (S.M. Finegold, 1993).

Em qualquer pessoa com uma ferida cuja vacinação contra o tétano não esteja atualizada e noutras segundo critérios específicos (disponíveis no Programa Nacional de Vacinação 2020 da DGS) deve-se considerar-se o uso de e imunoglobulina humana anti-tetânica e posteriormente da vacina contra o tétano (S.M. Finegold, 1993).

Por último, referir que uma boa higiene dental e oral previne infeções causadas por anaeróbios.

Espetro Clínico das Infecções por Anaeróbios

Os anaeróbios foram isolados de infecções em todos os locais. No entanto, a frequência e os tipos de estripes variam e dependem da flora microbiana no local de origem ou nos locais mucocutâneos adjacentes. O quadro dois apresenta uma sistematização dos principais microrganismos isolados em cada tipo de infecção.

Sistema Nervoso Central

Os anaeróbios podem causar diversas infecções intracranianas, entre as quais se incluem: abscesso cerebral, empiema subdural, abscesso epidural e meningite.

Frequentemente, os abscessos cerebrais originam-se a partir de uma infecção do ouvido, mastoide, seio nasal, orofaringe, dentária ou pulmonar. A meningite pode ocorrer após uma infecção respiratória ou de um *shunt* de líquido cefalorraquidiano. Estas últimas têm geralmente etiologia nos microrganismos da flora da pele e os *shunts* ventrículo-peritoneais em organismos entéricos por perfuração de víscera oca. *C. perfringens* pode causar quer abscessos cerebrais quer meningite após feridas cranianas ou cirurgia intracraniana. Os microrganismos anaeróbios mais frequentemente isolados de abscessos cerebrais incluem *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp. e *Peptostreptococcus* spp. (Brook, 2016).

Para prevenir a formação de abscessos é recomendada a administração precoce (durante o estágio de encefalite) de agentes antimicrobianos. Uma vez formado, o abscesso frequentemente necessita de excisão cirúrgica ou drenagem, combinadas com cursos longos de antibióticos (Brook, 2016).

Cabeça, Pescoço e Trato Respiratório Superior

As bactérias anaeróbias são responsáveis por diversas infecções da cabeça, pescoço e do trato respiratório superior, especialmente nas suas formas crónicas. Exemplos incluem otite média crónica, sinusite e mastoidite, abscessos amigdalinos, peri amigdalinos e retro faríngeos, infecções do espaço profundo do pescoço, parotidite, sialadenite, tiroidite, infecções odontogénicas e feridas e abscessos pós-cirúrgicos e não cirúrgicos da cabeça e pescoço (Brook, 2016).

Os isolados predominantes são *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp. e *Peptostreptococcus* spp. (Brook, 2016).

Cavidade Oral

A maioria das infecções dentárias envolve anaeróbios: infecções endodontais (por exemplo, pulpíte) e periodontais (gingivite, periodontite e peri-implantite), abscessos peri-apicais e dentais, infecção do espaço peri-mandibular e infecção pós-extração. *Streptococcus* microaerofílicos e *Streptococcus salivarius* também podem estar envolvidos nestas patologias (Brook, 2016).

Uma forma rara, mas distinta, é a gengivite ulcerativa necrosante, também conhecida como Angina de Vincent ou boca de trincheira. Esta é uma infecção relativamente fulminante associada a dor intensa, destruição de tecido, formação de pseudomembranas e secreção pútrida. Os organismos causadores incluem *Fusobacterium* spp. e espiroquetas anaeróbicas (*Treponema vincentii*) e o tratamento com antibióticos dirigidos a anaeróbios é necessário nos casos mais graves (Brook, 2016; Dufty *et al.*, 2017).

Infeções Cervicais Profundas

Os "espaços" cervicais profundos são espaços potenciais formados por inserções da fásia ao longo da mandíbula, nomeados com base na localização. As infecções destes espaços são geralmente polimicrobianas, surgindo como complicação de infecções dentárias que envolvem os dentes molares e, menos comumente, de infecções da faringe ou amígdalas. Assim, a flora oral desempenha um papel importante mas também podem ser causadas por *Staphylococcus aureus* e bacilos Gram negativo entéricos aeróbios (Brook, 2016).

É importante reconhecer formas com risco de vida deste tipo de infecções:

A Angina de Ludwig é uma infecção do tecido conjuntivo caracterizada pelo envolvimento rápido bilateral dos espaços sublingual e submandibular que causa edema da base da língua e comprometimento potencial das vias aéreas. É tipicamente uma infecção polimicrobiana que envolve a flora da cavidade oral, incluindo anaeróbios. Os organismos comumente envolvidos são *Streptococcus viridans* e anaeróbios como

Fusobacterium nucleatum, espécies de *Peptostreptococcus* e espécies de *Actinomyces* (Huang, 2016).

A Síndrome de Lemièrre é caracterizada por trombose e tromboflebite supurativa da veia jugular interna que normalmente começa com uma infecção orofaríngea, associada à disseminação de êmbolos sépticos para os pulmões. Nestas infecções, o isolado prevalente é *Fusobacterium necrophorum*. O termo sépsis pós-anginal é usado alternadamente com Síndrome de Lemièrre. Antes do desenvolvimento dos antibióticos, esta síndrome era comum e tinha um curso rapidamente fatal em sete a 15 dias (Kuppalli *et al.*, 2012).

Otite Média

Peptostreptococcus spp. e *P. acnes* foram encontrados em cinco a 15% das otites médias agudas, estando estes microrganismos e bacilos anaeróbios Gram negativo presentes em 42% das culturas positivas de indivíduos com otite média serosa (Brook, 2016).

Foram isolados anaeróbios em metade dos doentes com otite média supurativa crónica, mastoidite e colesteatomas infetados. Estas infecções costumam ser polimicrobianas; os principais isolados foram bacilos anaeróbios Gram negativo, *Peptostreptococci* spp., *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* (Brook, 2016).

Rinossinusite

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* predominam na sinusite aguda. Assim, nas sinusites agudas predominam os aeróbios, sendo os anaeróbios isolados em apenas cerca de sete por cento das mesmas (principalmente secundárias à infecção dentária). No entanto, quando a infecção se torna crónica e os níveis de oxigénio diminuem, a flora bacteriana dos seios cranianos passa de aeróbica para anaeróbica, aumentando o isolamento de anaeróbios para 67%. Estas infecções podem-se espalhar ocorrendo complicações como celulite orbitária, meningite, trombose do seio cavernoso e abscessos epidurais, subdurais e cerebrais (Brook, 2016).

Parotidite

A parotidite supurativa aguda é causada por bactérias aeróbias (*S. aureus*, estreptococos, bactérias Gram negativo) e anaeróbias (*Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp. e *Prevotella pigmentada* e *Porphyromonas* spp.). Desta forma, o

tratamento consiste em terapêutica empírica dirigida a ambos os grupos de microrganismos bem como drenagem se houver formação de pus (Brook, 2016).

Linfadenite Cervical

Os organismos que causam infecção unilateral aguda associada a trauma facial ou impetigo são *S. aureus* e estreptococos beta hemolíticos do grupo A. Cronicamente, destacam-se a *Bartonella henselae* e micobactérias. Anaeróbios (principalmente *Fusobacterium spp.* e *Peptostreptococcus spp.*) foram isolados em 25% das infecções, estando associados com infecção dentária, periodontal ou amigdalina (Brook, 2016).

Amigdalite

O papel patogénico dos anaeróbios na amigdalite é apoiado pelo seu isolamento em abscessos amigdalinos ou retro faríngeos, frequentemente sem qualquer bactéria aeróbia; isolamento na angina de Vincent; e resposta a antibióticos na amigdalite não causada por estreptococos beta hemolíticos do grupo A (Brook, 2016).

O metronidazol aliviou os sintomas de hipertrofia amigdalina e reduziu a febre na mononucleose infecciosa, não tendo este antibiótico eficácia antiviral ou antibacteriana aeróbia, a sua supressão dos anaeróbios orais pode reduzir a inflamação secundária. Tal é apoiado pelo aumento do isolamento de *P. intermedia* e *F. nucleatum* durante as fases agudas de mononucleose (Brook, 2016).

Pleuropulmonar

A bactérias anaeróbias são patógenos relativamente comuns e frequentemente esquecidos nas infecções vias aéreas inferiores (J G Bartlett & Finegold, 1972). Estas infecções surgem, regra geral, após aspiração de conteúdo orofaríngeo ou gástrico e doenças periodontais ou gengivais graves predis põem à infecção pleuropulmonar anaeróbia. A infecção pode progredir até pneumonia necrosante, abscesso pulmonar e empiema (Brook, 2016).

As pistas diagnósticas que fazem suspeitar de infecção anaeróbia estão geralmente ausentes durante o estágio de inicial quando os doentes raramente apresentam expectoração pútrida e costumam ser diagnosticados com pneumonia atípica. No entanto, em doentes propensos à aspiração e com infiltrado num segmento pulmonar direito deve ser considerada uma infecção anaeróbica (J G Bartlett & Finegold, 1972; John G. Bartlett, 2012).

As características usuais da infecção anaeróbia são observadas nos estágios mais avançados da doença, quando há secreção pútrida e necrose do tecido com formação de abscesso ou empiema, bem como perda de peso e anemia como indicadores de doença crónica (J G Bartlett & Finegold, 1972; John G. Bartlett, 2012).

O curso indolente destas infeções pode servir como uma pista clínica distintiva. Enquanto os doentes com pneumonia pneumocócica costumam ter o início abrupto dos sintomas acompanhados por calafrio e rápida progressão, estas características são raras numa infecção pleuropulmonar anaeróbia. Por outro lado, esses doentes costumam apresentar perda de peso, anemia e queixas pulmonares crónicas, todas características relativamente incomuns na pneumonia devido a bactérias aeróbias que não as micobactérias. No entanto, a pneumonia por bactérias anaeróbias pode simular a pneumonia pneumocócica durante os estágios iniciais (J G Bartlett & Finegold, 1972; John G. Bartlett, 2012).

A infecção é geralmente polimicrobiana incluindo *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp. e *Peptostreptococcus* spp., estreptococos beta hemolíticos do grupo A e estreptococos microaerofílicos. Os anaeróbios foram isolados na maioria dos casos adquiridos na comunidade e em um terço dos casos de pneumonia aspirativa nosocomial e associada à traqueostomia com e sem ventilação mecânica (Brook, 2016).

Intra-abdominal

As infeções intra-abdominais geralmente surgem após um compromisso da camada mucosa que permite que a flora intestinal normal inocule a cavidade abdominal. A maioria dos abscessos intra-abdominais (por exemplo hepático ou esplénico); colecistites crónicas; apendicites perfuradas e gangrenadas; e perfurações resultantes de obstrução, doença inflamatória do intestino, trauma, diverticulite ou enfarte; infeções e abscessos da ferida cirúrgica abdominal pós-operatória; são polimicrobianos devido a bactérias aeróbicas e anaeróbias gastrointestinais (Brook, 2016).

Os aeróbicos e facultativos predominantes são *E. coli* e *Streptococcus* spp. (incluindo *Enterococcus* spp.) e os anaeróbios são o grupo *B. fragilis*, *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp. e *Eubacterium* spp. (Brook, 2016).

A infecção do trato biliar é geralmente causada por *E. coli*, *Klebsiella* e *Enterococcus* spp.. Os anaeróbios (principalmente do grupo *B. fragilis* e raramente *C. perfringens*) podem ser isolados em infecções associadas a cancro, obstrução, cirurgia ou manipulação do trato biliar (Brook, 2016).

Deste modo, o tratamento eficaz destas infecções requer a administração de antibióticos eficazes contra bactérias aeróbias e anaeróbias, bem como correção cirúrgica e drenagem de pus (Brook, 2016).

Trato Genital Feminino

Quase todas as infecções do trato genital feminino que não são causadas por agentes sexualmente transmissíveis envolvem bactérias anaeróbias.

Estas infecções incluem: infecções de tecidos moles e perineais; vaginose bacteriana; abscessos das glândulas vulvar e de Bartholin; endometrite; piometra; salpingite; abscessos tubo-ováricos; abscessos anexiais; doença inflamatória pélvica; Corioamnionite; tromboflebite pélvica séptica; infecção associada a dispositivos anticoncepcionais intrauterinos; aborto séptico; e infecções pós-cirúrgicas obstétricas e ginecológicas. Os anaeróbios predominantes nestas infecções polimicrobianas incluem *P. bivia*, *P. disiens* e *Peptostreptococcus* spp., *Porphyromonas* spp. e *Clostridium* spp.. *Actinomyces* spp. e *Eubacterium nodatum* são isolados em infecções associadas a dispositivos intrauterinos (Brook, 2016).

A vaginose bacteriana é uma adição mais recente a esta lista, embora a fisiopatologia não seja totalmente compreendida, o conceito proposto é o de uma doença polimicrobiana em que as bactérias dominantes no fluido vaginal são anaeróbias (Fredricks *et al.*, 2005).

Infeções da Pele e Tecidos Moles

Este grupo inclui infecções superficiais, como úlceras cutâneas infetadas, celulite, pioderma, paroníquia, hidradenite supurativa e vários locais infetados secundários. Estes incluem locais de gastrostomia ou traqueostomia, cistos sebáceos subcutâneos, eczema, psoríase, hera venenosa, dermatite atópica, eczema herpético, sarna, *Kerion* e feridas pós-cirúrgicas (Brook, 2016).

As infecções do tecido subcutâneo incluem abscessos cutâneos e subcutâneos, abscessos mamários e úlceras de pressão, úlceras diabéticas (vasculares ou tróficas), mordidas, celulite anaeróbica, gangrena gasosa, cistos pilonidais infetados e queimaduras. As infecções mais profundas dos tecidos moles incluem fascíte necrotizante, celulite sinérgica necrotizante e gangrena gasosa. Essas infecções podem envolver a fáscia e o músculo e causar miosite e mionecrose. As bactérias isoladas variam de acordo com o tipo e as circunstâncias que levaram à infecção e geralmente envolvem membros da flora normal da região. Assim, em aspirados de feridas e infecções do tecido subcutâneo e abscessos retais (ou seja, úlcera de decúbito, abscesso peri retal) ou aqueles que se originam da flora intestinal é frequente isolar-se flora colónica (grupo *B. fragilis*, *Clostridium* spp., Enterobacterales, *Enterococcus* spp.) (Brook, 2016).

Nas infecções intra e peri-orofaríngeas, ou com origem deste local isola-se flora oral (isto é, *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp. e *Peptostreptococcus* spp.). Flora da pele (isto é, *S. aureus*, *Streptococcus* spp.) e organismos adquiridos nosocomialmente podem ser encontrados em todos os locais do corpo. Além da flora oral, as infecções por mordedura humana geralmente contêm *Eikenella* spp. e mordedura animal abrigam *Pasteurella multocida* (Brook, 2016).

Estas infecções são frequentemente polimicrobianas e, em algumas (úlceras de decúbito, úlcera do pé diabético) complicadas por osteomielite ou bacteremia. As infecções dos tecidos profundos, como celulite necrosante, fascíte e miosite, frequentemente envolvem *Clostridium* spp., *S. pyogenes* ou bactérias aeróbias polimicrobianas e anaeróbias. Frequentemente, apresentam gás no tecido, pus pútrido acinzentado e estão associados a uma alta taxa de bacteriemia e mortalidade (Brook, 2016).

Osteomielite e Artrite Séptica

Os anaeróbios são isolados na osteomielite dos ossos cranianos e faciais, ossos longos após trauma e fratura; e osteomielite relacionada à doença vascular periférica e úlceras de pressão. A osteomielite dos ossos cranianos e faciais é geralmente causada pela flora oral que se espalha a partir de uma fonte contígua de tecidos moles, ouvido ou infecção dentária. Os anaeróbios intestinais predominam na osteomielite pélvica que se espalha a partir de úlceras de pressão. A osteomielite de ossos longos é geralmente causada por

disseminação hematogénia, trauma ou a presença de um dispositivo protético (Brook, 2016).

Peptostreptococcus spp. e *Bacteroides* spp. predominam em todos estes locais; *Prevotella* spp. e *Porphyromonas* spp. são prevalentes em infeções cranianas e mordidas, o grupo *B. fragilis* está associado a doenças vasculares e neuropatia. As fusobactérias são frequentemente isoladas de picadas e infeções cranianas e faciais. Os clostrídios são encontrados em ossos longos, especialmente em associação com a contaminação da ferida após trauma ou exposição à flora intestinal (Brook, 2016).

A artrite séptica é rara e frequentemente associada a disseminação hematogénia e contígua, trauma e articulações protésicas. A maioria das infeções é monomicrobiana e os isolados predominantes são *Peptostreptococcus* spp. e *P. acnes* (frequentemente em infeções articulares protéticas), *B. fragilis* e *Fusobacterium* spp. (frequentemente após origem hematogénia) e *Clostridium* spp. (associados a trauma) (Brook, 2016).

Bacteremia

A incidência de anaeróbios na bacteremia é de 5 a 15%. Os agentes mais frequentemente isolados são o grupo *B. fragilis* (> 75%), *Clostridium* (10-20%), *Peptostreptococcus* spp. (10-15%), *Fusobacterium* spp. (10-15%) e *P. acnes* (dois a cinco por cento) (Fredricks *et al.*, 2005).

O grupo *B. fragilis* e os clostrídios estão associados a uma fonte gastrointestinal, *Fusobacterium* spp. com o trato genital feminino, *P. acnes* com corpos estranhos e *Peptostreptococcus* com todas as fontes, mas especialmente orofaringe, trato pulmonar e genital feminino (Fredricks *et al.*, 2005).

Embora a bacteremia anaeróbica seja responsável por uma pequena percentagem das bacteremias clinicamente significativas, o grupo *B. fragilis* contribui significativamente para a morbidade e mortalidade (Redondo *et al.*, 1995). A taxa de mortalidade é de 15 a 30%, que melhora com a instituição precoce de terapêutica antimicrobiana apropriada e resolução da infeção primária (Fredricks *et al.*, 2005).

Estratégias de Otimização do Tratamento das Infecções por Anaeróbios

A recuperação depende de um tratamento rápido e adequado (Brook, 2016). O tratamento da infecção anaeróbia depende do local da mesma, das condições do hospedeiro e da presença ou ausência de abscessos.

O tratamento inclui a neutralização de toxinas (por exemplo, nas infecções por clostridiais (tétano e botulismo) podem ser utilizadas antitoxinas específicas), evitar a proliferação bacteriana local e alterar o ambiente de modo a dificultar a disseminação da infecção que pode ser conseguido pelo desbridamento do tecido necrótico, drenagem de pus, melhoria da circulação e aumento a oxigenação do tecido (recorrendo oxigênio hiperbárico em algumas circunstâncias). O principal papel dos antibióticos é limitar a disseminação local e sistêmica da infecção (Brook, 2016).

Terapêutica Cirúrgica

Em muitos casos, a cirurgia pode ser a única forma de tratamento necessária; em outros, pode ser um complemento a tratamento médico (Brook, 2007). O efeito mais importante da intervenção cirúrgica é o aumento do fluxo sanguíneo para os tecidos infetados e desvitalizados. A melhoria da circulação com consequente aumento da oxigenação dos tecidos, cria um ambiente hostil ao crescimento de bactérias anaeróbias. A remoção de toxinas e enzimas bacterianas e o influxo de leucócitos também são facilitados (Dow, 1988).

Os procedimentos cirúrgicos incluem a drenagem de abscessos, desbridamento da ferida, descompressão de infecções em espaços fechados e alívio de obstruções. A drenagem de abscessos pleuropulmonares, exceto empiema, geralmente é contraindicada porque os abscessos podem-se espalhar para o pulmão saudável durante o procedimento. A drenagem percutânea ou por cateter do abscesso intra-abdominal com recurso a ecografia ou tomografia computadorizada, em substituição da cirurgia, tem sido cada vez mais utilizada (Dow, 1988).

A drenagem de abscessos intracranianos é, regra geral, obrigatória. A urgência com que é feita depende se a pressão intracraniana aumentou ou não. No entanto, nos estágios

iniciais da doença, onde apenas existe cerebrite e ainda não formada uma cápsula ao redor do abscesso, a terapêutica antimicrobiana pode ser curativa (Dow, 1988).

Os antibióticos são necessários na maioria dos doentes, especialmente quando as manifestações sistêmicas de infecção estão presentes ou quando a supuração se estendeu aos tecidos circundantes (Dow, 1988).

Oxigênio Hiperbárico

A utilização de oxigênio hiperbárico (OH) deve ser reservada para terapêutica coadjuvante de modo a prevenir ou reduzir a gangrena num estágio inicial. Os seus benefícios são mais claros, no entanto ainda controversos por não haver nenhum estudo que evidencie um efeito benéfico, na mionecrose clostridial do que noutras infeções necrotizantes porque o OH é tóxico para o *Clostridium perfringens*, mas apenas bacteriostático para outras bactérias (Brook, 2007).

O uso de OH deve ser considerado quando o tecido envolvido não pode ser completamente excisado cirurgicamente. A aplicação tópica de compostos libertadores de oxigênio pode ser útil como um complemento para outros procedimentos (Brook, 2007).

O uso de OH em conjunto com outras medidas terapêuticas não está contraindicado, exceto quando atrasa a execução de outros procedimentos essenciais. A limitação mais importante do uso desta técnica é a falta de disponibilidade de câmaras hiperbáricas na maioria dos hospitais, bem como o conseqüente transporte do doente para uma instalação com uma unidade hiperbárica. O transporte não deve ser realizado antes do desbridamento cirúrgico extenso. Os regimes de tratamento com OH utilizam pressões entre 2,0 e 2,8 atmosferas por 60 a 90 minutos. A frequência e o número total de tratamentos variam de acordo com a patologia de base e a resposta do doente (Brook, 2007).

A toxicidade potencial da OH é um fator a ter em conta. Não se podem utilizar pressões superiores a 2,8 atmosferas pelo risco de toxicidade aguda ao oxigênio em alta pressão. Este tipo de toxicidade é caracterizado pelo início súbito de crises epiléticas. A duração e frequência dos tratamentos são restringidos pela necessidade de evitar a toxicidade crónica de oxigênio que pode ocorrer a pressões normais se houver um período longo

de exposição a oxigénio a 100%. O quadro clínico caracteriza-se por um início gradual, com sintomas premonitórios de tosse à inspiração, ardor traqueal e dor subesternal. Se a administração de oxigénio não for interrompida, podem ocorrer atelectasia pulmonar, edema e hemorragia, levando à morte por asfixia. Estas complicações são raras porque as formas aguda e crónica de toxicidade são bem conhecidas e os esquemas de tratamento são projetados para evitá-las (Brook, 2007).

Terapêutica Antibiótica

Considerações Gerais da Escolha Antibiótica

Como a infeção anaeróbia costuma ser polimicrobiana com organismos aeróbios e anaeróbios, devem ser administrados antibióticos eficazes contra ambos os componentes da mesma. Caso contrário, a infeção pode persistir e podem ocorrer complicações mais sérias (Brook, 2011b; Gajdács *et al.*, 2017).

Na escolha do antibiótico a utilizar, vários fatores devem ser tidos em conta. Este deve ser eficaz contra todos os organismos alvo, induzir pouca ou nenhuma resistência, atingir níveis suficientes no local infetado, ter toxicidade mínima e ter estabilidade e longevidade máximas (Brook, 2011b).

É comum a terapêutica médica não conseguir curar a infeção quer pelo desenvolvimento de resistência bacteriana, obtenção de níveis insuficientes no tecido, interação medicamentosa ou desenvolvimento de abscessos. O ambiente de um abscesso é prejudicial para muitos antibióticos, a cápsula fibrótica interfere na penetração e o baixo pH e a presença de proteínas de ligação ou enzimas de inativação podem prejudicar o efeito de muitos agentes (Brook, 2011b).

A seleção de antibióticos é simplificada quando há a identificação de um microrganismo em cultura. No entanto, como esta não é feita rotineiramente, a maioria dos doentes são tratados empiricamente. Felizmente, os tipos de anaeróbios envolvidos em muitas infeções por anaeróbios e seus padrões de suscetibilidade tendem a ser previsíveis. No entanto, algumas bactérias anaeróbias tornaram-se resistentes aos agentes antimicrobianos e muitas podem desenvolver resistência durante o tratamento (Brook, 2011b; Gajdács *et al.*, 2017).

Embora há três décadas o padrão de suscetibilidade aos antibióticos das bactérias anaeróbias fosse simples, hoje em dia não podemos prever com tanta facilidade a eficiência da terapia empírica escolhida. A resistência entre alguns anaeróbios aumentou significativamente. Várias publicações relatam o surgimento de bactérias Gram negativo anaeróbicas multirresistentes (especialmente dentro do grupo de isolados de *B. fragilis*), abrigando múltiplos genes de resistência ou com uma combinação de mecanismos de resistência intrínsecos e adquiridos (Brook, 2011b; Gajdács *et al.*, 2017).

As bactérias anaeróbias são inerentemente resistentes a alguns antibióticos. Por exemplo, todas as bactérias anaeróbias são resistentes aos aminoglicosídeos, uma vez que o antibiótico não consegue atingir sua molécula alvo (subunidade 30S do ribossoma). A captação de um aminoglicosídeo por uma célula bacteriana é um processo de duas etapas, exigindo a presença de cadeias de transporte de elétrons dependentes de oxigênio ou nitrogênio, mecanismo que falta em todos os anaeróbios. Os anaeróbios exibem resistência inata semelhante à fosfomicina, trimetoprim, aztreonam e todas as quinolonas de primeira e segunda geração, assim, utilizar esses medicamentos na terapêutica não é aconselhável (Brook, 2011b; Gajdács *et al.*, 2017).

A resistência aos antibióticos β -lactâmicos ocorre por três mecanismos: enzimas de inativação (principalmente β -lactamases); proteínas de ligação à penicilina de baixa afinidade; e diminuição da permeabilidade através do canal de porina da parede celular bacteriana. A produção de β -lactamase é o mecanismo mais comum usado pelos isolados do grupo *Bacteroides fragilis* (99% dos isolados) e *Prevotella* spp. (> 50%) e está a aumentar entre *Porphyromons* spp., *Fusobacterium* spp. e *Clostridium* spp. (Brook, 2011b).

Penicilinas

A penicilina G é o antibiótico de escolha quando as estripes infetantes são suscetíveis *in vitro*. A maioria dos *Clostridium* spp. e *Peptostreptococcus* spp. são suscetíveis à penicilina. No entanto, existem resistências em infecções pelo grupo *B. fragilis* e embora algumas destas consigam ser ultrapassadas com o aumento da dose, este antibiótico não é utilizado como primeira linha neste microrganismos (Brook, 2011b; Gilbert *et al.*, 2019).

Outras estripes que podem apresentar resistência às penicilinas são bacilos Gram negativo anaeróbios, como o *Prevotella pigmentada*, *Porphyromonas spp.*, *Prevotella oralis*, *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*, estripes de *Clostridium*, *Fusobacterium spp.* e estreptococos microaerofílicos. Doses muito altas de penicilina G podem ser suficientes para erradicar a infecções em estripes com estas resistências (Brook, 2011b; Gajdács *et al.*, 2017; Gilbert *et al.*, 2019).

A ampicilina e a amoxicilina são geralmente equiparáveis à penicilina em termos de espectro de atividade, já as penicilinas semissintéticas são menos ativas. Meticilina, nafcilina e as isoxazolilpenicilinas (oxacilina, cloxacilina e dicloxacilina) são ineficazes contra o grupo de *B. fragilis* e têm atividade imprevisível, sendo frequentemente inferiores à penicilina G contra anaeróbios (Brook, 2011b; Gilbert *et al.*, 2019).

Clavulanato, sulbactam e tazobactam são inibidores irreversíveis da β -lactamase, enzima produzidas por algumas Enterobacterales, estafilococos, *Fusobacterium spp.* e bacilos Gram negativo anaeróbios. Quando utilizadas em conjunto com um antibiótico betalactâmico são eficazes em infecções por anaeróbios por bactérias produtoras de β -lactamase (Brook, 2011b; Gilbert *et al.*, 2019).

Carboxipenicilinas e Ureidopencilinas

As penicilinas semissintéticas, as carboxipenicilinas (carbenicilina e ticarcilina) e as ureidopencilinas (piperacilina, azlocilina e mezlocilina) são eficazes contra Enterobacterales e têm boa atividade contra a maioria dos anaeróbios em altas concentrações. No entanto, não são completamente resistentes às β -lactamases produzidas por bacilos Gram negativo anaeróbios, e até 30% dos isolados do grupo de *B. fragilis* são resistentes a estes agentes (Brook, 2011b).

A carbenicilina e a ticarcilina são eficazes no tratamento de infecções por *B. fragilis*. Possuem um amplo espectro de atividade contra bacilos Gram negativo anaeróbios, tornando possível, em alguns casos, a terapêutica com um único agente mesmo em infecções mistas. A carbenicilina é sinérgica com os aminoglicosídeos contra *Pseudomonas aeruginosa* (Brook, 2011b).

A ticarcilina tem espectro de atividade semelhante à carbenicilina, sendo eficaz em metade da dose diária. Assim, devido à alta concentração de sódio em ambos os

agentes, a capacidade de administrar ticarcilina numa dose mais baixa é uma vantagem. Outro efeito adverso destes antibióticos é a indução de uma disfunção trombótica observada mais frequentemente com a carbenicilina (Brook, 2011b).

Cefalosporinas

A atividade das cefalosporinas contra os bacilos Gram negativo anaeróbios produtores de β -lactamase varia. O espectro antimicrobiano das de primeira geração contra agentes anaeróbios é semelhante ao da penicilina G. A maioria das estipes do grupo *B. fragilis* e muitos *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp. e *Fusobacterium* spp. são resistentes a estes agentes pela produção de cefalosporinases (Brook, 2011b).

A cefoxitina, uma cefalosporina de segunda geração, é resistente às cefalosporinases e, portanto, a cefalosporina mais eficaz contra os isolados do grupo de *B. fragilis*. No entanto, é relativamente inativa contra a maioria das espécies de *Clostridium*, incluindo *Clostridium difficile*; *Clostridium perfringens* é uma exceção. Deste modo, tem sido frequentemente usada para profilaxia nas intervenções cirúrgicas que envolvem membranas mucosas devido à sua atividade também contra cocos facultativos Gram positivo e bacilos Gram negativo entéricos (Brook, 2011b; Gilbert *et al.*, 2019).

Carbapenems

Apesar do aumento das taxas de resistência das bactérias aeróbias contra carbapenems, estes agentes mantêm a sua eficácia contra bactérias anaeróbias.

O imipenem é eficaz contra uma ampla variedade de organismos aeróbios e anaeróbios Gram positivo e Gram negativo, incluindo espécies normalmente multirresistentes, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp., *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp. e *enterococos*. Possui também excelente atividade contra bacteroides produtores de β -lactamase e a CIM mais baixo para isolados do grupo *B. fragilis*. A farmacocinética do imipenem caracteriza-se por má absorção gastrointestinal e excreção renal. No rim, o imipenem é metabolizado pela quebra da ligação da β -lactamase, resultando numa baixa concentração urinária do metabolito ativo, dificultando a sua ação contra patógenos urinários. Assim, o imipenem deve ser combinado com um inibidor da dipeptidase renal, a ciliastatina. Isto aumenta a excreção urinária da forma ativa do antibiótico e também a sua meia-vida no sangue. Este agente é eficaz como terapêutica única para infeções aeróbicas-anaeróbicas mistas (Brook, 2011b; Gilbert *et al.*, 2019).

O meropenem possui um espectro muito amplo de atividade contra bactérias aeróbias e anaeróbias, semelhante ao do imipenem. Este último tem mais atividade do que o meropenem contra estafilococos e enterococos, mas o meropenem oferece melhor cobertura de bactérias Gram negativo aeróbias e facultativas, como *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp., *Aeromonas* spp., *Alcaligenes* spp., *Moraxella* spp., *Kingella* spp. e *Pasteurella* spp. (Brook, 2011b; Gilbert *et al.*, 2019).

O ertapenem possui um amplo espectro antibacteriano para *Streptococcus pneumoniae* sensível à penicilina, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. e bacilos Gram negativo anaeróbios. É utilizado em infecções complicadas intra-abdominais e da pele, incluindo no pé diabético sem osteomielite, endomiometrite pós-parto e aborto séptico (Brook, 2011b; Gilbert *et al.*, 2019).

O doripenem tem um espectro de ação mais semelhante ao do meropenem e do imipenem do que ao do ertapenem. Assim, tem atividade *in vitro* contra estreptococos, estafilococos sensíveis à meticilina, Enterobacterales, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. e o grupo *B. fragilis*. Um estudo comparou o doripenem com o meropenem no tratamento de adultos com infecção intra-abdominal complicada e mostrou que são igualmente eficazes (Brook, 2011b; Gilbert *et al.*, 2019).

Cloranfenicol

O cloranfenicol, um agente bacteriostático utilizado há mais de 55 anos, é um dos antibióticos com maior atividade contra bactérias anaeróbias. As resistências são raras, tendo sido relatadas algumas em *Bacteroides* spp.. O cloranfenicol é considerado o agente de escolha para o tratamento de infecções por anaeróbios graves quando a natureza e a suscetibilidade dos organismos são desconhecidas e em infecções do sistema nervoso central (Brook, 2011b; Gajdács *et al.*, 2017).

No entanto, existem diversos efeitos adversos a ter em conta. O mais grave, mas também mais raro é a anemia aplástica. Esta complicação não está relacionada com a leucopenia reversível e dependente da dose. Outros efeitos adversos incluem a "Síndrome do bebê cinzento", dose independente e potencialmente fatal, anemia

hemolítica em doentes com deficiência de G6PD e neurite óptica se utilizado por longos períodos de tempo. Deste modo, é um fármaco pouco frequentemente utilizado sendo recomendada a medição do nível sérico em crianças e, ocasionalmente, em adultos (Brook, 2011b; Gajdács *et al.*, 2017).

Este antibiótico é lipossolúvel, permitindo atingir altas concentrações no sistema nervoso central, mesmo na ausência de inflamação. Em abscessos, estudos em animais mostram uma concentração de 15-20% da sérica, resultados comparáveis com outros antibióticos, exceto clindamicina que apresenta uma melhor penetração nestas estruturas (Brook, 2011b).

Macrólidos

Os macrólidos, que possuem baixa toxicidade, e moderada a boa atividade contra anaeróbios *in vitro* (exceto *B. fragilis* e fusobactérias). São ativos contra *Prevotella* spp. e *Porphyromonas* pigmentadas e estreptococos microaerofílicos, bacilos anaeróbios Gram positivo não formadores de esporos e certos clostrídios. Eles são menos eficazes contra *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. e bacilos Gram negativo anaeróbios. Mostram ainda atividade relativamente boa contra *C. perfringens* (Brook, 2011b).

A claritromicina é o macrolídeo mais ativo contra anaeróbios Gram positivo da cavidade oral, sendo a azitromicina ligeiramente menos ativa que a eritromicina contra estes agentes. A azitromicina é, em geral, o macrolídeo mais ativo contra bacilos Gram negativo anaeróbios, incluindo aqueles resistentes à eritromicina. A claritromicina mostrou atividade semelhante à eritromicina para estes agentes (Brook, 2011b).

A eritromicina é eficaz no tratamento de infecções não graves dos tecidos moles por anaeróbios a infecções pleuropulmonares quando combinada com desbridamento adequado ou drenagem do tecido infetado (Brook, 2011b).

Lincomicina e Clindamicina

A lincomicina é ativa contra uma ampla gama de bactérias anaeróbias, tendo algumas resistências em clostrídios, isolados do grupo *B. fragilis* e *F. varium*. A clindamicina tem maior atividade contra anaeróbios do que a lincomicina (Brook, 2011b).

A resistência à clindamicina varia e aumenta com a sua maior utilização, deste modo, pelo seu uso generalizado, este antibiótico já não é recomendado como terapêutica empírica para infecções abdominais, onde era geralmente primeira linha combinado com aminoglicosídeos. Aproximadamente 20% de *B. fragilis*, e cerca de um terço dos outros membros do grupo de *B. fragilis*, são agora resistentes à clindamicina em comparação com menos de 15% há duas décadas. Um estudo recente mostrou resistência à clindamicina em até 10% de *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp. e *Peptostreptococcus* spp.. Entre os outros anaeróbios resistentes estão várias espécies de clostrídios, especialmente *C. difficile* (Brook, 2011b; Gajdács *et al.*, 2017).

A clindamicina não atravessa eficazmente a barreira hematoencefálica, não devendo, por isso, ser administrada em infecções do SNC. O efeito adverso de maior preocupação é a colite por *C. difficile*. No entanto, esta também é associada a uma série de outros antibióticos, como ampicilina, cefalosporinas e quinolonas, bem como a ausência de terapêutica (Brook, 2011b).

Metronidazol e Tinidazol

Estes agentes têm eficácia *in vitro* semelhante contra bactérias anaeróbias sendo considerados uns dos agentes mais relevantes no tratamento de infecções por anaeróbios. O metronidazol é ativo contra protozoários anaeróbios, incluindo *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* e *Giardia lamblia*. Possui ainda excelente atividade *in vitro* contra a maioria das bactérias anaeróbias obrigatórias, como isolados do grupo *B. fragilis*, fusobactérias e clostrídios. Estripes do grupo *B. fragilis* que possuem o gene *nim*, estripes de cocos Gram positivo anaeróbios, bacilos não formadores de esporos, *Streptococcus microaerofílicos*, *Propionibacterium acnes*, *Actinomyces* spp., *Sutterella* spp. e coliformes são resistentes ao metronidazol (Brook, 2011b; Gajdács *et al.*, 2017).

Farmacologicamente, o metronidazol atinge as mesmas concentrações sanguíneas quer seja administrado por via oral ou intravenosa e apresenta uma boa penetração em quase todos os tecidos, incluindo o sistema nervoso central, abscessos, bÍlis, ossos, tecido pélvico, leite materno e placenta (Brook, 2011b).

As reações adversas à terapêutica com metronidazol são raras e incluem toxicidade do SNC (ataxia, vertigem, cefaleias, convulsões, neuropatia periférica) e gastrointestinal

(náuseas, vômito, sabor metálico, anorexia, diarreia). Outras reações adversas incluem neutropenia reversível e flebite em locais de infusão intravenosa. A tolerância do metronidazol é, em geral, muito boa. Estes agentes são eficazes no tratamento de infecções por anaeróbios, incluindo as do SNC (Brook, 2011b).

Tetraciclinas

A tetraciclina, outrora o fármaco de escolha para infecções anaeróbicas, é de utilidade limitada no momento devido ao desenvolvimento de resistências por praticamente todos os tipos de anaeróbios (>95% *Bacteroides* spp., >50% *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp. e *Clostridium* spp.); a resistência ao *Propionibacterium acnes* foi relacionada com o uso prévio. Apenas cerca de 45% de todas as cepas de *B. fragilis* são agora suscetíveis a este agente. Os novos análogos da tetraciclina, doxiciclina e minociclina, são mais ativos do que o composto original (Brook, 2011b; Gajdács *et al.*, 2017).

Devido ao aumento das resistências, estes medicamentos são apenas utilizados quando os testes de suscetibilidade são realizados ou em infecções menos graves (Brook, 2011b; Gajdács *et al.*, 2017).

Tigeciclina

A tigeciclina tem atividade contra bactérias aeróbicas Gram negativo e Gram positivo, anaeróbios e alguns microrganismos resistentes a diversos antibióticos. Exemplos incluem MRSA, *S. pneumoniae* resistente à penicilina, *enterococos* resistentes à vancomicina, *Acinetobacter baumannii*, estripes produtoras de β -lactamase de *H. influenzae* e *M. catarrhalis* e estripes produtoras de β -lactamase de espectro largo de *E. coli* e *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus anginosus*, *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *C. perfringens* e *Peptostreptococcus micros*. Não é, no entanto, ativa contra *Pseudomonas* e *Proteus* spp. (Brook, 2011b).

A tigeciclina é indicada para a monoterapia empírica de diversas de infecções complicadas intra-abdominais e da pele. Vários estudos mostram que a monoterapia com tigeciclina não é inferior ao imipenem/cilastatina, bem como ceftriaxone e metronidazol para o tratamento de infecção intra-abdominal complicada (Brook, 2011b).

Quinolonas

Em geral, este grupo de antibióticos não têm uma boa ação contra bactérias anaeróbias. Quinolonas com baixa atividade contra anaeróbios incluem ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, fleroxacina, pefloxacina, enoxacina e lomefloxacina. Os compostos com atividade anti anaeróbia intermediária incluem esparfloxacina e grepafloxacina. Trovafloxacina, garenoxacina, gatifloxacina e moxifloxacina apresentam concentrações inibitórias mínimas baixas contra a maioria dos grupos de anaeróbios. A moxifloxacina foi aprovada pela *Food and Drug Administration* para o tratamento de infecções intra-abdominais complicadas em adultos (Brook, 2011b; Gajdács *et al.*, 2017).

Outros Agentes

A bacitracina é ativa contra *Prevotella pigmentada* e *Porphyromonas* spp. mas é inativa contra *B. fragilis* e *Fusobacterium nucleatum*. A vancomicina é eficaz contra todos os anaeróbios Gram positivo, mas é inativa contra bacilos Gram negativo anaeróbios. A linezolida é mais ativa *in vitro* do que os macrólidos contra *Fusobacterium nucleatum* e outros *Fusobacterium* spp., *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp. e *Peptostreptococcus* spp.. No entanto, há pouca experiência clínica no tratamento de infecções causadas por bactérias anaeróbias com estes agentes (Brook, 2011b).

O quadro dois, representa uma sistematização dos principais agentes antibióticos associados ao tipo de infecção, bactérias comumente isoladas e sua suscetibilidade. As terapêuticas ocorrem por ordem de recomendação. A profilaxia é referente a situação, mais comumente cirurgias, onde se espera que o local possa ser contaminado por flora anaeróbia. No quadro três é possível ver a relação entre a localização dos diversos microrganismos e as resistência/suscetibilidade ao metronidazol e clindamicina.

Quadro 2 - Distribuição dos principais microrganismos anaeróbios associados a diferentes patologias e respetiva terapêutica.

Patologia	Microrganismos	Terapêutica
Sistema Nervoso Central		
Abscesso Cerebral	Polimicrobiana <i>Bacteroides</i> spp. <i>C. perfringens</i> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Porphyromonas</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.	Terapêutica EV/Oral Metronidazol + Penicilina G Cloranfenicol Profilaxia Penicilina Vancomicina
Meningite	Flora da Pele <i>C. perfringens</i>	
Meningite: <i>shunts</i> ventrículo-peritoneais	Flora Entérica	
Cabeça, Pescoço e Trato Respiratório Superior		
Infeções: (Peri)Endodontais, Peri-Mandibular, Pós- Extração Abscessos: Peri-Apicais, Dentais	Flora oral <i>Actinomyces</i> spp.	Terapêutica EV Amoxicilina + Ácido clavulânico Clindamicina Metronidazol + Penicilina G Cloranfenicol Terapêutica Oral Clindamicina Amoxicilina + ácido clavulânico Amoxicilina + metronidazol Profilaxia Amoxicilina Eritromicina
Gengivite Ulcerativa Necrosante (Angina de Vincent)	<i>Fusobacterium</i> spp. Espiroquetas anaeróbicas (<i>Treponema vincentii</i>)	
Infeções Cervicais Profundas	Polimicrobiana Flora Oral	Terapêutica EV Amoxicilina + ácido clavulânico +/- clindamicina Clindamicina Metronidazol + penicilina G Cloranfenicol
Angina de Ludwig	Polimicrobiana <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Actinomyces</i> spp.	
Síndrome De Lemièrre	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	
Otite Média Aguda	<i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>P. acnes</i>	Terapêutica Oral Clindamicina Amoxicilina + ácido clavulânico Metronidazol + macrolído
Otite Média Serosa	<i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>P. acnes</i> Bacilos anaeróbios Gram negativo	
Otite Média Supurativa Crónica	Polimicrobiana Bacilos anaeróbios Gram negativo <i>Peptostreptococcus</i> spp.	Profilaxia Cefoxitina Clindamicina

Parotidite Supurativa Aguda	<i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp. <i>Prevotella pigmentada</i> <i>Porphyromonas</i> spp.	
Linfadenite Cervical	<i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.	
Amigdalite	<i>P. intermedia</i> <i>F. nucleatum</i>	
Pleuropulmonar		
Pneumonia de Aspiração. Pneumonia Necrotizante. Abscesso Pulmonar. Empiema.	Polimicrobiana <i>Prevotella</i> spp. <i>Porphyromonas</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.	Terapêutica EV Clindamicina + macrolído Amoxicilina + ácido clavulânico Piperacilina-tazobactam Carbapenem Terapêutica Oral Amoxicilina + ácido clavulânico Metronidazol + amoxicilina Clindamicina + quinolona
Intra-abdominal		
Abcessos intra-abdominais. Colecistites Crônicas. Apendicites Perfuradas e Gangrenadas. Perfurações. Infeções e Abscessos da Ferida Cirúrgica Abdominal Pós-Operatória.	Polimicrobianas Grupo <i>B. fragilis</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Clostridium</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Eubacterium</i> spp.	Terapêutica EV Piperacilina-tazobactam Tigeciclina Carbapenem Metronidazol + aminoglicosídeo Cefoxitina* + aminoglicosídeo Terapêutica Oral Metronidazol + quinolona Amoxicilina + ácido clavulânico + quinolona Clindamicina + quinolona
Em Infeções Associadas a Cancro, Obstrução, Cirurgia ou Manipulação do Trato Biliar	<i>B. fragilis</i> <i>C. perfringens</i>	Profilaxia Cefoxitina Clindamicina + aminoglicosídeo

Trato Genital Feminino		
Infeções de Tecidos Moles e Perineais. Vaginose Bacteriana. Abscessos Glandulares, Tubo-ováricos e Anexiais. Endometrite. Piometra. Salpingite. Doença Inflamatória Pélvica. Corioamnionite. Tromboflebite Pélvica Séptica. Aborto Séptico. Infeções Pós-Cirúrgicas.	Polimicrobianas <i>Prevotella</i> spp. (<i>P. bivia</i> , <i>P. disiens</i>) <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Porphyromonas</i> spp. <i>Clostridium</i> spp.	Terapêutica EV Clindamicina + aminoglicosídeo Metronidazol + doxiciclina Cefoxitina* + doxiciclina Terapêutica Oral Clindamicina + doxiciclina Amoxicilina + ácido clavulânico + doxiciclina Metronidazol + doxiciclina Profilaxia Cefoxitina Doxiciclina
Infeções da Pele e Tecidos Moles		
Feridas e Infeções do Tecido Subcutâneo e Abscessos Retais	Flora Entérica: <i>B. fragilis</i> <i>Clostridium</i> spp. Enterobacterales	Terapêutica EV Clindamicina Metronidazol + amoxicilina + ácido clavulânico Tigeciclina Cefoxitina* Terapêutica Oral Clindamicina Amoxicilina + ácido clavulânico Metronidazol + cotrimoxazol Profilaxia Cefoxitina Vancomicina
Infeções intra e periorofaríngeas	Flora Oral: <i>Prevotella</i> spp. <i>Porphyromonas</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.	
Mordedura Humana	<i>Eikenella</i> spp.	
Mordedura de Animal	<i>Pasteurella multocida</i>	
Infeções dos Tecidos Profundos	<i>Clostridium</i> spp.	
Osteomielite		
Osteomielite dos Ossos Cranianos e Faciais	Flora Oral: <i>Prevotella</i> spp. <i>Porphyromonas</i> spp.	Terapêutica EV Clindamicina Metronidazol + amoxicilina + ácido clavulânico Piperacilina-tazobactam Carbapenem Terapêutica Oral Clindamicina Metronidazol + amoxicilina + ácido clavulânico Profilaxia Cefoxitina Vancomicina
Osteomielite Pélvica	Flora Entérica	
Artrite Séptica	Infeções Articulares Protésicas: <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>P. acnes</i> Disseminação Hematogénica: <i>B. fragilis</i> <i>Fusobacterium</i> spp. Trauma: <i>Clostridium</i> spp.	

Bacteriemia

Grupo *B. fragilis* (> 75%)
Clostridium spp. (10-20%)
Peptostreptococcus spp. (10-15%)
Fusobacterium spp. (10-15%)
P. acnes (2-5%)

BACTÉRIAS PRODUTORAS DE β -LACTAMASE

Terapêutica EV

Piperacilina + tazobactam
Carbapenem
Metronidazol
Cefoxitina*

Terapêutica Oral

Clindamicina
Metronidazol
Amoxicilina + Ácido clavulânico

BACTÉRIAS NÃO PRODUTORAS DE β -LACTAMASE

Terapêutica EV

Penicilina G
Clindamicina
Metronidazol
Cefoxitina*

Terapêutica Oral

Amoxicilina
Metronidazol
Clindamicina

EV – endovenosa;

* Terapêutica desaconselhada em Portugal, antibiótico reservado para profilaxia cirúrgica;

Adaptado de Brook, 2011b.

Quadro 3 – Localização dos diversos microrganismos e resistência/suscetibilidade ao metronidazol e clindamicina

		Cavidade Oral e Faríngea	Trato Gastro Intestinal	Trato Urogenital	Pele	Metro /Clinda
Bacilos Gram Positivo Formadores de Esporos	<i>Clostridium não difficile</i> **	-	++	++	-	++/+
Bacilos Gram Positivo Não Formadores de Esporos	<i>Actinomyces spp.*; **</i>	+	+	+	-	-/±
	<i>Lactobacillus spp.*</i>	+	+	+	-	-/+
	<i>Propionibacterium spp.*</i>	+	+	-	++	-/±
Bacilos Gram Negativo	<i>Bacteroides não fragilis</i>	++	+	+	-	++/+
	<i>Bacteroides fragilis</i>	-	++	+	-	++/±
	<i>Fusobacterium spp.</i>	++	+	+	-	+/±
	<i>Prevotella spp.</i>	++	-	++	-	+/±
Cocos Gram Positivo	<i>Peptostreptococcus spp.*</i>	++	+	++	-	-/+
Cocos Gram Negativo	<i>Veillonella spp.</i>	+	+	+	-	++/++

Clinda: Clindamicina; Metro: Metronidazol; "-": Não comum/Resistente; "+" Comum/Suscetível; *: Suscetíveis à penicilina; **: Suscetíveis à doxiciclina
Adaptado de Marchand-Austin et al., 2014; Nagy et al., 2018

Referências Bibliográficas

- Altemeier, W. A. (1938a). The bacterial flora of acute perforated appendicitis with peritonitis. *Annals of Surgery*, *107*(4), 517–528.
<https://doi.org/10.1097/00000658-193804000-00006>
- Altemeier, W. A. (1938b). The cause of the putrid odor of perforated appendicitis with peritonitis. *Annals of Surgery*, *107*(4), 634–635.
<https://doi.org/10.1097/00000658-193804000-00019>
- Alves, J., Peres, S., Gonçalves, E., & Mansinho, K. (2017). Bactérias Anaeróbias com Relevância Clínica: Classificação Taxonómica e Morfológica, Presença na Microbiota Humana e Diagnóstico Microbiológico. *Acta Médica Portuguesa*, *30*(5), 409. <https://doi.org/10.20344/amp.8098>
- Awad, M. M., Bryant, A. E., Stevens, D. L., & Rood, J. I. (1995). Virulence studies on chromosomal α -toxin and Θ -toxin mutants constructed by allelic exchange provide genetic evidence for the essential role of α -toxin in *Clostridium perfringens*-mediated gas gangrene. *Molecular Microbiology*, *15*(2), 191–202.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1995.tb02234.x>
- Bartlett, J. G., & Dick, J. (2000). The controversy regarding routine anaerobic blood cultures. *American Journal of Medicine*, *108*(6), 505–506.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00321-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00321-1)
- Bartlett, J. G., & Polk, B. F. (1984). Bacterial flora of the vagina: quantitative study. *Reviews of Infectious Diseases*, *6* Suppl 1(April).
https://doi.org/10.1093/clinids/6.supplement_1.s67
- Bartlett, J G, & Finegold, S. M. (1972). Anaerobic pleuropulmonary infections. *Medicine*, *51*(6), 413–450. <https://doi.org/10.1097/00005792-197211000-00001>
- Bartlett, John G. (2012). Anaerobic bacterial infection of the lung. *Anaerobe*, *18*(2), 235–239. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.12.004>
- Bartlett, John G, Onderdonk, A. B., Louie, T., Kasper, D. L., & Gorbach, S. L. (1978). A

- Review: Lessons from an Animal Model of Intra-abdominal Sepsis. *Archives of Surgery*, 113(7), 853–857.
<https://doi.org/10.1001/archsurg.1978.01370190075013>
- Brook, I. (2007). Treatment of anaerobic infection. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 5(6), 991–1006. <https://doi.org/10.1586/14787210.5.6.991>
- Brook, I. (2011a). Anaerobic Infections in Children. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 697, pp. 117–152). https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7185-2_10
- Brook, I. (2011b). Antimicrobial treatment of anaerobic infections. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 12(11), 1691–1707.
<https://doi.org/10.1517/14656566.2011.576672>
- Brook, I. (2016). Spectrum and treatment of anaerobic infections. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 22(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.10.010>
- Charles, D., & Larsen, B. (1986). Streptococcal Puerperal Sepsis and Obstetric Infections: A Historical Perspective. *Reviews of Infectious Diseases*, 8(3), 411–422.
<http://www.jstor.org/stable/4453850>
- Chung, D. R., Kasper, D. L., Panzo, R. J., Chitnis, T., Grusby, M. J., Sayegh, M. H., Tzianabos, A. O., & Chitnis, T. (2003). CD4+ T cells mediate abscess formation in intra-abdominal sepsis by an IL-17-dependent mechanism. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 170(4), 1958–1963.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.4.1958>
- Dow, S. W. (1988). Management of anaerobic infections. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 18(6), 1167–1182.
[https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(88\)50129-8](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(88)50129-8)
- Duerden, B. I. (1994). Virulence factors in anaerobes. *Clinical Infectious Diseases*, 18, S253–S259. https://doi.org/10.1093/clinids/18.Supplement_4.S253
- Dufty, J., Gkrantias, N., & Donos, N. (2017). Necrotising Ulcerative Gingivitis: A Literature Review. In *Oral Health and Preventive Dentistry* (Vol. 15, Issue 4, pp.

321–327).

Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Gill, S. R., Nelson, K. E., & Relman, D. A. (2005). Microbiology: Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, *308*(5728), 1635–1638.

<https://doi.org/10.1126/science.11110591>

Ellemor, D. M., Baird, R. N., Awad, M. M., Boyd, R. L., Rood, J. I., & Emmins, J. J. (1999). Use of Genetically Manipulated Strains of *Clostridium perfringens* Reveals that Both Alpha-Toxin and Theta-Toxin Are Required for Vascular Leukostasis To Occur in Experimental Gas Gangrene. *Infection and Immunity*, *67*(9), 4902–4907.

<https://doi.org/10.1128/IAI.67.9.4902-4907.1999>

Finegold, S. (2012). *Anaerobic Infections in Humans*. Elsevier Science.

<https://books.google.pt/books?id=bqjcWN19WvsC>

Finegold, S. M. (1992). Clinical relevance of antimicrobial susceptibility testing.

European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, *11*(11), 1021–1024. <https://doi.org/10.1007/BF01967793>

Finegold, S.M. (1993). Host factors predisposing to anaerobic infections. *FEMS*

Immunology & Medical Microbiology, *6*(2–3), 159–164.

<https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.1993.tb00319.x>

Finegold, Sydney M. (1993). A Century of Anaerobes: A Look Backward and a Call to Arms. *Clinical Infectious Diseases*, *16*, S453–S457.

<http://www.jstor.org/stable/4457162>

Fredricks, D. N., Fiedler, T. L., & Marrazzo, J. M. (2005). Molecular Identification of Bacteria Associated with Bacterial Vaginosis. *New England Journal of Medicine*,

353(18), 1899–1911. <https://doi.org/10.1056/nejmoa043802>

Gajdács, M., Spengler, G., & Urbán, E. (2017). Identification and Antimicrobial

Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria: Rubik’s Cube of Clinical Microbiology? *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, *6*(4), 1–29.

<https://doi.org/10.3390/antibiotics6040025>

- Gibson, F. C., Onderdonk, A. B., Kasper, D. L., & Tzianabos, A. O. (1998). Cellular mechanism of intraabdominal abscess formation by *Bacteroides fragilis*. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *160*(10), 5000–5006.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9590249>
- Gilbert, D. N., Eliopoulos, G. M., Chambers, H. F., Saag, M. S., & Pavia, A. (2019). *The Sanford guide to antimicrobial therapy 2019*. Antimicrobial Therapy, Inc.
- Gorbach, S. L., Mayhew, J. W., Bartlett, J. G., Thadepalli, H., & Onderdonk, A. B. (1976). Rapid diagnosis of anaerobic infections by direct gas-liquid chromatography of clinical specimens. *Obstetrical and Gynecological Survey*, *31*(8), 593–595.
<https://doi.org/10.1097/00006254-197608000-00003>
- Hentges, D. J. (1993). The anaerobic microflora of the human body. *Clinical Infectious Diseases*, *16*(Suppl 4), S175–S180.
https://doi.org/10.1093/clinids/16.Supplement_4.S175
- Homburger, S. A., Drits-Esser, D., Malone, M., & Stark, L. A. (2015). Microbes As Friends, Not Foes: Shifting the Focus from Pathogenesis to Symbiosis. *The American Biology Teacher*, *77*(9), 659–668.
<https://doi.org/10.1525/abt.2015.77.9.3>
- Huang, B. Y. (2016). Ludwig's angina. *Critical Findings in Neuroradiology*, *9*(8), 313–317.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-27987-9_35
- Imlay, J. A. (2008). How obligatory is anaerobiosis? *Molecular Microbiology*, *68*(4), 801–804. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2008.06213.x>
- Iwata, K., & Takahashi, M. (2008). Is anaerobic blood culture necessary? if so, who needs it? *American Journal of the Medical Sciences*, *336*(1), 58–63.
<https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31815dca24>
- Janoir, C. (2016). Virulence factors of *Clostridium difficile* and their role during infection. *Anaerobe*, *37*, 13–24. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2015.10.009>
- Justesen, U. S., Skov, M. N., Knudsen, E., Holt, H. M., Sjøgaard, P., & Justesen, T. (2010). 16S rRNA gene sequencing in routine identification of anaerobic bacteria isolated

- from blood cultures. *Journal of Clinical Microbiology*, *48*(3), 946–948.
<https://doi.org/10.1128/JCM.02075-09>
- Kasper, D. L., Onderdonk, A. B., Polk, B. F., & Bartlett, J. G. (1979). Surface antigens as virulence factors in infection with bacteroides fragilis. *Reviews of Infectious Diseases*, *1*(2), 278–290. <https://doi.org/10.1093/clinids/1.2.278>
- Kuppalli, K., Livorsi, D., Talati, N. J., & Osborn, M. (2012). Lemierre’s syndrome due to Fusobacterium necrophorum. *The Lancet Infectious Diseases*, *12*(10), 808–815.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70089-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70089-0)
- Lassmann, B., Gustafson, D. R., Wood, C. M., & Rosenblatt, J. E. (2007). Reemergence of anaerobic bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*, *44*(7), 895–900.
<https://doi.org/10.1086/512197>
- Lazarovitch, T., Freimann, S., Shapira, G., & Blank, H. (2010). Decrease in anaerobe-related bacteraemias and increase in Bacteroides species isolation rate from 1998 to 2007: A retrospective study. *Anaerobe*, *16*(3), 201–205.
<https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2009.09.003>
- Lindberg, A. A., Weintraub, A., Zähringer, U., & Rietschel, E. T. (1990). Structure-Activity Relationships in Lipopolysaccharides of Bacteroides fragilis. *Clinical Infectious Diseases*, *12*(Supplement_2), S133–S141.
https://doi.org/10.1093/clinids/12.Supplement_2.S133
- Murphy, E. C., & Frick, I.-M. (2013). Gram-positive anaerobic cocci – commensals and opportunistic pathogens. *FEMS Microbiology Reviews*, *37*(4), 520–553.
<https://doi.org/10.1111/1574-6976.12005>
- Nagy, E., Boyanova, L., & Justesen, U. S. (2018). How to isolate, identify and determine antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria in routine laboratories. *Clinical Microbiology and Infection*, *24*(11), 1139–1148.
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.02.008>
- Nichols, R. L., & Smith, J. W. (1994). Anaerobes from a surgical perspective. *Clinical Infectious Diseases*, *18*, S280–S286.
https://doi.org/10.1093/clinids/18.Supplement_4.S280

- Onoue, S., Niwa, M., Isshiki, Y., & Kawahara, K. (1996). Extraction and characterization of the smooth-type lipopolysaccharide from *Fusobacterium nucleatum* JCM 8532 and its biological activities. *Microbiology and Immunology*, *40*(5), 323–331.
<https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1996.tb01075.x>
- Redondo, M. C., Arbo, M. D., Grindlinger, J., & Snyderman, D. R. (1995). Attributable mortality of bacteremia associated with the *Bacteroides fragilis* group. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *20*(6), 1492–1496. <https://doi.org/10.1093/clinids/20.6.1492>
- Rodríguez, J. M., Murphy, K., Stanton, C., Ross, R. P., Kober, O. I., Juge, N., Avershina, E., Rudi, K., Narbad, A., Jenmalm, M. C., Marchesi, J. R., & Collado, M. C. (2015). The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial Ecology in Health & Disease*, *26*(0), 1–17.
<https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26050>
- Rotstein, O. D., Nasmith, P. E., & Grinstein, S. (1987). The *Bacteroides* by-product succinic acid inhibits neutrophil respiratory burst by reducing intracellular pH. *Infection and Immunity*, *55*(4), 864–870. <https://doi.org/10.1128/iai.55.4.864-870.1987>
- Sakurai, J., Nagahama, M., & Oda, M. (2004). Clostridium perfringens alpha-toxin: Characterization and mode of action. *Journal of Biochemistry*, *136*(5), 569–574.
<https://doi.org/10.1093/jb/mvh161>
- Savage, D. C. (1977). Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annual Review of Microbiology*, *31*(70), 107–133.
<https://doi.org/10.1146/annurev.mi.31.100177.000543>
- Schuetz, A. N. (2014). Antimicrobial resistance and susceptibility testing of anaerobic bacteria. *Infectious Diseases Society of America*, *59*(5), 698–705.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciu395>
- Sears, C. L. (2001). The toxins of *Bacteroides fragilis*. *Toxicon*, *39*(11), 1737–1746.
[https://doi.org/10.1016/S0041-0101\(01\)00160-X](https://doi.org/10.1016/S0041-0101(01)00160-X)
- Shapiro, M. E., Kasper, D. L., Zaleznik, D. F., Spriggs, S., Onderdonk, A. B., & Finberg, R.

W. (1986). Cellular control of abscess formation: role of T cells in the regulation of abscesses formed in response to *Bacteroides fragilis*. *The Journal of Immunology*, 137(1), 341 LP – 346. <http://www.jimmunol.org/content/137/1/341.abstract>

Tzianabos, A. O., Chandraker, A., Kalka-Moll, W., Stingele, F., Dong, V. M., Finberg, R. W., Peach, R., & Sayegh, M. H. (2000). Bacterial pathogens induce abscess formation by CD4(+) T-cell activation via the CD28-B7-2 costimulatory pathway. *Infection and Immunity*, 68(12), 6650–6655.
<https://doi.org/10.1128/iai.68.12.6650-6655.2000>











Tzianabos, A. O., Kasper, D. L., Cisneros, R. L., Smith, R. S., & Onderdonk, A. B. (1995). Polysaccharide-mediated protection against abscess formation in experimental intra-abdominal sepsis. *Journal of Clinical Investigation*, 96(6), 2727–2731.
<https://doi.org/10.1172/JCI118340>

Tzianabos, A. O., Kasper, D. L., & Onderdonk, A. B. (1995). Structure and function of bacteroides fragilis capsular Polysaccharides: Relationship to induction and prevention of abscesses. *Clinical Infectious Diseases*, 20, S132–S140.
https://doi.org/10.1093/clinids/20.Supplement_2.S132

Document Information

Analyzed document	Microrganismos Anaerobios - Andre Bento V6.pdf (D109903223)
Submitted	6/29/2021 3:38:00 PM
Submitted by	
Submitter email	andre.bento@campus.ul.pt
Similarity	5%
Analysis address	emilia.valadas.ul@analysis.orkund.com

Sources included in the report

SA	Universidade de Lisboa / TFM André Bargas.pdf Document TFM André Bargas.pdf (D107225023) Submitted by: abargas@campus.ul.pt Receiver: emilia.valadas.ul@analysis.orkund.com	 1
SA	Universidade de Lisboa / TFM - 16290.docx Document TFM - 16290.docx (D109492644) Submitted by: miscunha@campus.ul.pt Receiver: emilia.valadas.ul@analysis.orkund.com	 3
SA	Universidade de Lisboa / Trabalhofinaldecurso_MiguelBarbosa15315.pdf Document Trabalhofinaldecurso_MiguelBarbosa15315.pdf (D53534398) Submitted by: miguel.barbosa@campus.ul.pt Receiver: emilia.valadas.ul@analysis.orkund.com	 1
W	URL: https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/8098_26716_3_PB.pdf Fetched: 6/5/2021 5:16:59 PM	 25
W	URL: https://www.iapo.org.br/manuals/x_manual_iapo_pt_04.pdf Fetched: 11/17/2020 2:35:37 AM	 1
W	URL: https://core.ac.uk/download/pdf/132337477.pdf Fetched: 6/8/2020 8:15:37 AM	 1
W	URL: https://doi.org/10.1525/abt.2015.77.9.3 Fetched: 6/29/2021 3:39:00 PM	 3
W	URL: https://docplayer.com.br/41960893-Joao-fernando-goncalves-ferreira.html Fetched: 2/7/2020 6:11:07 PM	 1
SA	Universidade de Lisboa / TFM_AnaBernardo.pdf Document TFM_AnaBernardo.pdf (D72056975) Submitted by: ana-bernardo@campus.ul.pt Receiver: emilia.valadas.ul@analysis.orkund.com	 1
W	URL: http://www.jimmunol.org/content/137/1/341.abstract Fetched: 6/29/2021 3:39:00 PM	 1

URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9590249>

Entire Document

I Clínica Universitária de Doenças Infecciosas Microrganismos Anaeróbios André Filipe Fragoso Bento Orientado por: Professora Doutora Emília Valadas Co-Orientado por: Dr^a. Carla Mimoso Santos junho'2021

II

III Agradecimentos Para a realização deste Trabalho Final de Mestrado foi imprescindível a ajuda e apoio de diversas pessoas, algumas diretamente envolvidas outras que apenas acompanharam o meu percurso. Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à Dr^a. Carla Mimoso Santos por toda a ajuda, entusiasmo e motivação para a realização deste trabalho, sem ela este projeto seria impossível. Gostaria ainda de agradecer à Clínica Universitária de Doenças Infecciosas, em especial na pessoa da Professora Doutora Emília Valadas por toda a disponibilidade e apoio demonstrado. Aos amigos que fiz durante o curso, sem os quais estes últimos seis anos teriam sido impensáveis. Aqueles que me acompanharam desde a primeira à última aula. Aqueles que adquiri durante o caminho. Desde os cafés marcados com cinco minutos de antecedência aos jantares com um mês. Das noites antes de exames, às tardes e lanches no Piso 3. Aqueles que me acompanham desde sempre, para sempre. Aqueles que durante os últimos seis anos, e bem antes disso, me motivam a ser melhor, me ajudaram a continuar a lutar, me viram em tempos de alegria e tristeza. Aqueles sem os quais a vida simplesmente perde o sentido. Um agradecimento especial a quem todos os dias me atura. Acima de tudo, à minha família, aos meus pais e avós pela educação e compreensão que sempre tiveram para comigo durante toda a minha vida.

IV

V Resumo As bactérias anaeróbias e as infeções por estas causadas, tiveram os seus altos e baixos na história médica, sendo frequentemente negligenciadas, especialmente na altura do descobrimento dos antibióticos. Mais tarde, com o desenvolvimento de novas resistências voltaram a ser consideradas clinicamente relevantes. As bactérias anaeróbias são os microrganismos predominantes na pele humana saudável e membranas mucosas sendo, portanto, uma causa comum de infeções de origem endógena. Os locais de infeção são, comumente, os mesmos da flora, sendo que o espectro de gravidade varia desde abscessos locais a infeções graves. Os anaeróbios são organismos fastidiosos, sendo que o seu isolamento requer métodos apropriados de colheita, transporte e cultivo e o diagnóstico requer suspeita clínica e identificação microbiológica adequada. A falha em direcionar a terapêutica adequada contra estes organismos pode levar a complicações clínicas graves. O tratamento da infeção anaeróbia é complicado pelo crescimento lento destes organismos, pela sua natureza polimicrobiana e pela crescente resistência dos anaeróbios aos antibióticos. Em alguns casos, a terapêutica antibiótica é a única arma terapêutica necessária, noutros a abordagem cirúrgica torna-se relevante. Como as bactérias anaeróbias geralmente são recuperadas concomitantemente com organismos aeróbicos, a escolha de agentes antimicrobianos adequados deve fornecer cobertura adequada a ambos os tipos de patógenos. Assim,

88%

MATCHING BLOCK 2/39

SA TFM - 16290.docx (D109492644)

este Trabalho de Final de Mestrado tem como principal objetivo a revisão dos conceitos-chave e mais recentes atualizações sobre

os microrganismos anaeróbios. Entre os temas a abordar encontram-se o espectro clínico, metodologia diagnóstico, e estratégias de otimização do tratamento e prevenção, sendo que para tal, foi efetuada uma revisão da literatura mais relevante na área, complementada com artigos adicionais identificados através das referências bibliográficas das publicações selecionadas.

Palavras chave: anaeróbios; epidemiologia; apresentação clínica;

93%

MATCHING BLOCK 1/39

SA TFM André Bargas.pdf (D107225023)

tratamento. "O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados." VI VII Abstract

Anaerobic bacteria and the infections they cause have had their ups and downs in medical history and are often overlooked, especially at the time of the discovery of antibiotics. Later, as new resistance develops, they will be considered clinically relevant. Anaerobic bacteria are the predominant microorganisms in healthy human skin and mucous

membranes and are therefore a common cause of endogenous infections. The sites of infection are commonly the same as the normal flora, with the spectrum of severity ranging from local abscesses to severe infections. Anaerobes are fastidious organisms, and their isolation requires appropriate methods of collection, transport and culture, and diagnosis requires clinical suspicion and adequate microbiological identification. Failure to target appropriate therapy against these organisms can lead to serious clinical complications. The treatment of anaerobic infections is complicated by the slow growth of these organisms, their polymicrobial nature and the increasing resistance of anaerobes to antibiotics. In some cases, antibiotic therapy is the only therapeutic weapon needed, in others the surgical approach becomes relevant. As anaerobic bacteria are usually recovered mixed with aerobic organisms, the choice of suitable antimicrobial agents should provide adequate coverage for both types of pathogens. Thus,

100%

MATCHING BLOCK 3/39

SA

TFM - 16290.docx (D109492644)

this master's degree Work has as its main objective the review of key concepts and the most recent updates on

anaerobic microorganisms. Among the topics to be addressed are the clinical spectrum, diagnostic methodology, and strategies for optimizing treatment and prevention, and for this, a review of the most relevant literature in the area was carried out, complemented with additional articles identified through the bibliographic references of the selected publications. Keywords: anaerobes; epidemiology; clinical presentation; treatment.

57%

MATCHING BLOCK 4/39

SA

Trabalhofinaldecurso_MiguelBarbosa15315.pdf
(D53534398)

VIII IX Índice Agradecimentos	III Resumo
..... V Abstract	
..... VII Índice	
..... IX Índice de Figuras	
..... XI Índice de Tabelas	
..... XI Lista de Abreviaturas	
..... XIII	
Perspetiva Histórica	1 Flora Normal
..... 5 Taxonomia dos Microrganismos Anaeróbios	
..... 11 Bacilos Gram Positivo Formadores de Esporos	
..... 12 Bacilos Gram Positivo Não Formadores de Esporos	
..... 12 Bacilos Gram Negativo	13
Cocos Gram Positivo	14 Cocos Gram Negativo
..... 15 Patogenia e Virulência dos Microrganismos Anaeróbios	
..... 17 Fatores de Virulência	17
Formação de Abscessos e Sinergia Bacteriana	19 Fatores Predisponentes para
Infeções por Anaeróbios	21 Sinais e Sintomas Associados a Infeções por Anaeróbios
..... 22 Diagnóstico Microbiológico das Infeções por Anaeróbios	
25 Testes de Suscetibilidade a Antibióticos	30 Prevenção das Infeções por
Anaeróbios	33 Espetro Clínico das Infeções por Anaeróbios
..... 35 Sistema Nervoso Central	
..... 35 Cabeça, Pescoço e Trato Respiratório Superior	
..... 35 Pleuropulmonar	
38 Intra-abdominal	39 Trato Genital Feminino
..... 40 Infeções da Pele e Tecidos Moles	
..... 40 Osteomielite e Artrite Séptica	
..... 41 Bacteremia	
..... 42 Estratégias de Otimização do Tratamento das	
Infeções por Anaeróbios	43 Terapêutica Cirúrgica
..... 43 Oxigénio Hiperbárico	
..... 44	

X Terapêutica Antibiótica	45 Referências Bibliográficas
.....	59

XI Índice de Figuras	6
Figura 1 - Flora microbiota humana	6
Figura 2 - Metodologia de identificação das espécies de bactérias anaeróbias	30
Índice de Tabelas	12
Tabela 1 - Classificação dos principais microrganismos anaeróbios	12
Tabela 2 - Distribuição dos principais microrganismos anaeróbios associados a diferentes patologias e respetiva terapêutica.	54

XII

XIII Lista de Abreviaturas °C – graus Celcius ARNr - ácido ribonucleico ribossómico CIM – concentração inibitória mínima DGS – Direção Geral de Saúde EV - endovenosa ICAM - molécula de adesão intercelular IL – interleucina LPS – lipopolissacarídeos MALDI-TOF MS - espectrometria de massa de ionização e dessorção a laser assistida por matriz OH – oxigénio hiperbárico SNC – sistema nervoso central TNF - Fator de necrose tumoral TSA – teste de suscetibilidade aos antimicrobianos

XIV

1 Perspetiva Histórica O tétano, descrito pela primeira vez por Hipócrates no Século IV antes de Cristo, marca o início da história dos microrganismos anaeróbios (Sydney M Finegold, 1993). Esta é pautada por vários marcos abaixo descritos. A primeira evidência formal de que os microrganismos conseguiriam viver em condições anaeróbias foi dada por Antonie van Leeuwenhoek, que descreveu que alguns "animálculos" eram capazes de sobreviver e se movimentar na ausência de ar. O fenómeno de anaerobiose foi melhor estudado por Louis Pasteur quando em 1861 descobriu que *Vibrion butyrique* perdia mobilidade numa preparação húmida sob o microscópio ao se aproximar das extremidades da lamina, onde era exposto ao ar. Pasteur denominou estes organismos como "anaeróbios", a origem da palavra anaeróbios (Sydney M Finegold, 1993). O estudo do local de origem das infeções foi um passo importante na história dos microrganismos anaeróbios. Foi na infeção puerperal que a hipótese de existirem infeções com ponto de origem endógeno foi inicialmente teorizada. Até então acreditava-se que quase todas as infeções tinham origem exógena. Bedford escreve em 1868, pela primeira vez: "... a febre puerperal pode, em certas circunstâncias, ter origem na própria doente. Ela pode, por assim dizer, inocular-se" (Charles & Larsen, 1986). Em 1877, Pasteur e Joubert realizaram a primeira cultura de um patogénico anaeróbio, *Clostridium septicum* (então denominado *Vibrion septique*). Em 1884, Carle e Rattone conseguiram infectar coelhos com tétano, inoculando-os com material de um doente com esta patologia (Sydney M Finegold, 1993). No entanto, a primeira cultura pura de um anaeróbio foi apenas realizada em 1889 por Kitasato quando este utilizou um meio solido para isolar *Clostridium tetani*. Este meio representou um avanço muito importante, uma vez que virtualmente todas as infeções causadas por anaeróbios são polimicrobianas e, geralmente, as amostras contêm um grande número de organismos diferentes. No ano seguinte, 1890, foi estabelecido o papel da exotoxina de *C. tetani* na doença e a publicação de um artigo por Behring e Kitasato sobre a imunização contra o tétano (Sydney M Finegold, 1993).

2 Em 1916, novas jarras para condicionamento de microrganismos anaeróbios foram introduzidas no mercado por McIntosh e Filde. Estas vieram auxiliar na melhor descrição dos microrganismos, uma vez que até então muitas vezes estes eram mal descritos pelo facto de as culturas estarem contaminadas por outros organismos, o que resultava em reações bioquímicas imprecisas (Sydney M Finegold, 1993). Em 1938, Altemeier publicou um estudo bacteriológico baseado em 100 casos de apendicite onde conseguiu isolar microrganismos anaeróbios em 96 destes (Altemeier, 1938a). Altemeier também constatou que o cheiro pútrido das apendicites perfuradas era causado por microrganismos anaeróbios, e não por *Balantidium coli*, o microrganismo até então considerado responsável por este cheiro (Altemeier, 1938b). Durante as décadas de 40 e 50 o interesse nos microrganismos anaeróbios praticamente desapareceu. Houve relativamente poucas publicações e os laboratórios clínicos diminuíram as culturas com objetivo de identificar anaeróbios. No final da década de 60 houve um novo pico de interesse nestes microrganismos devido à utilização de jarras GasPak num maior número de laboratórios de microbiologia e aos estudos da classificação taxonómica feitos pelo Instituto Politécnico de Virginia. Foi também nesta altura que foram introduzidos no mercado novos antibióticos com boa cobertura para anaeróbios. Estes agentes provaram ser úteis no tratamento de infeções, com melhoria do prognóstico (quando utilizados em associação com medicação contra não-anaeróbios, se indicado). Assim, foi possível estabelecer o papel das bactérias anaeróbias em algumas infeções específicas, constituindo um grande estímulo para grandes ensaios clínicos multicêntricos e para o uso generalizado de antibióticos com cobertura contra anaeróbios (S. M. Finegold, 1992; Sydney M Finegold, 1993). Após estas descobertas, a utilização mais generalizada de terapêutica contra anaeróbios levou a uma diminuição destas infeções, com um quase total desaparecimento da bacteremia anaeróbia. Desta forma, algumas

autoridades propuseram a suspensão das hemoculturas anaeróbias de forma rotineira (Iwata & Takahashi, 2008; Lassmamn et al., 2007). O aumento da sensibilização para estes microrganismos e o maior reconhecimento do tipo de infecções que eles causam, juntamente com a profilaxia e

3 tratamento adequados, foram postulados como razões que explicam esta diminuição da incidência (Lassmamn et al., 2007). Nos últimos anos, houve evidências de um aumento nas infecções por anaeróbios. As razões para este aumento não são claras, sendo que se postulam justificações que variam desde o uso de meios e métodos de cultura melhorados até mudanças nas características demográficas dos doentes e doenças subjacentes (aumento no número de doentes com doenças subjacentes complexas) (Lassmamn et al., 2007). Recentemente, existiram contribuições importantes para a taxonomia dos anaeróbios. Estudos sobre os mecanismos de resistência dos anaeróbios a diversos antibióticos (que se desenvolveram gradativamente ao longo dos anos), levaram à introdução de outros agentes adequados para inibir esses mecanismos, como é o caso dos inibidores das β - lactamases. Outros ensaios clínicos, alguns deles com estudos bacteriológicos anaeróbios, foram realizados. Existem numerosos estudos sobre os fatores de virulência produzidos por anaeróbios e as defesas do hospedeiro contra estes organismos. A presença de vários anaeróbios como flora indígena em locais específicos continua a ser estudada (Sydney M Finegold, 1993).

4

5 Flora Normal Quase todas as superfícies do corpo humano são colonizadas por microrganismos que são denominados de flora normal ou indígena (Hentges, 1993). Até cerca de duas décadas, o método padrão para estudar um micróbio era isolá-lo, cultivá-lo em cultura, utilizar uma coloração e examiná-lo ao microscópio. Mais tarde, usando ferramentas de sequenciamento de ADN, os investigadores ganharam uma visão mais precisa das funções microbianas. No entanto, estes métodos eram limitados pelo facto de que a maioria dos microrganismos não consegue sobreviver numa cultura isolada. Eles tendem a crescer em comunidades, onde cada espécie depende de outras para recursos e, conseqüentemente, sobrevivência (Homburger et al., 2015). Os primeiros estudos genómicos em grande escala revelaram centenas de microrganismos até então nunca observados. Os investigadores encontraram vida em todas as superfícies internas e externas do corpo, mesmo em lugares até então considerados estéreis. Foram identificados novos microrganismos de todos os tipos: bactérias, arqueias, fungos, protistas e ácaros, bem como vírus não só patogénicos com também comensais (Homburger et al., 2015). De outro ponto de vista, pode-se dizer que o organismo humano normal é composto por mais de 10¹⁴ células, das quais apenas cerca de 10% são células animais (Savage, 1977). Em circunstâncias normais, estes organismos não causam doença; pelo contrário, há evidências consideráveis de que são benéficos para seu hospedeiro. Os microrganismos que colonizam diversas superfícies multiplicam-se ativamente, sendo na sua maioria anaeróbios (Hentges, 1993). A baixa concentração de oxigénio no trato gastrointestinal e urogenital favorece o crescimento de bactérias anaeróbias nestes locais. Noutros onde a quantidade de oxigénio é superior, como a cavidade oral e a pele, os anaeróbios residem em localizações mais protegidas, onde bactérias aeróbias estritas ou facultativas coabitantes consomem oxigénio (Nagy et al., 2018). A contagem relativa e total de microrganismos pode ser afetada por múltiplos fatores, como idade, dieta, variações anatómicas, doenças, hospitalizações e terapêutica

6 antimicrobiana. No entanto, o padrão previsível da flora bacteriana permanece estável ao longo da vida, apesar de sua variação temporária por algum destes fatores perturbadores (Brook, 2011a). Deste modo, importa conhecer a flora microbiota humana, uma vez que esta, em circunstâncias particulares, pode atuar como patogénica, sendo assim possível realizar antibioterapia empírica antes da identificação exata do microrganismo responsável pela infecção (Alves et al., 2017; Brook, 2011a). Na figura um é possível observar os principais elementos da flora humana da pele, cavidade oral, trato gastrointestinal e trato geniturinário. Pele Na pele, o microrganismo anaeróbio encontrado em maior quantidade é *Cutibacterium acnes* (anteriormente denominado *Propionibacterium acnes*), 100 a 1000 vezes mais prevalente que outros anaeróbios. É encontrado na pele em maior concentração em áreas com alto teor de sebo, como o couro cabeludo, testa e a superfície do nariz. A sua proporção aumenta consideravelmente após a puberdade, paralelamente ao aumento de folículos pilosebáceos. Este microrganismo produz ácidos gordos livres que, como melhor explicado infra, inibem o crescimento de outras bactérias potencialmente patogénicas como *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp. e *Pityrosporum* spp. (Alves et al., 2017; Hentges, 1993; Nagy et al., 2018). Figura 1 - Flora microbiota humana Adaptado de Nagy et al., 2018.

7 Outros microrganismos presentes em menor quantidade na pele são *Cutibacterium granulosum*, *Cutibacterium avidum* e *Peptostreptococcus* spp. (Hentges, 1993; Nagy et al., 2018).

92%

MATCHING BLOCK 5/39

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

A pele da região perioral e dedos, região perineal e genitais externos aproxima-se da composição da flora da cavidade oral, intestinal e vaginal, respetivamente (

Alves et al., 2017; Nagy et al., 2018). Nariz e Faringe A flora do nariz é semelhante à da pele, sendo os microrganismos anaeróbios predominantes espécies de Cutibacterium. Estão ainda frequentemente presentes espécies de Staphylococcus e Corynebacterium (Hentges, 1993). Na faringe, os anaeróbios, que consistem em bacilos e cocos Gram positivo e Gram negativo, são semelhantes aos presentes na cavidade oral (Hentges, 1993).

90%

MATCHING BLOCK 6/39

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

Cavidade Oral A flora oral varia, quantitativa e qualitativamente, consoante o local anatómico, a higiene oral e a ocorrência de periodontite crónica (

Alves et al., 2017). Fatores como a aderência do microrganismo a determinado local anatómico influenciam também a sua distribuição nesta região (Hentges, 1993).

84%

MATCHING BLOCK 18/39

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

O rácio anaeróbios/aeróbios alcança um máximo ao nível dos sulcos gengivais e criptas amigdalinas, onde coexistem bactérias de praticamente todos os géneros anaeróbios (

Alves et al., 2017). As espécies mais abundantes na cavidade oral são bacteroides não fragilis, Prevotella spp., Porphyromonas spp.. São também frequentes espécies como Fusobacterium spp., Actinomyces spp., Lactobacillus spp., Bifidobacterium spp., Eubacterium spp., Propionibacterium spp., Veillonella spp. (Alves et al., 2017; Nagy et al., 2018). Trato Gastrointestinal A carga bacteriana do sistema digestivo aumenta do estômago até ao cólon. Fatores que explicam esta diferença na flora comensal são o peristaltismo ativo, a acidez gástrica e o potencial de oxidação-redução relativamente alto nas regiões mais proximais do trato gastrointestinal. Em condições normais tanto o esófago como o estômago são estéreis, no entanto, este último, aquando de uma refeição contém cerca de 10⁵ organismos por mililitro, que desaparecem gradualmente poucas horas após o início da digestão (Alves et al., 2017; Hentges, 1993).

8 O cólon contém a maior população total de microrganismos de qualquer região habitada do corpo humano com contagens que excedem 10¹¹ organismos por grama de conteúdo cólico em indivíduos saudáveis. Estes representam mais de 400 espécies com um rácio anaeróbios/aeróbios de 1000:1,4 (Alves et al., 2017; Lassmann et al., 2007). A sua totalidade é referida como "microbioma intestinal". O uso de técnicas de sequenciamento de 16S ARNr para deteção de bactérias mostraram uma variação individual que parece fortemente influenciada pela dieta e terapêuticas e com menos impacto pela composição genética do hospedeiro (Eckburg et al., 2005; Justesen et al., 2010). Este microbioma intestinal é relativamente estável ao longo da vida (assumindo uma dieta estável sem outras influências ambientais ou terapêutica antibiótica). Acredita-se que o seu papel na manutenção da saúde seja o de estabelecer o equilíbrio ecológico, evitando a colonização por organismos exógenos (Rodríguez et al., 2015). Predominam estirpes de bacteroides do grupo fragilis (B. fragilis, B. thetaiotaomicron, B. vulgatus, Parabacteroides distasonis). Bifidobacterium spp., Lactobacillus spp. e Clostridium spp. são também prevalentes. Em menor número, encontram-se estirpes de Fusobacterium spp., Actinomyces spp., Propionibacterium spp. e cocos anaeróbios Gram positivo (Alves et al., 2017; Nagy et al., 2018). Trato Geniturinário Num indivíduo saudável, os rins, ureteres, bexiga e útero não possuem flora indígena. A porção proximal da uretra, perto da bexiga, normalmente está livre de microrganismos, principalmente por causa do fluxo de urina durante a evacuação da vesical. As porções mais externas/distais da uretra, no entanto, são colonizadas por bactérias, incluindo anaeróbios, embora o número total de microrganismos seja reduzido. As espécies de Bacteroides são os anaeróbios mais comumente presentes (Hentges, 1993). Em contraste, a vagina contém uma flora abundante. Uma amostra vaginal contém aproximadamente 10⁸ bactérias por mililitro,

72%

MATCHING BLOCK 7/39

W

<https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/809 ...>

com rácio anaeróbios/aeróbios menor do que noutros locais. Os Lactobacilli são os principais colonizantes, com especial relevo após a puberdade quando há um aumento da produção de glicogénio pela mucosa vaginal. Na mulher adulta, incluindo

na grávida, os lactobacilos proliferam

82%

MATCHING BLOCK 8/39

W

<https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/809 ...>

e acidificam o canal vaginal pela fermentação láctica do glicogénio (*Lactobacillus acidophilus*), antagonizando o crescimento de agentes patogénicos como *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus* spp., *Candida* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Enterococcus* spp. e

Enterobacterales (Alves et al., 2017; Hentges, 1993). Culturas simultâneas do colo do útero e da vagina mostram padrões bacteriológicos diferentes, e culturas sequenciais revelam mudanças consideráveis nos vários estágios do ciclo menstrual, com possível influência hormonal (J. G. Bartlett & Polk, 1984).

76%

MATCHING BLOCK 9/39

W

<https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/809 ...>

A microbiota geniturinária anaeróbia inclui ainda *Clostridium ramosum*, *Clostridium bifermentans*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Prevotella disiens*, *Prevotella*

bivia, *Porphyromonas* spp., *Bacteroides* grupo *fragilis*, *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Bifidobacterium* spp. e *Eubacterium* spp. (Alves et al., 2017; Nagy et al., 2018).

10

11 Taxonomia dos Microrganismos Anaeróbios Bactérias anaeróbias são microrganismos incapazes de crescer num meio sólido numa atmosfera a 18% de oxigénio e 10% de dióxido de carbono (S. Finegold, 2012). Estas bactérias diferenciam-se pelo seu nível de tolerância ao oxigénio atmosférico baseado na presença de certas enzimas como a superóxido dismutase, catalase e peroxidase, que catalisam espécies reativas de oxigénio. Assim, estabelece-

100%

MATCHING BLOCK 10/39

W

<https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/809 ...>

se um espectro de aerotolerância desde o aeróbio obrigatório ao anaeróbio

aerotolerante (Alves et al., 2017; Gajdács et al., 2017). Anaeróbios obrigatórios, como *C. perfringens*, não toleram os efeitos da exposição ao oxigénio, sofrendo oxidação de lipídios, inativação de enzimas e efeitos diretos sobre o material genético. Por outro lado, anaeróbios aerotolerantes, como por exemplo, *Fusobacterium nucleatum* e *Bacteroides fragilis*, possuem estas enzimas, não tendo o oxigénio um efeito prejudicial sobre os mesmos.

100%

MATCHING BLOCK 11/39

W

<https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/809 ...>

Estes últimos incluem a maioria dos anaeróbios mais virulentos e com relevância clínica, sendo a aerotolerância fator de adaptabilidade e patogenicidade (

Alves et al., 2017; Gajdács et al., 2017). Certas condições ambientais são capazes de aumentar a tolerância destas bactérias a meios com oxigénio, por exemplo, *C. perfringens* sobrevive em meios com maior quantidade de oxigénio se estes tiverem um pH baixo (como em abscessos).

47%

MATCHING BLOCK 12/39

W

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

Alguns bacteroides, ao fim de algumas gerações em contacto com o ar, modulam geneticamente a enzima superóxido dismutase, tornando-se mais aerotolerantes

e, por isso, também mais virulentos face ao hospedeiro (Alves et al., 2017; Gajdács et al., 2017). A taxonomia das bactérias anaeróbias mudou nos últimos anos devido à sua melhor caracterização através de estudos genéticos. A capacidade de diferenciar entre estipes semelhantes permite uma melhor caracterização do tipo de infeção e da suscetibilidade antimicrobiana prevista. Deste modo, os microrganismos anaeróbios clinicamente significativos associados a infeções humanas podem ser divididos em bacilos Gram positivo formadores e não formadores de esporos, bacilos Gram negativo, cocos Gram

12 positivo e cocos Gram negativo (Brook, 2011a). A tabela 1 mostra os principais microrganismos de cada categoria. Tabela 1 - Classificação dos principais microrganismos anaeróbios Bacilos Gram Positivo Formadores de Esporos Clostridium Bacilos Gram Positivo Não Formadores de Esporos Actinomyces spp. Bifidobacterium spp. Eubacterium spp. Lactobacillus spp. Propionibacterium spp.

75%

MATCHING BLOCK 13/39

W

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

Bacilos Gram Negativo Bacteroides spp. Fusobacterium spp. Porphyromonas spp. Prevotella spp. Cocos Gram Positivo

Finegoldia magna Parvimonas micra Peptoniphilus harei Peptostreptococcus anaerobius Cocos Gram Negativo Acidaminococcus spp. Megasphaera spp. Veillonella spp. Bacilos Gram Positivo Formadores de Esporos Os bacilos anaeróbicos formadores de esporos pertencem ao género Clostridium. Os clostrídios encontrados mais frequentemente em infeções clínicas são Clostridium perfringens, Clostridium septicum, Clostridium ramosum, Clostridium novyi, Clostridium sordellii, Clostridium histolyticum, Clostridium fallax, Clostridium bif fermentans e Clostridium inocuum (Brook, 2011a). Destes, a espécie mais frequentemente isolada é C. perfringens, vive no solo e no conteúdo intestinal de humanos e animais. São o género bacteriano com produção mais variada de histotoxinas,

84%

MATCHING BLOCK 14/39

W

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

justificando a sua extrema virulência e implicação em quadros infecciosos agressivos, sistémicos e

potencialmente mortais (Alves et al., 2017; Brook, 2011a). Bacilos Gram Positivo Não Formadores de Esporos Vários géneros são reconhecidos: Actinomyces, Bifidobacterium, Propionibacterium, Eubacterium e Lactobacillus.

13 Propionibacterium spp. Propionibacterium acnes e Propionibacterium granulosum, as duas espécies mais frequentes estão principalmente implicadas

68%

MATCHING BLOCK 15/39

W

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

na patogénese do acne vulgaris. Podem, no entanto, estar associadas a infeções de dispositivos médicos, nomeadamente próteses articulares, derivações ventrículo-peritoneais, implantes mamários, lentes intraoculares e próteses valvulares cardíacas no pós-operatório tardio,

sendo também isoladas de hemoculturas e, mais raramente, associadas a bacteremia ou endocardite (Alves et al., 2017; Brook, 2011a). Lactobacillus spp., Bifidobacterium spp. e Eubacterium spp. Incluem dezenas de espécies, geralmente pouco virulentas para indivíduos imunocompetentes, com alguns casos de infeção descritos em crianças. São raramente isolados em amostras clínicas. Os Lactobacilos

90%

MATCHING BLOCK 16/39

W

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

colonizam abundantemente o trato vaginal, intestinal e cavidade oral, ocupando um nicho ecológico extenso que impede a proliferação de agentes mais patogénicos.

93%

MATCHING BLOCK 17/39

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

Neste sentido, têm sido estudados como probióticos na profilaxia de diarreia por *Clostridium difficile* e vaginose bacteriana (

Alves et al., 2017).

81%

MATCHING BLOCK 19/39

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

Actinomyces spp. A actinomicose é uma entidade pouco comum, conhecida na literatura médica como "grande imitadora"

por ser confundida com neoplasias, tuberculose ou nocardiose uma vez que apresenta uma evolução clínica crónica com

100%

MATCHING BLOCK 20/39

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

formação de massas de crescimento lento (abscessos frios) e refratariedade a ciclos curtos de antibioterapia.

Como apresentações clínicas clássicas destacam-se a actinomicose cervicofacial (relacionada com infeção periodontal), pulmonar (em fumadores com periodontite crónica) e abdominal (relacionada com dispositivos intrauterinos) (Alves et al., 2017).

68%

MATCHING BLOCK 21/39

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

Bacilos Gram Negativo *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp. e *Fusobacterium* spp. são os anaeróbios mais frequentemente isolados em amostras clínicas de infeção e causadores

morbimortalidade. *Bacteroides* spp.

89%

MATCHING BLOCK 22/39

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

As espécies identificadas classificam-se num de dois grupos: fragilis ou não fragilis. O grupo *Bacteroides fragilis* inclui, entre outros (

Bacteroides distasonis, *Bacteroides*

14 ovatus, *Bacteroides thetaiotaomicron* e *Bacteroides vulgatus*), a espécie homónima *Bacteroides fragilis*, sendo este o anaeróbio deste grupo mais frequentemente isolado e, por isso, relevante do ponto de vista clínico, responsável pela

100%

MATCHING BLOCK 23/39

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

maioria dos casos de bacteriemia com ponto de partida abdominal, abscessos intra-

abdominais e peritonites secundárias. Estes microrganismos são resistentes à penicilina pela produção constitutiva de β -lactamases (Alves et al., 2017; Brook, 2011a). *Fusobacterium* spp. As espécies de *Fusobacterium* spp. isoladas com mais frequência em infeções clínicas são *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium mortiferum* e *Fusobacterium varium*. *F. nucleatum* é o agente predominante deste grupo, frequentemente associado a

86%

MATCHING BLOCK 24/39

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

infeções com origem ou contíguas à cavidade oral, otite média, rinosinusite, faringoamigdalites, abscessos retro/parafaríngeos, síndrome de Lemierre e infeções

intracranianas (Alves et al., 2017; Brook, 2011a). Cocos Gram Positivo As espécies mais comumente isoladas e com maior potencial patogénico são *Fingoldia magna*, *Parvimonas micra*, *Peptoniphilus harei* e *Peptostreptococcus anaerobius* (Alves et al., 2017).

100%

MATCHING BLOCK 25/39

W

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

São os anaeróbios Gram positivo mais prevalentes em amostras clínicas correspondendo a 25-30% dos

isolamentos de anaeróbios, sendo também considerados agentes oportunistas. A presença de material protésico, imunodepressão e idades avançadas contribuem para que o significado clínico das infeções causadas por estes patógenos oportunistas aumente (Murphy & Frick, 2013). Eles são maioritariamente isolados de infeções polimicrobianas com patógenos conhecidos e, portanto, a sua relevância tem sido muitas vezes negligenciada. Além disso, a sua taxonomia sofreu mudanças consideráveis ao longo dos anos, principalmente devido ao desenvolvimento de métodos de identificação molecular. As espécies existentes foram renomeadas e novas espécies foram adicionadas, resultando em mudanças na nomenclatura. Estes fatores levam a que os cocos Gram positivo não

15 sejam extensivamente estudados em laboratórios clínicos (Brook, 2011a; Murphy & Frick, 2013). Cocos Gram Negativo Existem três espécies descritas de cocos Gram negativo anaeróbios: *Veillonella* spp., *Acidaminococcus* spp. e *Megasphaera* spp.. Apenas o primeiro tem relevância epidemiológica, sendo que o seu significado clínico é incerto. Fazem parte da flora normal da boca, vagina e intestino delgado de algumas pessoas. Embora raramente sejam isolados de infeções clínicas, estes organismos são isolados ocasionalmente em quase todos os tipos de infeção anaeróbia (Alves et al., 2017; Brook, 2011a).

16

17 Patogenia e Virulência dos Microrganismos Anaeróbios Embora as bactérias anaeróbias possam causar infeções graves e até fatais, o início das mesmas está geralmente dependente de fatores do hospedeiro. Estas infeções são quase sempre originárias da contaminação de bactérias endógenas para locais onde não são comensais. Existem algumas exceções como é o caso das infeções causadas por clostrídios, de entre as quais destaco o botulismo, tétano, alguns casos de gangrena gasosa e diarreia por *C. difficile*. Assim, o mecanismo patofisiológico mais comum numa infeção por organismos anaeróbios é a quebra da barreira mucocutânea com consequente alteração da flora (Duerden, 1994). A patofisiologia destas infeções têm três componentes importantes: • Fatores de virulência • Formação de abscessos • Sinergia bacteriana Fatores de Virulência Exotoxinas Nos clostrídios, a virulência está diretamente relacionada com a produção de exotoxinas específicas e altamente potentes (Duerden, 1994). Estes microrganismos servem como o protótipo para o estudo das exotoxinas produtivas por anaeróbios. A alfatoxina é a principal toxina produzida por *C. perfringens*, sem ela, a bactéria é incapaz de provocar doença (Awad et al., 1995). A expressão clínica das síndromes clostridiais histotóxicas depende do local de produção da toxina e dos efeitos fisiológicos da mesma (Janoir, 2016). Estudos mostraram uma interação complexa entre as toxinas alfa e teta na produção de gangrena gasosa (Sakurai et al., 2004). Ambas as toxinas parecem estar envolvidas na regulação positiva da molécula de adesão intercelular (ICAM)-1 e do fator de ativação plaquetária, contribuindo para a leucostase vascular e para a ausência de uma resposta de leucócitos polimorfonucleares à infeção (Ellemor et al., 1999). Um subgrupo de *Bacteroides fragilis* secreta uma enterotoxina pertencente ao grupo das metaloproteínases. Estas bactérias estão associadas a gastroenterites em crianças

18 pequenas sendo também comum a sua presença em indivíduos assintomáticos. A compreensão da fisiopatologia deste tipo de infeções é limitada, não se conhecendo exatamente como a toxina chega ao epitélio intestinal e, em específico, ao seu local de atividade máxima, as membranas basolaterais das células epiteliais intestinais (Sears, 2001). Polissacarídeos Capsulares Da mesma forma que *Clostridium* spp. serve como o protótipo para as toxinas produzidas por anaeróbios, *B. fragilis* é um microrganismo particularmente virulento, sendo que infeções por bacteroides estão associadas a doença mais grave. *Bacteroides* spp. e *Clostridium* spp. foram consideradas as espécies anaeróbias mais frequentemente isoladas de hemoculturas, sendo que *B. fragilis* é o anaeróbio mais isolado de infeções intra-abdominais devido aos seus fatores de virulência; modelos animais mostram que este é importante na formação de abscessos intra-abdominais (Kasper et al., 1979; Lazarovitch et al., 2010). Estudos com base em modelo animal mostraram que *B. fragilis*, isoladamente dos outros microrganismos identificados, era capaz de provocar abscessos sem um organismo sinérgico, sendo que esta capacidade era mantida mesmo após o organismo ser morto pelo calor (Kasper et al., 1979). Depois da extração e purificação da cápsula polissacarídea, esta foi capaz de provocar abscessos no sistema modelo. Estudos mais aprofundados da cápsula mostraram que a mesma é composta por um complexo de polissacarídeos com propriedades zwitteriónicas (com bases alternadas de carga oposta) (Tzianabos, Kasper, & Onderdonk, 1995). A adesão do complexo

polissacarídeo capsular às células mesoteliais *in vitro* estimula ICAM-1 e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). Estudos subsequentes mostraram que administrando em ratos anticorpos anti ICAM-1 e TNF-alfa, estes seres não desenvolviam abscessos intraperitoneais em modelos de sépsis intra-abdominal (Gibson et al., 1998). Lipopolissacarídeos Como todas as bactérias Gram negativo, também as bactérias anaeróbias Gram negativo contêm lipopolissacarídeos (LPS) que podem ser extraídos do envelope. No entanto, a atividade biológica desta endotoxina é 100 a 1000 vezes menor que a do LPS de

19 Enterobacterales. O LPS de *B. fragilis* contém uma porção do lípido A (a porção da endotoxina do LPS), mas existem diferenças químicas e estruturais que tornam este LPS menos potentes do que o LPS de *Escherichia coli* (Lindberg et al., 1990). Outras bactérias anaeróbicas Gram negativo, como *Fusobacterium spp.*, contêm endotoxina com atividade biológica substancial, sendo que, num estudo, o LPS extraído de uma estripe de *Fusobacterium nucleatum* apresentou atividade biológica igual ao LPS de Enterobacterales (Onoue et al., 1996). Ácidos Gordos Voláteis Outro fator de virulência dos anaeróbios é a produção de ácidos gordos voláteis de cadeia curta. A produção desses ácidos é uma característica do sistema metabólico dos anaeróbios, usada para os identificar microbiologicamente e pode ser responsável pela produção de pus característica destes microrganismos. Estudos demonstram que a incubação de polimorfonucleares em succinato (um ácido dicarboxílico) pode resultar na inibição irreversível e reversível do burst oxidativo dos neutrófilos, dependendo das condições de incubação. Assim, os ácidos gordos de cadeia curta parecem exercer sua inibição, pelo menos em parte, reduzindo o pH intracelular. Esses dados também demonstram também o potencial de interações entre as espécies de bacteroides e seu microambiente para aumentar a virulência de uma infecção (Rotstein et al., 1987). Capacidade de Tolerar Oxigénio Várias bactérias anaeróbias, incluindo *B. fragilis*, conseguem tolerar a exposição ao oxigénio, no entanto, não se multiplicam na presença de uma atmosfera rica neste. Estes organismos contêm concentrações variáveis de superóxido dismutase, uma enzima presente nas bactérias aeróbias, que protege contra os efeitos tóxicos do oxigénio. A capacidade de sobreviver à exposição ao oxigénio é uma propriedade diferente mas que facilita a sobrevivência e, portanto, a patogenicidade do organismo (Imlay, 2008). Formação de Abscessos e Sinergia Bacteriana A formação de um abscesso é um fenómeno biológico único, combinando um processo patológico e uma defesa do hospedeiro para conter o mesmo. Dentro da cápsula fibrosa de um abscesso, bactérias e neutrófilos coexistem.

20 Modelo de Sépsis Intra-abdominal A sépsis intra-abdominal que envolve múltiplas bactérias aeróbias e anaeróbias derivadas da flora foi estudada em ratos para determinar os papéis relativos das várias espécies microbianas. Esses modelos simulam de perto a infecção humana. Por exemplo, quando os ratos são inoculados com um implante intraperitoneal de conteúdo fecal, ocorre uma infecção em duas fases. Inicialmente, há uma fase marcada por peritonite aguda, bacteremia por *Escherichia coli* e alta mortalidade. Em ratos que sobreviveram a este estágio, desenvolveram-se abscessos intra-abdominais, sendo as bactérias anaeróbias os organismos preponderantes (John G Bartlett et al., 1978). Estudos subsequentes mostraram que os antibióticos dirigidos contra coliformes (como a gentamicina) preveniram a mortalidade, enquanto os agentes ativos contra anaeróbios (como a clindamicina) reduziram a incidência de abscessos. Inoculações apenas com *Escherichia coli* produziram bacteremia e morte, enquanto culturas puras de *Bacteroides fragilis* causaram abscessos intra-abdominais. Este facto apoiou o papel da *E. coli* como o principal patógeno na fase inicial da infecção, enquanto *B. fragilis* é responsável pela segunda fase (John G Bartlett et al., 1978). A conclusão é que tanto os coliformes quanto as bactérias anaeróbias representam patógenos neste modelo, embora pareçam ser responsáveis por diferentes eventos biológicos à medida que a infecção evolui. Este modelo representa um exemplo clássico de sinergia microbiana (John G Bartlett et al., 1978). O Papel das Células T em Abscessos Os modelos animais de sépsis intra-abdominal também foram utilizados para identificar as células responsáveis pela formação de abscessos. Os primeiros estudos em ratos nude ou sem ciclofosfamida sugeriram que as células T desempenharam um papel crítico na formação de abscessos (Shapiro et al., 1986). Outros estudos mostraram que o polissacarídeo capsular zwitteriônico do organismo ativou células T-CD4 *in vitro* e que *in vivo* a formação de abscessos foi inibida por CTLA4Ig (Tzianabos et al., 2000). Outro estudo mostrou que ratos sem células T portadoras de alfaTCR ou células T CD4(+) não conseguem desenvolver abscessos depois de inoculados com *B. fragilis* ou polissacarídeos zwitteriônicos indutores de abscessos, em comparação com CD8 (- / -) ou animais de tipo selvagem. Esses dados mostram a

21 relevância das células T para a formação de abscessos intra-abdominais e enfatizam o papel da IL-17 neste processo (Chung et al., 2003). Por outro lado, a ativação das células T parece desempenhar um papel na prevenção da formação de abscessos. A transferência adotiva de células T esplénicas de ratos imunizados com polissacarídeo capsular de *B. fragilis* protege os ratos recetores da formação de abscessos por *B. fragilis*. Assim, o polissacarídeo A de *B. fragilis* pode ser clinicamente útil na prevenção da formação de abscessos no cenário de infecções intra-abdominais (Tzianabos, Kasper, Cisneros, et al., 1995). Conclui-se, portanto, que o polissacarídeo capsular de *B. fragilis* está envolvido tanto na indução de abscessos quanto na proteção contra a formação dos mesmos, sendo a ativação de células T um componente importante de ambos os processos. Fatores Predisponentes para Infecções por Anaeróbios Vários fatores aumentam a

probabilidade de infecções anaeróbicas, a maioria das quais estão relacionados com processos que danificam as membranas mucosas ou com condições que reduzem os níveis de oxigénio nos tecidos (Brook, 2011a; Gajdács et al., 2017). Exemplos destes fatores são: diabetes, angiopatias, cancro, mordidas de animais e humanos, feridas contaminadas com solo, queimaduras, trauma, intervenções cirúrgicas, corpos estranhos, imunossupressão (SIDA, corticosteroides, agentes citotóxicos), entre outros (Gajdács et al., 2017). Em alguns casos, outras infecções também podem ser fatores predisponentes (por exemplo, a correlação entre o agente causador da mononucleose infecciosa (vírus de Epstein-Barr) e a síndrome de Lemièrre (necrobacilose causada por *Fusobacterium necrophorum*) (Gajdács et al., 2017). A infecção prévia por organismos aeróbios também pode tornar as condições locais do tecido mais favoráveis para o crescimento de bactérias anaeróbias. Os mecanismos de defesa também podem ser prejudicados por condições anaeróbias e bactérias anaeróbias (Brook, 2011a). A monoterapia com aminoglicosídeos está também associada à seleção e crescimento de anaeróbios (uma vez que esses microrganismos são intrinsecamente resistentes), o

22 que pode levar a infecções secundárias num hospedeiro saudável ou imunocomprometido (Gajdács et al., 2017). Algumas infecções envolvem com alto grau de probabilidade anaeróbios, sendo que nestas infecções a presença de um destes microrganismos deve ser presumida. Exemplos incluem abscessos cerebrais, infecções orais ou dentais, mordidas humanas ou de animais, pneumonias por aspiração e abscessos pulmonares, peritonite após perfuração de vísceras, amnionite, endometrite, abortos sépticos, abscessos tubo-ováricos, abscessos em e ao redor das áreas oral e retal e infecções necrosantes de tecidos moles e músculos (Brook, 2011a). Sinais e Sintomas Associados a Infecções por Anaeróbios Supuração, formação de abscessos, tromboflebite e destruição gangrenosa de tecido associada à formação de gás são as marcas mais reconhecidas e associadas a infecções por anaeróbios (Brook, 2016). Infecção Adjacente a uma Superfície Mucosa As infecções que ocorrem em continuidade com as superfícies mucosas, onde as bactérias anaeróbias compõem a flora comensal, frequentemente envolvem estes microrganismos. Estas incluem a exposição de um local estéril a um alto inóculo de flora nativa da membrana mucosa (Brook, 2016). Odor Pútrido Para aplicação clínica, o odor pútrido de infecções ou secreções é considerado diagnóstico de infecção anaeróbia. A base química deste odor provavelmente reflete os produtos metabólicos das bactérias anaeróbias, incluindo os ácidos gordos voláteis, usados para as identificar por, por exemplo, cromatografia gasosa (Gorbach et al., 1976; Nichols & Smith, 1994). Necrose e Formação de Abscessos Os anaeróbios são frequentemente associados à necrose e formação de abscessos. Estes microrganismos estão presentes com grande frequência em abscessos em praticamente todos os locais anatómicos, incluindo cérebro, dentes, amígdalas, pulmões, abdómen, ovários, próstata e pele (Nichols & Smith, 1994).

23 Gás no Tecido O gás no tecido é outra pista da presença de bactérias anaeróbias, mas não é considerado diagnóstico porque as bactérias aeróbias também produzem ocasionalmente gás. A palpação, radiografia ou outras técnicas podem ser utilizadas para detetar a presença de gás (Gorbach et al., 1976). Infecção Relacionada com o Uso de Antibióticos Eficazes Apenas Contra Aeróbios Como referido anteriormente, a monoterapia com aminoglicosídeos está associada a infecções secundárias por anaeróbios (Gajdács et al., 2017). Estes microrganismos são também relevantes em infecções crónicas, especialmente quando são usados antibióticos ineficazes contra eles (aminoglicosídeos, trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) e quinolonas mais antigas) (Brook, 2016). Infecções Relacionadas com Tumores ou Outros Processos Destrutivos Certos tumores malignos sólidos, como carcinomas de cólon, útero e brônquios, e tumores necróticos da cabeça e pescoço, podem ser infetados com anaeróbios. As condições anóxicas no tumor e a exposição à flora mucosa endógena adjacente podem ser os motivos que levam a esta predisposição (Brook, 2016). Outros Outros sinais que levam a suspeitar de infecções por anaeróbios (Brook, 2011a, 2016; Nichols & Smith, 1994): • Bacteremia ou endocardite sem crescimento em hemoculturas aeróbias; • Tromboflebite infetada; • Infecção após mordidas; • “Grânulos de enxofre” em descargas causadas por actinomicose; • Apresentação clínica de gangrena gasosa.

24

25 Diagnóstico Microbiológico das Infecções por Anaeróbios A cultura de espécimes para identificação de anaeróbios nem sempre é realizada porque estas culturas são lentas e a identificação é cara. Muitos médicos também consideram que a terapêutica empírica com base no local da infecção é apropriada. Para melhores resultados de culturas anaeróbias, estas devem ser colhidas e enviadas para o laboratório amostras de acordo com recomendações específicas. Por sua vez, os laboratórios de microbiologia clínica devem seguir critérios rígidos para aceitar as amostras (Nagy et al., 2018). A colheita de amostras apropriadas, o transporte rápido e o processamento laboratorial cuidadoso são os principais pontos a ter em conta aquando da cooperação médico/laboratório para a documentação apropriada de infecções por anaeróbios (Brook, 2011a). Colheita As amostras devem ser recolhidas (Alves et al., 2017; Nagy et al., 2018): • Em altura apropriada, antes do início da terapêutica antibiótica ou, se isso não for possível, imediatamente antes da administração de antibióticos; • no local da infecção - por exemplo, em infecções de feridas, abscessos abertos e biópsias de tecido nas margens da ferida (onde as bactérias se multiplicam) em vez de pus ou espécimes superficiais; e para abscessos fechados, devem ser

aspirados profundamente com agulha e próximos às bordas; • aspirados e biópsias de tecido em vez de zaragatoa - a melhor forma de o fazer é com agulha e seringa (Gajdács et al., 2017); • livre de contaminação com microbiota comensal, se necessário deverá ser realizado desbridamento e descontaminação da pele; volumes suficientes devem ser obtidos. Apenas os seguintes tipos de espécimes devem ser considerados pelo laboratório para cultivo (Brook, 2011a; Gajdács et al., 2017): • amostras retiradas de locais do corpo normalmente estéreis (hemoculturas, amostras de líquido cefalorraquidiano, líquido sinovial, amostras do tórax e da cavidade abdominal); • descarga cirúrgica (amostra retirada do local cirúrgico);

26 • amostras de feridas profundas (por exemplo, mordidas de animais); • abscessos de diferentes localizações anatómicas (fígado, cérebro, pulmões); • amostras periorais e gengivais; • amostras de úlceras de pé diabético; • secreções respiratórias retiradas com um cateter de duplo lúmen; • amostras de urina coletadas por aspiração suprapúbica; • amostras fecais (no caso suspeita de infeção por *C. difficile*). Qualquer outro tipo de amostra não deve ser aceite para processamento anaeróbio, pelo risco de exposição ao oxigénio, resultando num falso negativo; contaminantes, resultando em falso positivos e/ou cultivo de microrganismos sem significado clínico (Gajdács et al., 2017). Técnicas ou meios inadequados para o isolamento de bactérias anaeróbias podem levar à inferência de que os organismos aeróbios recuperados são os únicos patógenos, fazendo com que a terapêutica seja direcionada apenas para estes microrganismos (Brook, 2011a). Transporte Após a colheita, o contato com oxigénio inviabiliza os anaeróbios estritos em menos de uma hora (Alves et al., 2017). Assim, as amostras devem ser transportadas para o laboratório de microbiologia imediatamente. Condições laboratoriais adequadas são necessárias para o cultivo e diagnóstico de bactérias anaeróbias, a mais importante das quais é um método adequado para anaerobiose (ambiente anaeróbio estável para cultivo) e a disponibilidade de meio pré- reduzido esterilizado anaerobiamente (Gajdács et al., 2017). As amostras devem ser colocadas num meio de transporte anaeróbio assim que possível após a coleta. Vários dispositivos estão disponíveis para gerar um ambiente livre de oxigénio usando uma mistura de dióxido de carbono, hidrogénio e nitrogénio, que contém um indicador, como a resazurina, para documentar as condições anaeróbias e um agente redutor, como a cisteína, para eliminar pequenas quantidades de oxigénio que possam inadvertidamente ser introduzidas (Brook, 2011a; Nagy et al., 2018). As amostras líquidas podem ser inoculadas num frasco de transporte anaeróbio. Uma seringa de plástico ou vidro também podem ser usadas para o transporte. Após a

27 colheita, todo o ar deve ser expelido da seringa e a ponta da agulha inserida numa rolha de borracha estéril e descartada devidamente. Não devem passar mais de trinta minutos até que a amostra seja selada, porque o ar difunde-se gradualmente através da parede da seringa de plástico. Zaragatoas ou amostras de tecido podem ser transportados num jarro anaeróbio ou numa placa de Petri selada num saco plástico que pode ser tornado anaeróbico por um catalisador (Alves et al., 2017; Brook, 2011a).

100%

MATCHING BLOCK 26/39

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

O transporte deve ser realizado à temperatura ambiente, nunca refrigerado (

temperaturas baixas aumentam a difusão de oxigénio) nem excedendo os 37°C (Alves et al., 2017; Nagy et al., 2018). Processamento Laboratorial O diagnóstico laboratorial das infeções causadas por anaeróbios começa com exame macroscópico e exame de esfregaço da amostra com coloração de Gram. A coloração de Gram é uma pista importante para a presença de bactérias anaeróbias devido à sua morfologia frequentemente única, como *Fusobacterium nucleatum*, *B. fragilis* ou *C. perfringens*. A coloração de Gram também facilita a distinção entre contaminação da ferida (abundância de células epiteliais escamosas) e infeção (bactérias e células inflamatórias), permitindo avaliar a qualidade da amostra. Pode ainda revelar informações preliminares importantes sobre os tipos de bactérias presentes, permitindo direcionar meios de cultura e sugerir terapêutica empírica (Alves et al., 2017; Brook, 2011a; Nagy et al., 2018). No caso de infeções do trato urinário, que persistem com crescimento negativo em cultura aeróbia, o raro uropatógeno *Actinotignum schaalii* pode ser detetado pela coloração de Gram, indicando a necessidade de incubação prolongada em dióxido de carbono ou inoculação em meio anaeróbio. A coloração direta de Gram também mostrou maior sensibilidade em comparação com a cultura no caso de actinomicose, onde bacilos filamentosos Gram positivo ramificados podem ser observados em amostras de abscessos (Nagy et al., 2018). O processo inicial de cultura anaeróbia deve incluir inoculação em placas de ágar seletivas e não seletivas, bem como em meio anaeróbio líquido. O meio primário não seletivo deve permitir o crescimento de todos os anaeróbios clinicamente significativos. Com base nos resultados da coloração de Gram da amostra, outros meios seletivos

28 podem ser inoculados. Se o isolamento de *C. difficile* for necessário a partir de amostras de fezes devem ser utilizados meios específicos (Alves et al., 2017; Nagy et al., 2018). O tempo de incubação sugerido geralmente é de 48 horas, mas alguns anaeróbios (como *C. perfringens*) podem formar colónias mais cedo. Vários anaeróbios de crescimento lento, podem precisar de um tempo de incubação primária muito mais longo (até três a cinco dias) para formar colónias adequadas para subcultura ou identificação direta por espectrometria de massa de ionização e dessorção a laser assistida por matriz (MALDI- TOF MS). A cultura deve ser mantida por até 14 dias em casos especiais como deteção de *Cutibacterium* spp. de infeções nas articulações da próstéticas. O controle da anaerobiose durante a incubação é recomendado para se poder garantir que os anaeróbios estritos conseguirão formar colónias (Alves et al., 2017; Brook, 2011a; Nagy et al., 2018).

100%

MATCHING BLOCK 27/39

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

Neste intervalo, testes bioquímicos/manuais podem ser aplicados para identificação de género e

espécie. Sondas de ácidos nucleicos e métodos de reação em cadeia da polimerase (PCR) estão a ser desenvolvidos para a rápida identificação de bactérias anaeróbias (Alves et al., 2017; Nagy et al., 2018). Identificação de Anaeróbios Classicamente, a identificação de anaeróbios baseava-se em testes bioquímicos incubados entre um a seis dias, dependendo da taxa de crescimento do isolado. Atualmente, a avaliação da morfologia celular e a deteção de álcool e ácidos gordos de cadeia curta por cromatografia gasosa tornou-se a base da identificação de bactérias anaeróbias. A avaliação da morfologia e motilidade da colónia e da coloração de Gram combinada com a realização de vários testes rápidos bioquímicos e de suscetibilidade a antibióticos é usada para a identificação de grupos principais de anaeróbios com relevância clínica. Estes métodos mostraram ser custo-efetivos, no entanto requerendo 24 a 48 horas de incubação (Nagy et al., 2018). A identificação mais detalhada pode ser realizada por kits de identificação manuais ou automatizados, usando painéis para avaliar a capacidade dos anaeróbios de reagir com determinados substratos após incubação de 24 horas num ambiente anaeróbio. Kits que

29 utilizam enzimas estão também disponíveis requerendo um tempo de incubação de até seis horas. A principal desvantagem deste método é a necessidade de um inoculo grande, difícil de obter no caso de bactérias anaeróbias de crescimento lento (Nagy et al., 2018). A introdução de métodos moleculares e outros avanços tecnológicos como o sequenciamento do genoma completo e a MALDI-TOF MS revolucionou a deteção e identificação correta de bactérias anaeróbias (Gajdács et al., 2017). Os microrganismos são identificados comparando o seu espectro de massa com os de estripes de referência, sendo apenas necessária uma pequena quantidade de amostra. Assim, é possível uma identificação rápida, frequentemente diretamente das placas de cultura primária, sem subcultura adicional e teste de aerotolerância (Nagy et al., 2018). Esta tecnologia demonstrou um bom desempenho na identificação de anaeróbios, havendo vários estudos que provaram a superioridade do MALDI-TOF MS durante a identificação de rotina de anaeróbios em comparação com diferentes kits de identificação bioquímica (Nagy et al., 2018). Quando os métodos acima mencionados não conseguem identificar uma estripe anaeróbica clinicamente importante ao nível do género ou espécie, o sequenciamento de marcadores genéticos, como uma porção do gene 16S ARNr ou outros elementos genéticos, pode ser utilizado (Nagy et al., 2018). O sequenciamento do genoma completo é uma nova tecnologia usada para testes de diagnóstico independentes de cultura. No entanto, embora existam alguns sistemas comerciais disponíveis, as tecnologias de sequenciamento estão, na maioria dos casos, ainda em sua fase de experimental e não necessariamente bem caracterizadas para anaeróbios (Gajdács et al., 2017).

30 A figura dois sumariza os diferentes métodos de identificação de bactérias anaeróbias. Testes de Suscetibilidade a Antibióticos A suscetibilidade antimicrobiana dos anaeróbios tornou-se menos previsível na última década, à medida que aumentou a resistência a vários antibióticos, especialmente por bacilos Gram negativo. Testar a suscetibilidade de todos os isolados anaeróbios por rotina é demorado e frequentemente desnecessário (Brook, 2011a; Gajdács et al., 2017; Nagy et al., 2018). Assim, com base nas recomendações atuais, testes de suscetibilidade devem ser realizados nos seguintes casos (Alves et al., 2017; Gajdács et al., 2017; Schuetz, 2014): • infeção grave potencialmente fatal (endocardite, bacteriemia, abscessos cerebrais); • refratariedade/recidiva após antibioterapia empírica; • necessidade de antibioterapia prolongada (osteomielite, abscesso não drenado ou infeção protésica); • dados incertos sobre o perfil de suscetibilidade do agente isolado; Figura 2 - Metodologia de identificação das espécies de bactérias anaeróbias Adaptado de Nagy et al., 2018.

31 •

reconhecido perfil de resistência (incidência crescente de *Bacteroides* grupo- fragilis produtores de β -lactamases); • agente

particularmente virulento com resistências desconhecidas; • o microrganismo foi isolado em cultura pura e/ou de um local do corpo normalmente estéril. Além dos pontos acima mencionados, os testes de suscetibilidade devem ser realizados sempre que possível, para fins epidemiológicos e para orientar a escolha dos agentes terapêuticos. Esse aspeto da vigilância é importante para a atualização da terapêutica empírica (Gajdác et al., 2017). O teste de suscetibilidade é realizado para obter informações sobre a resposta prevista da bactéria aos antibióticos na forma de uma concentração inibitória mínima (CIM), que é definida como a concentração mais baixa do antibiótico que inibe o crescimento do organismo (Schuetz, 2014). Os antibióticos testados devem incluir penicilina, uma penicilina de amplo espectro, uma penicilina e um inibidor de β -lactamase, clindamicina, cloranfenicol, uma quinolona mais recente, uma cefalosporina de segunda geração, metronidazol e um carbapenem (Brook, 2011a). Não existe uma metodologia prática para a realização de testes de suscetibilidade aos antimicrobianos (TSA). A diluição em ágar é considerada o padrão de referência para TSA de bactérias anaeróbias, no entanto, o método não é prático para a maioria dos laboratórios. Um método padrão de diluição em caldo, adaptado para bactérias anaeróbicas com caldo de *Brucella* suplementado está descrito, não havendo, no entanto, estudos que o validem. Tiras de gradiente estão disponíveis para TSA anaeróbica e são frequentemente usadas em laboratórios de microbiologia clínica de rotina por serem o método mais conveniente; no entanto, é imperativo que o método seja executado estritamente de acordo com as instruções do fabricante e inclua sempre as estripes de controlo de qualidade relevantes. A difusão em disco foi investigada várias vezes ao longo dos anos com sucesso variável sendo que atualmente, o seu uso não é recomendado para TSA de anaeróbios. Esta técnica necessita de uma método padronizado, incluindo meio, inóculo, potência do disco e atmosfera e muitas vezes considera as bactérias anaeróbias como uma entidade, sendo elas um grupo de bactérias tão diverso quanto todos os aeróbios (Nagy et al., 2018).

32

33 Prevenção das Infeções por Anaeróbios A terapêutica adequada de infeções por anaeróbios agudas pode prevenir a cronicidade das mesmas. O uso precoce de antibióticos apropriados previne a disseminação local da infeção bem como evita a complicação em sépsis. (S.M. Finegold, 1993). Em cirurgias abdominais que requerem a incisão de vísceras ocas, um antibiótico com atividade anaeróbia deve ser considerado como terapêutica profilática. Este é administrado quando se espera que o local cirúrgico seja contaminado pela flora normal da membrana mucosa do local operado (Brook, 2011a). A prevenção e a terapêutica precoce de condições que possam levar à infeção anaeróbica podem reduzir a sua taxa. Por exemplo, a pneumonia por aspiração e as suas complicações podem ser evitadas reduzindo a aspiração da flora oral, melhorando o estado neurológico do doente, aspirando as secreções orais, melhorando a higiene oral e mantendo o pH do estômago mais baixo (Brook, 2011a). Infeções da pele e tecidos moles podem ser evitadas melhorando o fluxo sanguíneo, através do desbridamento completo e limpeza (banho, irrigação) e desinfeção (produtos com iodo, cloreto de benzalcónio, peróxido) da ferida com drenagem de pus, remoção de corpos estranhos e eliminação de espaço morto. O uso de boas técnicas cirúrgicas que sejam hemostaticamente eficazes e que recorram à cicatrização por terceira intenção quando existe a suspeita de uma infeção anaeróbia constitui uma boa profilaxia (Brook, 2011a; S.M. Finegold, 1993). Também podemos prevenir a introdução ou disseminação de anaeróbios com a correta preparação e uso de técnicas menos cruentas para a endoscopia e outros procedimentos. A prevenção do trabalho de parto prolongado e da introdução de cateteres intravasculares inguinais também deve ser tida em conta (S.M. Finegold, 1993). Em qualquer pessoa com uma ferida cuja vacinação contra o tétano não esteja atualizada e noutras segundo critérios específicos (disponíveis no Programa Nacional de Vacinação 2020 da DGS) deve-se considerar-se o uso de e imunoglobulina humana anti- tetânica e posteriormente da vacina contra o tétano (S.M. Finegold, 1993).

34 Por último, referir que uma boa higiene dental e oral previne infeções causadas por anaeróbios.

35 Espectro Clínico das Infeções por Anaeróbios Os anaeróbios foram isolados de infeções em todos os locais. No entanto, a frequência e os tipos de estripes variam e dependem da flora microbiana no local de origem ou nos locais mucocutâneos adjacentes. A tabela dois apresenta uma sistematização dos principais microrganismos isolados em cada tipo de infeção. Sistema Nervoso Central Os anaeróbios podem causar diversas infeções intracranianas, entre as quais se incluem: abscesso cerebral, empiema subdural, abscesso epidural e meningite. Frequentemente, os abscessos cerebrais originam-se a partir de uma infeção do ouvido, mastoide, seio nasal, orofaringe, dentária ou pulmonar. A meningite pode

ocorrer após uma infecção respiratória ou de um shunt de líquido cefalorraquidiano. Estas últimas têm geralmente etiologia nos microrganismos da flora da pele e os shunts ventrículo- peritoneais em organismos entéricos por perfuração de víscera oca. *C. perfringens* pode causar quer abscessos cerebrais quer meningite após feridas cranianas ou cirurgia intracraniana. Os microrganismos anaeróbios mais frequentemente isolados de abscessos cerebrais incluem *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp. e *Peptostreptococcus* spp. (Brook, 2016). Para prevenir a formação de abscessos é recomendada a administração precoce (durante o estágio de encefalite) de agentes antimicrobianos. Uma vez formado, o abscesso frequentemente necessita de excisão cirúrgica ou drenagem, combinadas com cursos longos de antibióticos (Brook, 2016). Cabeça, Pescoço e Trato Respiratório Superior As bactérias anaeróbias são responsáveis por diversas infecções da cabeça, pescoço e do trato respiratório superior, especialmente nas suas formas crónicas. Exemplos incluem otite média crónica, sinusite e mastoidite, abscessos amigdalinos, peri amigdalinos e retro faríngeos, infecções do espaço profundo do pescoço, parotidite, sialadenite, tiroidite, infecções odontogénicas e feridas e abscessos pós-cirúrgicos e não cirúrgicos da cabeça e pescoço (Brook, 2016).

36 Os isolados predominantes são *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp. e *Peptostreptococcus* spp. (Brook, 2016). Cavidade Oral A maioria das infecções dentárias envolve anaeróbios: infecções endodontais (por exemplo, pulpíte) e periodontais (gengivite, periodontite e peri-implantite), abscessos peri-apicais e dentais, infecção do espaço peri-mandibular e infecção pós-extração. *Streptococcus microaerófilus* e *Streptococcus salivarius* também podem estar envolvidos nestas patologias (Brook, 2016). Uma forma rara, mas distinta, é a gengivite ulcerativa necrosante, também conhecida como Angina de Vincent ou boca de trincheira. Esta é uma infecção relativamente fulminante associada a dor intensa, destruição de tecido, formação de pseudomembranas e secreção pútrida. Os organismos causadores incluem *Fusobacterium* spp. e espiroquetas anaeróbicas (*Treponema vincentii*) e o tratamento com antibióticos dirigidos a anaeróbios é necessário nos casos mais graves (Brook, 2016; Dufty et al., 2017). Infecções Cervicais Profundas Os "espaços" cervicais profundos são espaços potenciais formados por inserções da fásia ao longo da mandíbula, nomeados com base na localização. As infecções destes espaços são geralmente polimicrobianas, surgindo como complicação de infecções dentárias que envolvem os dentes molares e, menos comumente, de infecções da faringe ou amígdalas. Assim, a flora oral desempenha um papel importante mas também podem ser causadas por *Staphylococcus aureus* e bacilos Gram negativo entéricos aeróbios (Brook, 2016). É importante reconhecer formas com risco de vida deste tipo de infecções: A Angina de Ludwig é uma infecção do tecido conjuntivo caracterizada pelo envolvimento rápido bilateral dos espaços sublingual e submandibular que causa edema da base da língua e comprometimento potencial das vias aéreas. É tipicamente uma infecção polimicrobiana que envolve a flora da cavidade oral, incluindo anaeróbios. Os organismos comumente envolvidos são *Streptococcus viridans* e anaeróbios como

37 *Fusobacterium nucleatum*, espécies de *Peptostreptococcus* e espécies de *Actinomyces* (Huang, 2016). A Síndrome de Lemièrre é caracterizada por trombose e tromboflebite supurativa da veia jugular interna que normalmente começa com uma infecção orofaríngea, associada à disseminação de êmbolos sépticos para os pulmões. Nestas infecções, o isolado prevalente é *Fusobacterium necrophorum*. O termo sépsis pós-anginal é usado alternadamente com Síndrome de Lemièrre. Antes do desenvolvimento dos antibióticos, esta síndrome era comum e tinha um curso rapidamente fatal em sete a 15 dias (Kuppalli et al., 2012). Otite Media *Peptostreptococcus* spp. e *P. acnes* foram encontrados em cinco a 15% das otites médias agudas, estando estes microrganismos e bacilos anaeróbios Gram negativo presentes em 42% das culturas positivas de indivíduos com otite média serosa (Brook, 2016). Foram isolados anaeróbios em metade dos doentes com otite média supurativa crónica, mastoidite e colesteatomas infetados. Estas infecções costumam ser polimicrobianas; os principais isolados foram bacilos anaeróbios Gram negativo, *Peptostreptococci* spp., *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* (Brook, 2016). Rinossinusite *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* predominam na sinusite aguda. Assim, nas sinusites agudas predominam os aeróbios, sendo os anaeróbios isolados em apenas cerca de sete por cento das mesmas (principalmente secundárias à infecção dentária). No entanto, quando a infecção se torna crónica e os níveis de oxigénio diminuem, a flora bacteriana dos seios cranianos passa de aeróbica para anaeróbica, aumentando o isolamento de anaeróbios para 67%. Estas infecções podem-se espalhar ocorrendo complicações como celulite orbitária, meningite, trombose do seio cavernoso e abscessos epidurais, subdurais e cerebrais (Brook, 2016). Parotidite A parotidite supurativa aguda é causada por bactérias aeróbias (*S. aureus*, estreptococos, bactérias Gram negativo) e anaeróbias (*Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp. e *Prevotella pigmentada* e *Porphyromonas* spp.). Desta forma, o

38 tratamento consiste em terapêutica empírica dirigida a ambos os grupos de microrganismos bem como drenagem se houver formação de pus (Brook, 2016). Linfadenite Cervical Os organismos que causam infecção unilateral aguda associada a trauma facial ou impetigo são *S. aureus* e estreptococos beta hemolíticos do grupo A. Cronicamente, destacam-se a *Bartonella henselae* e micobactérias. Anaeróbios (principalmente *Fusobacterium* spp. e

Peptostreptococcus spp.) foram isolados em 25% das infeções, estando associados com infeção dentária, periodontal ou amigdalina (Brook, 2016). Amigdalite O papel patogénico dos anaeróbios na amigdalite é apoiado pelo seu isolamento em abscessos amigdalinos ou retro faríngeos, frequentemente sem qualquer bactéria aeróbia; isolamento na angina de Vincent; e resposta a antibióticos na amigdalite não causada por estreptococos beta hemolíticos do grupo A (Brook, 2016). O metronidazol aliviou os sintomas de hipertrofia amigdalina e reduziu a febre na mononucleose infecciosa, não tendo este antibiótico eficácia antiviral ou antibacteriana aeróbia, a sua supressão dos anaeróbios orais pode reduzir a inflamação secundária. Tal é apoiado pelo aumento do isolamento de *P. intermedia* e *F. nucleatum* durante as fases agudas de mononucleose (Brook, 2016). Pleuropulmonar A bactérias anaeróbias são patógenos relativamente comuns e frequentemente esquecidos nas infeções vias aéreas inferiores (J G Bartlett & Finegold, 1972). Estas infeções surgem, regra geral, após aspiração de conteúdo orofaríngeo ou gástrico e doenças periodontais ou gengivais graves predis põem à infeção pleuropulmonar anaeróbia. A infeção pode progredir até pneumonia necrosante, abscesso pulmonar e empiema (Brook, 2016). As pistas diagnósticas que fazem suspeitar de infeção anaeróbia estão geralmente ausentes durante o estágio de inicial quando os doentes raramente apresentam expectoração pútrida e costumam ser diagnosticados com pneumonia atípica. No entanto, em doentes propensos à aspiração e com infiltrado num segmento pulmonar direito deve ser considerada uma infeção anaeróbica (J G Bartlett & Finegold, 1972; John G. Bartlett, 2012).

39 As características usuais da infeção anaeróbia são observadas nos estágios mais avançados da doença, quando há secreção pútrida e necrose do tecido com formação de abscesso ou empiema, bem como perda de peso e anemia como indicadores de doença crónica (J G Bartlett & Finegold, 1972; John G. Bartlett, 2012). O curso indolente destas infeções pode servir como uma pista clínica distintiva. Enquanto os doentes com pneumonia pneumocócica costumam ter o início abrupto dos sintomas acompanhados por calafrio e rápida progressão, estas características são raras numa infeção pleuropulmonar anaeróbia. Por outro lado, esses doentes costumam apresentar perda de peso, anemia e queixas pulmonares crónicas, todas características relativamente incomuns na pneumonia devido a bactérias aeróbias que não as micobactérias. No entanto, a pneumonia por bactérias anaeróbias pode simular a pneumonia pneumocócica durante os estágios iniciais (J G Bartlett & Finegold, 1972; John G. Bartlett, 2012). A infeção é geralmente polimicrobiana incluindo *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp. e *Peptostreptococcus* spp., estreptococos beta hemolíticos do grupo A e estreptococos microaerofílicos. Os anaeróbios foram isolados na maioria dos casos adquiridos na comunidade e em um terço dos casos de pneumonia aspirativa nosocomial e associada à traqueostomia com e sem ventilação mecânica (Brook, 2016). Intra-abdominal As infeções intra-abdominais geralmente surgem após um compromisso da camada mucosa que permite que a flora intestinal normal inocule a cavidade abdominal. A maioria dos abscessos intra-abdominais (por exemplo hepático ou esplénico); colecistites crónicas; apendicites perfuradas e gangrenadas; e perfurações resultantes de obstrução, doença inflamatória do intestino, trauma, diverticulite ou enfarte; infeções e abscessos da ferida cirúrgica abdominal pós-operatória; são polimicrobianos devido a bactérias aeróbicas e anaeróbias gastrointestinais (Brook, 2016). Os aeróbicos e facultativos predominantes são *E. coli* e *Streptococcus* spp. (incluindo *Enterococcus* spp.) e os anaeróbios são o grupo *B. fragilis*, *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp. e *Eubacterium* spp. (Brook, 2016).

40 A infeção do trato biliar é geralmente causada por *E. coli*, *Klebsiella* e *Enterococcus* spp.. Os anaeróbios (principalmente do grupo *B. fragilis* e raramente *C. perfringens*) podem ser isolados em infeções associadas a cancro, obstrução, cirurgia ou manipulação do trato biliar (Brook, 2016). Deste modo, o tratamento eficaz destas infeções requer a administração de antibióticos eficazes contra bactérias aeróbias e anaeróbias, bem como correção cirúrgica e drenagem de pus (Brook, 2016). Trato Genital Feminino Quase todas as infeções do trato genital feminino que não são causadas por agentes sexualmente transmissíveis envolvem bactérias anaeróbias. Estas infeções incluem: infeções de tecidos moles e perineais; vaginose bacteriana; abscessos das glândulas vulvar e de Bartholin; endometrite; piometra; salpingite; abscessos tubo-ováricos; abscessos anexiais; doença inflamatória pélvica; Corioamnionite; tromboflebite pélvica séptica; infeção associada a dispositivos anticoncepcionais intrauterinos; aborto séptico; e infeções pós-cirúrgicas obstétricas e ginecológicas. Os anaeróbios predominantes nestas infeções polimicrobianas incluem *P. bivia*, *P. disiens* e *Peptostreptococcus* spp., *Porphyromonas* spp. e *Clostridium* spp.. *Actinomyces* spp. e *Eubacterium nodatum* são isolados em infeções associadas a dispositivos intrauterinos (Brook, 2016). A vaginose bacteriana é uma adição mais recente a esta lista, embora a fisiopatologia não seja totalmente compreendida, o conceito proposto é o de uma doença polimicrobiana em que as bactérias dominantes no fluido vaginal são anaeróbias (Fredricks et al., 2005). Infeções da Pele e Tecidos Moles Este grupo inclui infeções superficiais, como úlceras cutâneas infetadas, celulite, pioderma, paroníquia, hidradenite supurativa e vários locais infetados secundários. Estes incluem locais de gastrostomia ou traqueostomia, cistos sebáceos subcutâneos, eczema, psoríase, hera venenosa, dermatite atópica, eczema herpético, sarna, Kerion e feridas pós-cirúrgicas (Brook, 2016).

41 As infecções do tecido subcutâneo incluem abscessos cutâneos e subcutâneos, abscessos mamários e úlceras de pressão, úlceras diabéticas (vasculares ou tróficas), mordidas, celulite anaeróbica, gangrena gasosa, cistos pilonidais infetado e queimaduras. As infecções mais profundas dos tecidos moles incluem fascíte necrotizante, celulite sinérgica necrotizante e gangrena gasosa. Essas infecções podem envolver a fáscia e o músculo e causar miosite e mionecrose. As bactérias isoladas variam de acordo com o tipo e as circunstâncias que levaram à infecção e geralmente envolvem membros da flora normal da região. Assim, em aspirados de feridas e infecções do tecido subcutâneo e abscessos retais (ou seja, úlcera de decúbito, abscesso peri retal) ou aqueles que se originam da flora intestinal é frequente isolar-se flora colônica (grupo *B. fragilis*, *Clostridium* spp., Enterobacterales, *Enterococcus* spp.) (Brook, 2016). Nas infecções intra e peri-orofaríngeas, ou com origem deste local isola-se flora oral (isto é, *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp. e *Peptostreptococcus* spp.). Flora da pele (isto é, *S. aureus*, *Streptococcus* spp.) e organismos adquiridos nosocomialmente podem ser encontrados em todos os locais do corpo. Além da flora oral, as infecções por mordedura humana geralmente contêm *Eikenella* spp. e mordedura animal abrigam *Pasteurella multocida* (Brook, 2016). Estas infecções são frequentemente polimicrobianas e, em algumas (úlceras de decúbito, úlcera do pé diabético) complicadas por osteomielite ou bacteremia. As infecções dos tecidos profundos, como celulite necrosante, fascíte e miosite, frequentemente envolvem *Clostridium* spp., *S. pyogenes* ou bactérias aeróbias polimicrobianas e anaeróbias. Frequentemente, apresentam gás no tecido, pus pútrido acinzentado e estão associados a uma alta taxa de bacteriemia e mortalidade (Brook, 2016). Osteomielite e Artrite Séptica Os anaeróbios são isolados na osteomielite dos ossos cranianos e faciais, ossos longos após trauma e fratura; e osteomielite relacionada à doença vascular periférica e úlceras de pressão. A osteomielite dos ossos cranianos e faciais é geralmente causada pela flora oral que se espalha a partir de uma fonte contígua de tecidos moles, ouvido ou infecção dentária. Os anaeróbios intestinais predominam na osteomielite pélvica que se espalha a partir de úlceras de pressão. A osteomielite de ossos longos é geralmente causada por

42 disseminação hematogénia, trauma ou a presença de um dispositivo prostético (Brook, 2016). *Peptostreptococcus* spp. e *Bacteroides* spp. predominam em todos estes locais; *Prevotella* spp. e *Porphyromonas* spp. são prevalentes em infecções cranianas e mordidas, o grupo *B. fragilis* está associado a doenças vasculares e neuropatia. As fusobactérias são frequentemente isoladas de picadas e infecções cranianas e faciais. Os clostrídios são encontrados em ossos longos, especialmente em associação com a contaminação da ferida após trauma ou exposição à flora intestinal (Brook, 2016). A artrite séptica é rara e frequentemente associada a disseminação hematogénia e contígua, trauma e articulações protésicas. A maioria das infecções é monomicrobiana e os isolados predominantes são *Peptostreptococcus* spp. e *P. acnes* (frequentemente em infecções articulares protéticas), *B. fragilis* e *Fusobacterium* spp. (frequentemente após origem hematogénia) e *Clostridium* spp. (associados a trauma) (Brook, 2016). Bacteremia A incidência de anaeróbios na bacteremia é de 5 a 15%. Os agentes mais frequentemente isolados são o grupo *B. fragilis* (< 75%), *Clostridium* (10-20%), *Peptostreptococcus* spp. (10-15%), *Fusobacterium* spp. (10-15%) e *P. acnes* (dois a cinco por cento) (Fredricks et al., 2005). O grupo *B. fragilis* e os clostrídios estão associados a uma fonte gastrointestinal, *Fusobacterium* spp. com o trato genital feminino, *P. acnes* com corpos estranhos e *Peptostreptococcus* com todas as fontes, mas especialmente orofaringe, trato pulmonar e genital feminino (Fredricks et al., 2005). Embora a bacteremia anaeróbica seja responsável por uma pequena percentagem das bacteremias clinicamente significativas, o grupo *B. fragilis* contribui significativamente para a morbidade e mortalidade (Redondo et al., 1995). A taxa de mortalidade é de 15 a 30%, que melhora com a instituição precoce de terapêutica antimicrobiana apropriada e resolução da infecção primária (Fredricks et al., 2005).

43 Estratégias de Otimização do Tratamento das Infecções por Anaeróbios A recuperação depende de um tratamento rápido e adequado (Brook, 2016). O tratamento da infecção anaeróbia depende do local da mesma, das condições do hospedeiro e da presença ou ausência de abscessos. O tratamento inclui a neutralização de toxinas (por exemplo, nas infecções por clostridiais (tétano e botulismo) podem ser utilizadas antitoxinas específicas), evitar a proliferação bacteriana local e alterar o ambiente de modo a dificultar a disseminação da infecção que pode ser conseguido pelo desbridamento do tecido necrótico, drenagem de pus, melhoria da circulação e aumento a oxigenação do tecido (recorrendo oxigénio hiperbárico em algumas circunstâncias). O principal papel dos antibióticos é limitar a disseminação local e sistêmica da infecção (Brook, 2016). Terapêutica Cirúrgica Em muitos casos, a cirurgia pode ser a única forma de tratamento necessária; em outros, pode ser um complemento a tratamento médico (Brook, 2007). O efeito mais importante da intervenção cirúrgica é o aumento do fluxo sanguíneo para os tecidos infetados e desvitalizados. A melhoria da circulação com consequente aumento da oxigenação dos tecidos, cria um ambiente hostil ao crescimento de bactérias anaeróbias. A remoção de toxinas e enzimas bacterianas e o influxo de leucócitos também são facilitados (Dow, 1988). Os procedimentos cirúrgicos incluem a drenagem de abscessos, desbridamento da ferida, descompressão de infecções em espaços fechados e alívio de obstruções. A drenagem de abscessos pleuropulmonares, exceto empiema, geralmente é contraindicada porque os abscessos podem-se espalhar para o pulmão saudável durante o procedimento. A drenagem percutânea ou por cateter do abscesso intra- abdominal com recurso a ecografia ou tomografia computadorizada, em

substituição da cirurgia, tem sido cada vez mais utilizada (Dow, 1988). A drenagem de abscessos intracranianos é, regra geral, obrigatória. A urgência com que é feita depende se a pressão intracraniana aumentou ou não. No entanto, nos estágios

44 iniciais da doença, onde apenas existe cerebrite e ainda não formada uma cápsula ao redor do abscesso, a terapêutica antimicrobiana pode ser curativa (Dow, 1988). Os antibióticos são necessários na maioria dos doentes, especialmente quando as manifestações sistêmicas de infecção estão presentes ou quando a supuração se estendeu aos tecidos circundantes (Dow, 1988). Oxigênio Hiperbárico A utilização de oxigênio hiperbárico (OH) deve ser reservada para terapêutica coadjuvante de modo a prevenir ou reduzir a gangrena num estágio inicial. Os seus benefícios são mais claros, no entanto ainda controversos por não haver nenhum estudo que evidencie um efeito benéfico, na mionecrose clostridial do que noutras infeções necrotizantes porque o OH é tóxico para o *Clostridium perfringens*, mas apenas bacteriostático para outras bactérias (Brook, 2007). O uso de OH deve ser considerado quando o tecido envolvido não pode ser completamente excisado cirurgicamente. A aplicação tópica de compostos libertadores de oxigênio pode ser útil como um complemento para outros procedimentos (Brook, 2007). O uso de OH em conjunto com outras medidas terapêuticas não está contraindicado, exceto quando atrasa a execução de outros procedimentos essenciais. A limitação mais importante do uso desta técnica é a falta de disponibilidade de câmaras hiperbáricas na maioria dos hospitais, bem como o conseqüente transporte do doente para uma instalação com uma unidade hiperbárica. O transporte não deve ser realizado antes do desbridamento cirúrgico extenso. Os regimes de tratamento com OH utilizam pressões entre 2,0 e 2,8 atmosferas por 60 a 90 minutos. A frequência e o número total de tratamentos variam de acordo com a patologia de base e a resposta do doente (Brook, 2007). A toxicidade potencial da OH é um fator a ter em conta. Não se podem utilizar pressões superiores a 2,8 atmosferas pelo risco de toxicidade aguda ao oxigênio em alta pressão. Este tipo de toxicidade é caracterizado pelo início súbito de crises epiléticas. A duração e frequência dos tratamentos são restringidos pela necessidade de evitar a toxicidade crónica de oxigênio que pode ocorrer a pressões normais se houver um período longo

45 de exposição a oxigênio a 100%. O quadro clínico caracteriza-se por um início gradual, com sintomas premonitórios de tosse à inspiração, ardor traqueal e dor subesternal. Se a administração de oxigênio não for interrompida, podem ocorrer atelectasia pulmonar, edema e hemorragia, levando à morte por asfixia. Estas complicações são raras porque as formas aguda e crónica de toxicidade são bem conhecidas e os esquemas de tratamento são projetados para evitá-las (Brook, 2007). Terapêutica Antibiótica Considerações Gerais da Escolha Antibiótica Como a infecção anaeróbia costuma ser polimicrobiana com organismos aeróbios e anaeróbios, devem ser administrados antibióticos eficazes contra ambos os componentes da mesma. Caso contrário, a infecção pode persistir e podem ocorrer complicações mais sérias (Brook, 2011b; Gajdács et al., 2017). Na escolha do antibiótico a utilizar, vários fatores devem ser tidos em conta. Este deve

45%

MATCHING BLOCK 30/39

W [https://www.iapo.org.br/manuals/x_manual_iapo_ ...](https://www.iapo.org.br/manuals/x_manual_iapo_...)

ser eficaz contra todos os organismos alvo, induzir pouca ou nenhuma resistência, atingir níveis suficientes no local infetado, ter toxicidade mínima e ter estabilidade

e longevidade máximas (Brook, 2011b). É comum a terapêutica médica não conseguir curar a infecção quer pelo desenvolvimento de resistência bacteriana, obtenção de níveis insuficientes no tecido, interação medicamentosa ou desenvolvimento de abscessos. O ambiente de um abscesso é prejudicial para muitos antibióticos, a cápsula fibrótica interfere na penetração e o baixo pH e a presença de proteínas de ligação ou enzimas de inativação podem prejudicar o efeito de muitos agentes (Brook, 2011b). A seleção de antibióticos é simplificada quando há a identificação de um microrganismo em cultura. No entanto, como esta não é feita rotineiramente, a maioria dos doentes são tratados empiricamente. Felizmente, os tipos de anaeróbios envolvidos em muitas infeções por anaeróbios e seus padrões de suscetibilidade tendem a ser previsíveis. No entanto, algumas bactérias anaeróbias tornaram-se resistentes aos agentes antimicrobianos e muitas podem desenvolver resistência durante o tratamento (Brook, 2011b; Gajdács et al., 2017).

46 Embora há três décadas o padrão de suscetibilidade aos antibióticos das bactérias anaeróbias fosse simples, hoje em dia não podemos prever com tanta facilidade a eficiência da terapia empírica escolhida. A resistência entre alguns anaeróbios aumentou significativamente. Várias publicações relatam o surgimento de bactérias Gram negativo anaeróbicas multirresistentes (especialmente dentro do grupo de isolados de *B. fragilis*), abrigando múltiplos genes de resistência ou com uma combinação de mecanismos de resistência intrínsecos e adquiridos (Brook, 2011b; Gajdács et al., 2017). As bactérias anaeróbias são inerentemente resistentes a alguns antibióticos. Por exemplo, todas as bactérias anaeróbias são resistentes aos aminoglicosídeos, uma vez que o antibiótico não consegue atingir sua molécula alvo (subunidade 30S do ribossoma). A captação de um aminoglicosídeo por uma célula bacteriana é um processo de duas

etapas, exigindo a presença de cadeias de transporte de elétrons dependentes de oxigênio ou nitrogênio, mecanismo que falta em todos os anaeróbios. Os anaeróbios exibem resistência inata semelhante à fosfomicina, trimetoprim, aztreonam e todas as quinolonas de primeira e segunda geração, assim, utilizar esses medicamentos na terapêutica não é aconselhável (Brook, 2011b; Gajdács et al., 2017). A resistência aos antibióticos β -lactâmicos ocorre por três mecanismos: enzimas de inativação (principalmente β -lactamases); proteínas de ligação à penicilina de baixa afinidade; e diminuição da permeabilidade através do canal de porina da parede celular bacteriana. A produção de β -lactamase é o mecanismo mais comum usado pelos isolados do grupo *Bacteroides fragilis* (99% dos isolados) e *Prevotella* spp. (< 50%) e está a aumentar entre *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp. e *Clostridium* spp. (Brook, 2011b). Penicilinas A penicilina G é o antibiótico de escolha quando as estripes infetantes são suscetíveis in vitro. A maioria dos *Clostridium* spp. e *Peptostreptococcus* spp. são suscetíveis à penicilina. No entanto, existem resistências em infecções pelo grupo *B. fragilis* e embora algumas destas consigam ser ultrapassadas com o aumento da dose, este antibiótico não é utilizado como primeira linha neste microrganismos (Brook, 2011b; Gilbert et al., 2019).

47 Outras estripes que podem apresentar resistência às penicilinas são bacilos Gram negativo anaeróbios, como o *Prevotella pigmentada*, *Porphyromonas* spp., *Prevotella oralis*, *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*, estripes de *Clostridium*, *Fusobacterium* spp. e estreptococos microaerofílicos. Doses muito altas de penicilina G podem ser suficientes para erradicar a infecções em estripes com estas resistências (Brook, 2011b; Gajdács et al., 2017; Gilbert et al., 2019). A ampicilina e a amoxicilina são geralmente equiparáveis à penicilina em termos de espectro de atividade, já as penicilinas semissintéticas são menos ativas. Meticilina, nafcilina e as isoxazolilpenicilinas (oxacilina, cloxacilina e dicloxacilina) são ineficazes contra o grupo de *B. fragilis* e têm atividade imprevisível, sendo frequentemente inferiores à penicilina G contra anaeróbios (Brook, 2011b; Gilbert et al., 2019). Clavulanato, sulbactam e tazobactam são inibidores irreversíveis da β -lactamase, enzima produzidas por algumas Enterobacterales, estafilococos, *Fusobacterium* spp. e bacilos Gram negativo anaeróbios. Quando utilizadas em conjunto com um antibiótico betalactâmico são eficazes em infecções por anaeróbios por bactérias produtoras de β -lactamase (Brook, 2011b; Gilbert et al., 2019). Carboxipenicilinas e Ureidopenicilinas As penicilinas semissintéticas, as carboxipenicilinas (carbenicilina e ticarcilina) e as ureidopenicilinas (piperacilina, azlocilina e mezlocilina) são eficazes contra Enterobacterales e têm boa atividade contra a maioria dos anaeróbios em altas concentrações. No entanto, não são completamente resistentes às β -lactamases produzidas por bacilos Gram negativo anaeróbios, e até 30% dos isolados do grupo de *B. fragilis* são resistentes a estes agentes (Brook, 2011b). A carbenicilina e a ticarcilina são eficazes no tratamento de infecções por *B. fragilis*. Possuem um amplo espectro de atividade contra bacilos Gram negativo anaeróbios, tornando possível, em alguns casos, a terapêutica com um único agente mesmo em infecções mistas. A carbenicilina é sinérgica com os aminoglicosídeos contra *Pseudomonas aeruginosa* (Brook, 2011b). A ticarcilina tem espectro de atividade semelhante à carbenicilina, sendo eficaz em metade da dose diária. Assim, devido à alta concentração de sódio em ambos os

48 agentes, a capacidade de administrar ticarcilina numa dose mais baixa é uma vantagem. Outro efeito adverso destes antibióticos é a indução de uma disfunção trombótica observada mais frequentemente com a carbenicilina (Brook, 2011b). Cefalosporinas A atividade das cefalosporinas contra os bacilos Gram negativo anaeróbios produtores de β -lactamase varia. O espectro antimicrobiano das de primeira geração contra agentes anaeróbios é semelhante ao da penicilina G. A maioria das estripes do grupo *B. fragilis* e muitos *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp. e *Fusobacterium* spp. são resistentes a estes agentes pela produção de cefalosporinases (Brook, 2011b). A cefoxitina, uma cefalosporina de segunda geração, é resistente às cefalosporinases e, portanto, a cefalosporina mais eficaz contra os isolados do grupo de *B. fragilis*. No entanto, é relativamente inativa contra a maioria das espécies de *Clostridium*, incluindo *Clostridium difficile*; *Clostridium perfringens* é uma exceção. Deste modo, tem sido frequentemente usada para profilaxia nas intervenções cirúrgicas que envolvem membranas mucosas devido à sua atividade também contra cocos facultativos Gram positivo e bacilos Gram negativo entéricos (Brook, 2011b; Gilbert et al., 2019). Carbapenems Apesar do aumento das taxas de resistência das bactérias aeróbias contra carbapenems, estes agentes mantém a sua eficácia contra bactérias anaeróbias. O imipenem é eficaz contra uma ampla variedade de organismos aeróbios e anaeróbios Gram positivo e Gram negativo, incluindo espécies normalmente multirresistentes, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp., *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp. e enterococos. Possui também excelente atividade contra bacteroides produtores de β -lactamase e a CIM mais baixo para isolados do grupo *B. fragilis*. A farmacocinética do imipenem caracteriza-se por má absorção gastrointestinal e excreção renal. No rim, o imipenem é metabolizado pela quebra da ligação da β -lactamase, resultando numa baixa concentração urinária do metabolito ativo, dificultando a sua ação contra patógenos urinários. Assim, o imipenem deve ser combinado com um inibidor da dipeptidase renal, a ciliastatina. Isto aumenta a excreção urinária da forma ativa do antibiótico e também a sua meia-vida no sangue. Este agente é eficaz como terapêutica única para infecções aeróbicas-anaeróbicas mistas (Brook, 2011b; Gilbert et al., 2019).

49 O meropenem possui um espectro muito amplo de atividade contra bactérias aeróbias e anaeróbias, semelhante ao do imipenem. Este último tem mais atividade do que o meropenem contra estafilococos e enterococos, mas o meropenem oferece melhor cobertura de bactérias Gram negativo aeróbias e facultativas, como *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp., *Aeromonas* spp., *Alcaligenes* spp., *Moraxella* spp., *Kingella* spp. e *Pasteurella* spp. (Brook, 2011b; Gilbert et al., 2019). O ertapenem possui um amplo espectro antibacteriano para *Streptococcus pneumoniae* sensível à penicilina, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. e bacilos Gram negativo anaeróbios. É utilizado em infecções complicadas intra-abdominais e da pele, incluindo no pé diabético sem osteomielite, endometriíte pós-parto e aborto séptico (Brook, 2011b; Gilbert et al., 2019). O doripenem tem um espectro de ação mais semelhante ao do meropenem e do imipenem do que ao do ertapenem. Assim, tem atividade in vitro contra estreptococos, estafilococos sensíveis à meticilina, Enterobacterales, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. e o grupo *B. fragilis*. Um estudo comparou o doripenem com o meropenem no tratamento de adultos com infecção intra-abdominal complicada e mostrou que são igualmente eficazes (Brook, 2011b; Gilbert et al., 2019). Cloranfenicol O cloranfenicol, um agente bacteriostático utilizado há mais de 55 anos, é um dos antibióticos com maior atividade contra bactérias anaeróbias. As resistências são raras, tendo sido relatadas algumas em *Bacteroides* spp.. O cloranfenicol é considerado o agente de escolha para o tratamento de infecções por anaeróbios graves quando a natureza e a suscetibilidade dos organismos são desconhecidas e em infecções do sistema nervoso central (Brook, 2011b; Gajdács et al., 2017). No entanto, existem diversos efeitos adversos a ter em conta. O mais grave, mas também mais raro é a anemia aplástica. Esta complicação não está relacionada com a leucopenia reversível e dependente da dose. Outros efeitos adversos incluem a "Síndrome do bebê cinzento", dose independente e potencialmente fatal, anemia

50 hemolítica em doentes com deficiência de G6PD e neurite óptica se utilizado por longos períodos de tempo. Deste modo, é um fármaco pouco frequentemente utilizado sendo recomendada a medição do nível sérico em crianças e, ocasionalmente, em adultos (Brook, 2011b; Gajdács et al., 2017). Este antibiótico é lipossolúvel, permitindo atingir altas concentrações no sistema nervoso central, mesmo na ausência de inflamação. Em abscessos, estudos em animais mostram uma concentração de 15-20% da sérica, resultados comparáveis com outros antibióticos, exceto clindamicina que apresenta uma melhor penetração nestas estruturas (Brook, 2011b). Macrólidos Os macrólidos, que possuem baixa toxicidade, e moderada a boa atividade contra anaeróbios in vitro (exceto *B. fragilis* e fusobactérias). São ativos contra *Prevotella* spp. e *Porphyromonas* pigmentadas e estreptococos microaerofílicos, bacilos anaeróbios Gram positivo não formadores de esporos e certos clostrídios. Eles são menos eficazes contra *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. e bacilos Gram negativo anaeróbios. Mostram ainda atividade relativamente boa contra *C. perfringens* (Brook, 2011b). A claritromicina é o macrolídeo mais ativo contra anaeróbios Gram positivo da cavidade oral, sendo a azitromicina ligeiramente menos ativa que a eritromicina contra estes agentes. A azitromicina é, em geral, o macrolídeo mais ativo contra bacilos Gram negativo anaeróbios, incluindo aqueles resistentes à eritromicina. A claritromicina mostrou atividade semelhante à eritromicina para estes agentes (Brook, 2011b). A eritromicina é eficaz no tratamento de infecções não graves dos tecidos moles por anaeróbios a infecções pleuropulmonares quando combinada com desbridamento adequado ou drenagem do tecido infetado (Brook, 2011b). Lincomicina e Clindamicina A lincomicina é ativa contra uma ampla gama de bactérias anaeróbias, tendo algumas resistências em clostrídios, isolados do grupo *B. fragilis* e *F. varium*. A clindamicina tem maior atividade contra anaeróbios do que a lincomicina (Brook, 2011b).

51 A resistência à clindamicina varia e aumenta com a sua maior utilização, deste modo, pelo seu uso generalizado, este antibiótico já não é recomendado como terapêutica empírica para infecções abdominais, onde era geralmente primeira linha combinado com aminoglicosídeos. Aproximadamente 20% de *B. fragilis*, e cerca de um terço dos outros membros do grupo de *B. fragilis*, são agora resistentes à clindamicina em comparação com menos de 15% há duas décadas. Um estudo recente mostrou resistência à clindamicina em até 10% de *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp. e *Peptostreptococcus* spp.. Entre os outros anaeróbios resistentes estão várias espécies de clostrídios, especialmente *C. difficile* (Brook, 2011b; Gajdács et al., 2017). A clindamicina não atravessa eficazmente a barreira hematoencefálica, não devendo, por isso, ser administrada em infecções do SNC. O efeito adverso de maior preocupação é a colite por *C. difficile*. No entanto, esta também é associada a uma série de outros antibióticos, como ampicilina, cefalosporinas e quinolonas, bem como a ausência de terapêutica (Brook, 2011b). Metronidazol e Tinidazol Estes agentes têm eficácia in vitro semelhante contra bactérias anaeróbias sendo considerados uns dos agentes mais relevantes no tratamento de infecções por anaeróbios. O metronidazol é ativo contra protozoários anaeróbios, incluindo *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* e *Giardia lamblia*. Possui ainda excelente atividade in vitro contra a maioria das bactérias anaeróbias obrigatórias, como isolados do grupo *B. fragilis*, fusobactérias e clostrídios. Estripes do grupo *B. fragilis* que possuem o gene *nim*, estripes de cocos Gram positivo anaeróbios, bacilos não formadores de esporos, *Streptococcus*

microaerofílicos, *Propionibacterium acnes*, *Actinomyces* spp., *Sutterella* spp. e coliformes são resistentes ao metronidazol (Brook, 2011b; Gajdács et al., 2017). Farmacologicamente, o metronidazol atinge as mesmas concentrações sanguíneas quer seja administrado por via oral ou intravenosa e apresenta uma boa penetração em quase todos os tecidos, incluindo o sistema nervoso central, abscessos, bilis, ossos, tecido pélvico, leite materno e placenta (Brook, 2011b). As reações adversas à terapêutica com metronidazol são raras e incluem toxicidade do SNC (ataxia, vertigem, cefaleias, convulsões, neuropatia periférica) e gastrointestinal

52 (náuseas, vômito, sabor metálico, anorexia, diarreia). Outras reações adversas incluem neutropenia reversível e flebite em locais de infusão intravenosa. A tolerância do metronidazol é, em geral, muito boa. Estes agentes são eficazes no tratamento de infecções por anaeróbios, incluindo as do SNC (Brook, 2011b). Tetraciclina A tetraciclina, outrora o fármaco de escolha para infecções anaeróbicas, é de utilidade limitada no momento devido ao desenvolvimento de resistências por praticamente todos os tipos de anaeróbios (<95% *Bacteroides* spp., <50% *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp. e *Clostridium* spp.); a resistência ao *Propionibacterium acnes* foi relacionada com o uso prévio. Apenas cerca de 45% de todas as cepas de *B. fragilis* são agora suscetíveis a este agente. Os novos análogos da tetraciclina, doxiciclina e minociclina, são mais ativos do que o composto original (Brook, 2011b; Gajdács et al., 2017). Devido ao aumento das resistências, estes medicamentos são apenas utilizados quando os testes de suscetibilidade são realizados ou em infecções menos graves (Brook, 2011b; Gajdács et al., 2017). Tigeciclina A tigeciclina tem atividade contra bactérias aeróbicas Gram negativo e Gram positivo, anaeróbios e alguns microrganismos resistentes a diversos antibióticos. Exemplos incluem MRSA, *S. pneumoniae* resistente à penicilina, enterococos resistentes à vancomicina, *Acinetobacter baumannii*, estripes produtoras de β -lactamase de *H. influenzae* e *M. catarrhalis* e estripes produtoras de β -lactamase de espectro largo de *E. coli* e *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus anginosus*, *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *C. perfringens* e *Peptostreptococcus micros*. Não é, no entanto, ativa contra *Pseudomonas* e *Proteus* spp. (Brook, 2011b). A tigeciclina é indicada para a monoterapia empírica de diversas de infecções complicadas intra-abdominais e da pele. Vários estudos mostram que a monoterapia com tigeciclina não é inferior ao imipenem/cilastatina, bem como ceftriaxone e metronidazol para o tratamento de infecção intra-abdominal complicada (Brook, 2011b).

53 Quinolonas Em geral, este grupo de antibióticos não têm uma boa ação contra bactérias anaeróbias. Quinolonas com baixa atividade contra anaeróbios incluem ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, fleroxacina, pefloxacina, enoxacina e lomefloxacina. Os compostos com atividade anti anaeróbia intermediária incluem esparfloxacina e grepfloxacina. Trovafloxacina, garenoxacina, gatifloxacina e moxifloxacina apresentam concentrações inibitórias mínimas baixas contra a maioria dos grupos de anaeróbios. A moxifloxacina foi aprovada pela Food and Drug Administration para o tratamento de infecções intra-abdominais complicadas em adultos (Brook, 2011b; Gajdács et al., 2017). Outros Agentes A bacitracina é ativa contra *Prevotella pigmentada* e *Porphyromonas* spp. mas é inativa contra *B. fragilis* e *Fusobacterium nucleatum*. A vancomicina é eficaz contra todos os anaeróbios Gram positivo, mas é inativa contra bacilos Gram negativo anaeróbios. A linezolida é mais ativa in vitro do que os macrólidos contra *Fusobacterium nucleatum* e outros *Fusobacterium* spp., *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp. e *Peptostreptococcus* spp.. No entanto, há pouca experiência clínica no tratamento de infecções causadas por bactérias anaeróbias com estes agentes (Brook, 2011b). A tabela dois, representa uma sistematização dos principais agentes antibióticos associados ao tipo de infecção, bactérias comumente isoladas e sua suscetibilidade. As terapêuticas ocorrem por ordem de recomendação. A profilaxia é referente a situação, mais comumente cirurgias, onde se espera que o local possa ser contaminado por flora anaeróbia.

54 Tabela 2 - Distribuição dos principais microrganismos anaeróbios associados a diferentes patologias e respetiva terapêutica. Patologia Microrganismos Terapêutica Sistema Nervoso Central Abscesso Cerebral Polimicrobiana *Bacteroides* spp. *C. perfringens* *Fusobacterium* spp. *Peptostreptococcus* spp. *Porphyromonas* spp. *Prevotella* spp. Terapêutica EV/Oral Metronidazol + Penicilina G Cloranfenicol Profilaxia Penicilina Vancomicina Meningite Flora da Pele *C. perfringens* Meningite: shunts ventrículo-peritoneais Flora Entérica Cabeça, Pescoço e Trato Respiratório Superior Infecções: (Peri)Endodontais, Peri-Mandibular, Pós- Extração Abscessos: Peri-Apicais, Dentais Flora oral *Actinomyces* spp. Terapêutica EV Amoxicilina + Ácido clavulânico Clindamicina Metronidazol + Penicilina G Cloranfenicol Terapêutica Oral Clindamicina Amoxicilina + ácido clavulânico Amoxicilina + metronidazol Profilaxia Amoxicilina Eritromicina Gengivite Ulcerativa Necrosante (Angina de Vincent) *Fusobacterium* spp. Espiroquetas anaeróbicas (*Treponema vincentii*) Infecções Cervicais Profundas Polimicrobiana Flora Oral Terapêutica EV Amoxicilina + ácido clavulânico +/- clindamicina Clindamicina Metronidazol + penicilina G Cloranfenicol Terapêutica Oral Clindamicina Amoxicilina + ácido clavulânico Metronidazol + macrolídeo Profilaxia Cefoxitina Clindamicina Angina de Ludwig Polimicrobiana *Fusobacterium nucleatum* *Peptostreptococcus* spp. *Actinomyces* spp. Síndrome De Lemièrre *Fusobacterium necrophorum* Otite Média Aguda *Peptostreptococcus* spp. *P. acnes* Otite Média Serosa *Peptostreptococcus* spp. *P. acnes* Bacilos anaeróbios Gram negativo Otite Média Suprativa Crónica Polimicrobiana Bacilos anaeróbios Gram negativo *Peptostreptococcus* spp.

55 Parotidite Supurativa Aguda *Peptostreptococcus* spp. *Bacteroides* spp. *Prevotella pigmentada* *Porphyromonas* spp. Linfadenite Cervical *Fusobacterium* spp. *Peptostreptococcus* spp. Amigdalite *P. intermedia* *F. nucleatum* Pleuropulmonar Pneumonia de Aspiração. Pneumonia Necrotizante. Abscesso Pulmonar Empiema. Polimicrobiana *Prevotella* spp. *Porphyromonas* spp. *Fusobacterium* spp. *Peptostreptococcus* spp. Terapêutica EV Clindamicina + macrolídeo Amoxicilina + ácido clavulânico Piperacilina-tazobactam Carbapenem Terapêutica Oral Amoxicilina + ácido clavulânico Metronidazol + amoxicilina Clindamicina + quinolona Intra-abdominal Abscessos intra- abdominais. Colecistites Crônicas. Apendicites Perfuradas e Gangrenadas. Perfurações. Infeções e Abscessos da Ferida Cirúrgica Abdominal Pós- Operatória. Polimicrobianas Grupo B. *fragilis* *Peptostreptococcus* spp. *Clostridium* spp. *Fusobacterium* spp. *Eubacterium* spp. Terapêutica EV Piperacilina-tazobactam Tigeciclina Carbapenem Metronidazol + aminoglicosídeo Cefoxitina* + aminoglicosídeo Terapêutica Oral Metronidazol + quinolona Amoxicilina + ácido clavulânico + quinolona Clindamicina + quinolona Profilaxia Cefoxitina Clindamicina + aminoglicosídeo Em Infeções Associadas a Cancro, Obstrução, Cirurgia ou Manipulação do Trato Biliar B. *fragilis* C. *perfringens*

56 Trato Genital Feminino Infeções de Tecidos Moles e Perineais. Vaginose Bacteriana. Abscessos glandulares, Tubo-ováricos e Anexiais. Endometrite. Piometra. Salpingite. Doença Inflamatória Pélvica. Corioamnionite. Tromboflebite Pélvica Séptica. Aborto Séptico. Infeções Pós- Cirúrgicas. Polimicrobianas *Prevotella* spp. (*P. bivia*, *P. disiens*) *Peptostreptococcus* spp. *Porphyromonas* spp. *Clostridium* spp. Terapêutica EV Clindamicina + aminoglicosídeo Metronidazol + doxiciclina Cefoxitina* + doxiciclina Terapêutica Oral Clindamicina + doxiciclina Amoxicilina + ácido clavulânico + doxiciclina Metronidazol + doxiciclina Profilaxia Cefoxitina Doxiciclina Infeções da Pele e Tecidos Moles Feridas e Infeções do Tecido Subcutâneo e Abscessos Retais Flora Entérica: Grupo B. *fragilis* *Clostridium* spp. Enterobacterales Terapêutica EV Clindamicina Metronidazol + amoxicilina + ácido clavulânico Tigeciclina Cefoxitina* Terapêutica Oral Clindamicina Amoxicilina + ácido clavulânico Metronidazol + cotrimoxazol Profilaxia Cefoxitina Vancomicina Infeções intra e peri- orofaríngeas Flora Oral: *Prevotella* spp. *Porphyromonas* spp. *Fusobacterium* spp. *Peptostreptococcus* spp. Mordedura Humana *Eikenella* spp. Mordedura de Animal *Pasteurella multocida* Infeções dos Tecidos Profundos *Clostridium* spp. Osteomielite Osteomielite dos Ossos Cranianos e Faciais Flora Oral: *Prevotella* spp. *Porphyromonas* spp. Terapêutica EV Clindamicina Metronidazol + amoxicilina + ácido clavulânico Piperacilina-tazobactam Carbapenem Terapêutica Oral Clindamicina Metronidazol + amoxicilina + ácido clavulânico Profilaxia Cefoxitina Vancomicina Osteomielite Pélvica Flora Entérica Artrite Séptica Infeções Articulares Protésicas: *Peptostreptococcus* spp. *P. acnes* Disseminação Hematogénia: B. *fragilis* *Fusobacterium* spp. Trauma: *Clostridium* spp.

57 Bacteriemia Grupo B. *fragilis* (< 75%) *Clostridium* spp. (10-20%) *Peptostreptococcus* spp. (10-15%) *Fusobacterium* spp. (10-15%) *P. acnes* (2-5%) BACTÉRIAS PRODUTORAS DE β -LACTAMASE Terapêutica EV Piperacilina + tazobactam Carbapenem Metronidazol Cefoxitina* Terapêutica Oral Clindamicina Metronidazol Amoxicilina + Ácido clavulânico BACTÉRIAS NÃO PRODUTORAS DE β -LACTAMASE Terapêutica EV Penicilina G Clindamicina Metronidazol Cefoxitina* Terapêutica Oral Amoxicilina Metronidazol Clindamicina EV – endovenosa; * Terapêutica desaconselhada em Portugal, antibiótico reservado para profilaxia cirúrgica; Adaptado de Brook, 2011b.

58

59 Referências Bibliográficas Altemeier, W. A. (1938a). The bacterial flora of acute perforated appendicitis with peritonitis. *Annals of Surgery*, 107(4), 517–528. <https://doi.org/10.1097/00000658-193804000-00006> Altemeier, W. A. (1938b). The cause of the putrid odor of perforated appendicitis with peritonitis. *Annals of Surgery*, 107(4), 634–635. <https://doi.org/10.1097/00000658-193804000-00019> Alves, J., Peres, S., Gonçalves, E., & Mansinho, K. (2017).

100%

MATCHING BLOCK 29/39

W

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

Bactérias Anaeróbias com Relevância Clínica: Classificação Taxonómica e Morfológica, Presença na Microbiota Humana e Diagnóstico Microbiológico.

Acta Médica Portuguesa, 30(5), 409. <https://doi.org/10.20344/amp.8098> Awad, M. M., Bryant, A. E., Stevens, D. L., & Rood, J. I. (1995). Virulence studies on chromosomal α -toxin and Θ -toxin mutants constructed by allelic exchange provide genetic evidence for the essential role of α -toxin in *Clostridium perfringens*-mediated gas gangrene. *Molecular Microbiology*, 15(2), 191–202. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1995.tb02234.x> Bartlett, J. G., & Dick, J. (2000). The controversy regarding routine anaerobic blood cultures. *American Journal of Medicine*, 108(6), 505–506. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00321-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00321-1) Bartlett, J. G., & Polk, B. F. (1984). Bacterial flora of the vagina: quantitative study. *Reviews of Infectious Diseases*, 6 Suppl 1(April). https://doi.org/10.1093/clinids/6.supplement_1.s67 Bartlett, J G, & Finegold, S. M. (1972). Anaerobic pleuropulmonary infections. *Medicine*, 51(6), 413–450.

<https://doi.org/10.1097/00005792-197211000-00001> Bartlett, John G. (2012). Anaerobic bacterial infection of the lung. *Anaerobe*, 18(2), 235–239. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.12.004> Bartlett, John G., Onderdonk, A. B., Louie, T., Kasper, D. L., & Gorbach, S. L. (1978). A Review: Lessons from an Animal Model of Intra-abdominal Sepsis. *Archives of Surgery*, 113(7), 853–857. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1978.01370190075013> Brook, I. (2007). Treatment of anaerobic infection. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 5(6), 991–1006. <https://doi.org/10.1586/14787210.5.6.991> Brook, I. (2011a). Anaerobic Infections in Children. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 697, pp. 117–152). https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7185-2_10 Brook, I. (2011b). Antimicrobial treatment of anaerobic infections. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 12(11), 1691–1707. <https://doi.org/10.1517/14656566.2011.576672>

100%

MATCHING BLOCK 32/39

W

<https://core.ac.uk/download/pdf/132337477.pdf>

Brook, I. (2016). Spectrum and treatment of anaerobic infections. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 22(1), 1–13.

<https://doi.org/10.1016/j.jjiac.2015.10.010> Charles, D., & Larsen, B. (1986). Streptococcal Puerperal Sepsis and Obstetric Infections: A Historical Perspective. *Reviews of Infectious Diseases*, 8(3), 411–422. <http://www.jstor.org/stable/4453850> Chung, D. R., Kasper, D. L., Panzo, R. J., Chitnis, T., Grusby, M. J., Sayegh, M. H., Tzianabos, A. O., & Chitinis, T. (2003). CD4+ T cells mediate abscess formation in intra-abdominal sepsis by an IL-17-dependent mechanism. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md. : 1950), 170(4), 1958–1963. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.4.1958> Dow, S. W. (1988). Management of anaerobic infections. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 18(6), 1167–1182. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(88\)50129-8](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(88)50129-8) Duerden, B. I. (1994). Virulence factors in anaerobes. *Clinical Infectious Diseases*, 18, S253–S259. https://doi.org/10.1093/clinids/18.Supplement_4.S253 Dufty, J., Gkrantias, N., & Donos, N. (2017). Necrotising Ulcerative Gingivitis: A Literature Review. In *Oral Health and Preventive Dentistry* (Vol. 15, Issue 4, pp. 321–327).

61

100%

MATCHING BLOCK 33/39

W

<https://doi.org/10.1525/abt.2015.77.9.3>

Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M.,

Gill, S. R., Nelson, K. E., & Relman, D. A. (2005). Microbiology: Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, 308(5728), 1635–1638. <https://doi.org/10.1126/science.1110591> Ellemor, D. M., Baird, R. N., Awad, M. M., Boyd, R. L., Rood, J. I., & Emmins, J. J. (1999). Use of Genetically Manipulated Strains of *Clostridium perfringens* Reveals that Both Alpha-Toxin and Theta-Toxin Are Required for Vascular Leukostasis To Occur in Experimental Gas Gangrene. *Infection and Immunity*, 67(9), 4902–4907. <https://doi.org/10.1128/IAI.67.9.4902-4907.1999> Finegold, S. (2012). *Anaerobic Infections in Humans*. Elsevier Science. <https://books.google.pt/books?id=bqjcWN19WvsC> Finegold, S. M. (1992). Clinical relevance of antimicrobial susceptibility testing.

100%

MATCHING BLOCK 31/39

SA

TFM - 16290.docx (D109492644)

European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 11(11), 1021–1024. <https://doi.org/10.1007/BF01967793>

Finogold, S.M. (1993). Host factors predisposing to anaerobic infections. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 6(2–3), 159–164. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.1993.tb00319.x> Finegold, Sydney M. (1993). A Century of Anaerobes: A Look Backward and a Call to Arms. *Clinical Infectious Diseases*, 16, S453–S457. <http://www.jstor.org/stable/4457162> Fredricks, D. N., Fiedler, T. L., & Mrazek, J. M. (2005). Molecular Identification of Bacteria Associated with Bacterial Vaginosis. *New England Journal of Medicine*, 353(18), 1899–1911. <https://doi.org/10.1056/nejmoa043802> Gajdács, M., Spengler, G., & Urbán, E. (2017). Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria: Rubik's Cube of Clinical Microbiology? *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 6(4), 1–29. <https://doi.org/10.3390/antibiotics6040025> Gibson, F. C., Onderdonk, A. B., Kasper, D. L., & Tzianabos, A. O. (1998). Cellular mechanism of intraabdominal abscess formation by *Bacteroides fragilis*. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md. : 1950), 160(10), 5000–5006. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9590249> Gilbert, D. N., Eliopoulos, G. M., Chambers, H. F., Saag, M. S., & Pavia, A. (2019). *The Sanford guide to antimicrobial therapy 2019*. Antimicrobial Therapy, Inc. Gorbach, S. L., Mayhew, J. W., Bartlett, J. G., Thadepalli, H., & Onderdonk, A. B. (1976). Rapid

diagnosis of anaerobic infections by direct gas-liquid chromatography of clinical specimens. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 31(8), 593–595. <https://doi.org/10.1097/00006254-197608000-00003> Hentges, D. J. (1993). The anaerobic microflora of the human body. *Clinical Infectious Diseases*, 16(Suppl 4), S175–S180. https://doi.org/10.1093/clinids/16.Supplement_4.S175 Homburger, S. A., Drits-Esser, D., Malone, M., & Stark, L.

92%

MATCHING BLOCK 34/39

W

<https://doi.org/10.1525/abt.2015.77.9.3>

A. (2015). Microbes As Friends, Not Foes: Shifting the Focus from Pathogenesis to Symbiosis. *The American Biology Teacher*, 77(9), 659–668. <https://doi.org/10.1525/abt.2015.77.9.3>

Huang, B. Y. (2016). Ludwig's angina. *Critical Findings in Neuroradiology*, 9(8), 313–317. https://doi.org/10.1007/978-3-319-27987-9_35 Imlay, J. A. (2008). How obligatory is anaerobiosis? *Molecular Microbiology*, 68(4), 801–804. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2008.06213.x> Iwata, K., & Takahashi, M. (2008). Is anaerobic blood culture necessary? if so, who needs it? *American Journal of the Medical Sciences*, 336(1), 58–63. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31815dca24> Janoir, C. (2016). Virulence factors of *Clostridium difficile* and their role during infection. *Anaerobe*, 37, 13–24. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2015.10.009> Justesen, U. S., Skov, M. N., Knudsen, E., Holt, H. M., Søgaard, P., & Justesen, T. (2010). 16S rRNA gene sequencing in routine identification of anaerobic bacteria isolated from blood cultures. *Journal of Clinical Microbiology*, 48(3), 946–948. <https://doi.org/10.1128/JCM.02075-09>

63 Kasper, D. L., Onderdonk, A. B., Polk, B. F., & Bartlett, J. G. (1979). Surface antigens as virulence factors in infection with *Bacteroides fragilis*. *Reviews of Infectious Diseases*, 1(2), 278–290. <https://doi.org/10.1093/clinids/1.2.278> Kuppalli, K., Livorsi, D., Talati, N. J., & Osborn, M. (2012). Lemierre's syndrome due to *Fusobacterium necrophorum*. *The Lancet Infectious Diseases*, 12(10), 808–815. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70089-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70089-0) Lassmann, B., Gustafson, D. R., Wood, C. M., & Rosenblatt, J. E. (2007). Reemergence of anaerobic bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*, 44(7), 895–900. <https://doi.org/10.1086/512197> Lazarovitch, T., Freimann, S., Shapira, G., & Blank, H. (2010). Decrease in anaerobe-related bacteraemias and increase in *Bacteroides* species isolation rate from 1998 to 2007: A retrospective study. *Anaerobe*, 16(3), 201–205. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2009.09.003> Lindberg, A. A., Weintraub, A., Zähringer, U., & Rietschel, E. T. (1990). Structure- Activity Relationships in Lipopolysaccharides of *Bacteroides fragilis*. *Clinical Infectious Diseases*, 12(Supplement_2), S133–S141. https://doi.org/10.1093/clinids/12.Supplement_2.S133 Murphy, E. C., & Frick, I.-M. (2013). Gram-positive anaerobic cocci – commensals and opportunistic pathogens. *FEMS Microbiology Reviews*, 37(4), 520–553. <https://doi.org/10.1111/1574-6976.12005> Nagy, E., Boyanova, L., & Justesen, U. S. (2018). How to isolate, identify and determine antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria in routine laboratories. *Clinical Microbiology and Infection*, 24(11), 1139–1148. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.02.008> Nichols, R. L., & Smith, J. W. (1994). Anaerobes from a surgical perspective. *Clinical Infectious Diseases*, 18, S280–S286. https://doi.org/10.1093/clinids/18.Supplement_4.S280 Onoue, S., Niwa, M., Isshiki, Y., & Kawahara, K. (1996). Extraction and characterization of the smooth-type lipopolysaccharide from *Fusobacterium nucleatum* JCM 8532 and its biological activities. *Microbiology and Immunology*, 40(5), 323–331. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1996.tb01075.x> Redondo, M. C., Arbo, M. D., Grindlinger, J., & Snyderman, D. R. (1995).

100%

MATCHING BLOCK 36/39

W

[https://docplayer.com.br/41960893-Joao-fernand ...](https://docplayer.com.br/41960893-Joao-fernand...)

Attributable mortality of bacteremia associated with the *Bacteroides fragilis* group.

100%

MATCHING BLOCK 37/39

SA

TFM_AnaBernardo.pdf (D72056975)

Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 20(6), 1492–1496.

<https://doi.org/10.1093/clinids/20.6.1492> Rodríguez, J. M., Murphy, K., Stanton, C., Ross, R. P., Kober, O. I., Juge, N., Avershina, E., Rudi, K., Narbad, A., Jenmalm, M. C., Marchesi, J. R., & Collado, M. C. (2015). The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial Ecology in Health & Disease*, 26(0), 1–17. <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26050> Rotstein, O. D., Nasmith, P. E., & Grinstein, S. (1987). The *Bacteroides* by-product succinic acid inhibits neutrophil respiratory burst by reducing intracellular pH. *Infection and Immunity*, 55(4), 864–870.

<https://doi.org/10.1128/iai.55.4.864-870.1987> Sakurai, J., Nagahama, M., & Oda, M. (2004). Clostridium perfringens alpha-toxin: Characterization and mode of action. *Journal of Biochemistry*, 136(5), 569–574. <https://doi.org/10.1093/jb/mvh161>

100%

MATCHING BLOCK 35/39

W

<https://doi.org/10.1525/abt.2015.77.9.3>

Savage, D. C. (1977). Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annual Review of Microbiology*, 31(70), 107–133.

<https://doi.org/10.1146/annurev.mi.31.100177.000543> Schuetz, A. N. (2014). Antimicrobial resistance and susceptibility testing of anaerobic bacteria. *Infectious Diseases Society of America*, 59(5), 698–705. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu395>
Sears, C. L. (2001). The toxins of *Bacteroides fragilis*. *Toxicon*, 39(11), 1737–1746. [https://doi.org/10.1016/S0041-0101\(01\)00160-X](https://doi.org/10.1016/S0041-0101(01)00160-X)
Shapiro, M. E., Kasper, D. L., Zaleznik, D. F., Spriggs, S., Onderdonk, A. B., & Finberg, R. W. (1986).

100%

MATCHING BLOCK 38/39

W

<http://www.jimmunol.org/content/137/1/341.abstract>

Cellular control of abscess formation: role of T cells in the regulation of abscesses formed in response to *Bacteroides fragilis*. *The Journal of Immunology*, 65 137(1), 341

LP – 346. <http://www.jimmunol.org/content/137/1/341.abstract> Tzianabos, A. O., Chandraker, A., Kalka-Moll, W., Stingele, F., Dong, V. M., Finberg, R. W., Peach, R., & Sayegh, M. H. (2000). Bacterial pathogens induce abscess formation by CD4(+) T-cell activation via the CD28-B7-2 costimulatory pathway. *Infection and Immunity*, 68(12), 6650–6655. <https://doi.org/10.1128/iai.68.12.6650-6655.2000>
Tzianabos, A. O., Kasper, D. L., Cisneros, R. L., Smith, R. S., & Onderdonk, A. B. (1995).

100%

MATCHING BLOCK 39/39

W

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9590249>

Polysaccharide-mediated protection against abscess formation in experimental intra-abdominal sepsis.

Journal of Clinical Investigation, 96(6), 2727–2731. <https://doi.org/10.1172/JCI118340> Tzianabos, A. O., Kasper, D. L., & Onderdonk, A. B. (1995). Structure and function of *bacteroides fragilis* capsular Polysaccharides: Relationship to induction and prevention of abscesses. *Clinical Infectious Diseases*, 20, S132–S140. https://doi.org/10.1093/clinids/20.Supplement_2.S132

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.

2/39	SUBMITTED TEXT	20 WORDS	88% MATCHING TEXT	20 WORDS
	este Trabalho de Final de Mestrado tem como principal objetivo a revisão dos conceitos-chave e mais recentes atualizações sobre			Este Trabalho de Final de Mestrado tem como objetivo principal a revisão dos conceitos-chave e mais recentes atualizações sobre
	SA TFM - 16290.docx (D109492644)			

1/39	SUBMITTED TEXT	32 WORDS	93% MATCHING TEXT	32 WORDS
	tratamento. "O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados." VI VII Abstract			Tratamento. O trabalho final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados. 4 Abstract
	SA TFM André Bargas.pdf (D107225023)			

3/39	SUBMITTED TEXT	21 WORDS	100% MATCHING TEXT	21 WORDS
	this master's degree Work has as its main objective the review of key concepts and the most recent updates on			This Master's Degree Work has as its main objective the review of key concepts and the most recent updates on
	SA TFM - 16290.docx (D109492644)			

4/39	SUBMITTED TEXT	36 WORDS	57% MATCHING TEXT	36 WORDS
	VIII IX Índice Agradecimentos			viii ix Índice Agradecimentos
 III Resumo		 i Resumo
 V Abstract		 iii Abstract
 VII Índice		 v Índice
 IX Índice de Figuras		 ix Índice de Ilustrações
 XI Índice de Tabelas		 xi Índice de Figuras
 XI Lista de Abreviaturas		 xi Índice de Tabelas
 XIII		 xi Abreviaturas
			 xiii 1.
SA	Trabalhofinaldecurso_MiguelBarbosa15315.pdf (D53534398)			

5/39	SUBMITTED TEXT	25 WORDS	92% MATCHING TEXT	25 WORDS
	A pele da região perioral e dedos, região perineal e genitais externos aproxima-se da composição da flora da cavidade oral, intestinal e vaginal, respetivamente (A pele da região perioral e dedos, região perineal e genitais externos aproxima-se da composição da flora da cavidade oral, intestinal e vaginal, respetivamente. 27
W	https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/8098_26716_3_PB.pdf			

6/39	SUBMITTED TEXT	24 WORDS	90% MATCHING TEXT	24 WORDS
	Cavidade Oral A flora oral varia, quantitativa e qualitativamente, consoante o local anatómico, a higiene oral e a ocorrência de periodontite crónica (Cavidade oral A flora oral varia, quantitativa e qualitativamente, consoante o local anatómico, a higiene oral e a ocorrência de periodontite crónica.
W	https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/8098_26716_3_PB.pdf			

18/39	SUBMITTED TEXT	24 WORDS	84% MATCHING TEXT	24 WORDS
	O rácio anaeróbios/aeróbios alcança um máximo ao nível dos sulcos gengivais e criptas amigdalinas, onde coexistem bactérias de praticamente todos os géneros anaeróbios (O rácio anaeróbios/aeróbios alcança um máximo a nível dos sulcos gengivais e criptas amigdalinas (1000:1), onde coexistem bactérias de praticamente todos os géneros anaeróbios.
W	https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/8098_26716_3_PB.pdf			

7/39	SUBMITTED TEXT	36 WORDS	72% MATCHING TEXT	36 WORDS
	com rácio anaeróbios/aeróbios menor do que noutros locais. Os Lactobacilli são os principais colonizantes, com especial relevo após a puberdade quando há um aumento da produção de glicogénio pela mucosa vaginal. Na mulher adulta, incluindo		com rácio anaeróbios/aeróbios menor do que noutros locais (10:1). Os Lactobacilli são os principais colonizantes, com predominância alcançada após a puberdade, dado o aumento da produção de glicogénio pela mucosa vaginal. Na mulher adulta, incluindo	
	<p>W https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/8098_26716_3_PB.pdf</p>			

8/39	SUBMITTED TEXT	34 WORDS	82% MATCHING TEXT	34 WORDS
	e acidificam o canal vaginal pela fermentação láctica do glicogénio (Lactobacillus acidophilus), antagonizando o crescimento de agentes patogénicos como Streptococcus agalactiae, 9 Staphylococcus spp., Candida spp., Gardnerella vaginalis, Enterococcus spp. e		e acidificam o canal vaginal por fermentação láctica do glicogénio (Lactobacillus acidophilus), antagonizando o crescimento de agentes patogénicos: Streptococcus agalactiae, Staphylococcus spp., Candida spp., Gardnerella vaginalis, Enterococcus spp. e	
	<p>W https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/8098_26716_3_PB.pdf</p>			

9/39	SUBMITTED TEXT	16 WORDS	76% MATCHING TEXT	16 WORDS
	A microbiota genitourinária anaeróbia inclui ainda Clostridium ramosum, Clostridium bifermentans, Peptostreptococcus anaerobius, Prevotella disiens, Prevotella		A microbiota genitourinária anaeróbia inclui ainda Clostridium ramosum, Clostridium bifermentans, Peptostreptococcus anaerobius, Prevotella disiens, Prevotella	
	<p>W https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/8098_26716_3_PB.pdf</p>			

10/39	SUBMITTED TEXT	12 WORDS	100% MATCHING TEXT	12 WORDS
	se um espetro de aerotolerância desde o aeróbio obrigatório ao anaeróbio		se um espetro de aerotolerância desde o aeróbio obrigatório ao anaeróbio	
	<p>W https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/8098_26716_3_PB.pdf</p>			

11/39	SUBMITTED TEXT	22 WORDS	100% MATCHING TEXT	22 WORDS
	Estes últimos incluem a maioria dos anaeróbios mais virulentos e com relevância clínica, sendo a aerotolerância fator de adaptabilidade e patogenicidade (Estes últimos incluem a maioria dos anaeróbios mais virulentos e com relevância clínica, sendo a aerotolerância fator de adaptabilidade e patogenicidade (
	<p>W https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/8098_26716_3_PB.pdf</p>			

12/39	SUBMITTED TEXT	22 WORDS	47% MATCHING TEXT	22 WORDS
<p>Alguns bacteroides, ao fim de algumas gerações em contacto com o ar, modulam geneticamente a enzima superóxido dismutase, tornando-se mais aerotolerantes</p>		<p>Alguns bacteroides, ao fim da 2ª – 3ª geração em contacto com o ar, aumentam a transcrição dos genes que codificam a superóxido dismutase, tornando-se mais aerotolerantes,</p>		
<p>W https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/8098_26716_3_PB.pdf</p>				

13/39	SUBMITTED TEXT	15 WORDS	75% MATCHING TEXT	15 WORDS
<p>Bacilos Gram Negativo Bacteroides spp. Fusobacterium spp. Porphyromonas spp. Prevotella spp. Cocos Gram Positivo</p>		<p>Bacilos Gram negativo tais como Bacteroides grupo-fragilis, Fusobacterium spp., Porphyromonas spp., Prevotella spp. e cocos Gram positivo</p>		
<p>W https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/8098_26716_3_PB.pdf</p>				

14/39	SUBMITTED TEXT	14 WORDS	84% MATCHING TEXT	14 WORDS
<p>justificando a sua extrema virulência e implicação em quadros infecciosos agressivos, sistémicos e</p>		<p>justificando a sua extrema virulência e impli- cação em quadros infecciosos agressivos, sistémicos e</p>		
<p>W https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/8098_26716_3_PB.pdf</p>				

15/39	SUBMITTED TEXT	32 WORDS	68% MATCHING TEXT	32 WORDS
<p>na patogénese do acne vulgaris. Podem, no entanto, estar associadas a infeções de dispositivos médicos, nomeadamente próteses articulares, derivações ventrículo-peritoneais, implantes mamários, lentes intraoculares e próteses valvulares cardíacas no pós-operatório tardio,</p>		<p>na patogénese do acne vulgaris, o Propionibacterium acnes tem-se associado a infeções de dispositivos médicos, no- meadamente próteses articulares, derivações ventrículo- peritoneais, implantes mamários, lentes intraoculares e próteses valvulares cardíacas no pós-operatório tardio. 20</p>		
<p>W https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/8098_26716_3_PB.pdf</p>				

16/39	SUBMITTED TEXT	23 WORDS	90% MATCHING TEXT	23 WORDS
<p>colonizam abundantemente o trato vaginal, intestinal e cavidade oral, ocupando um nicho ecológico extenso que impede a proliferação de agentes mais patogénicos.</p>		<p>colonizam abundantemente o trato vaginal, intestinal e cavidade oral, ocupando um nicho eco- lógico extenso que impede a proliferação de agentes mais patogénicos.</p>		
<p>W https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/8098_26716_3_PB.pdf</p>				

17/39	SUBMITTED TEXT	18 WORDS	93% MATCHING TEXT	18 WORDS
	Neste sentido, têm sido estudados como probióticos na profilaxia de diarreia por Clostridium difficile e vaginose bacteriana (Neste sentido, os Lactobacilli têm sido estudados como probióticos na profilaxia de diarreia por Clostridium difficile e vaginose bacteriana. 13	
	<p>W https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/8098_26716_3_PB.pdf</p>			

19/39	SUBMITTED TEXT	18 WORDS	81% MATCHING TEXT	18 WORDS
	Actinomyces spp. A actinomicose é uma entidade pouco comum, conhecida na literatura médica como "grande imitadora"		Actinomyces spp. (filo Actinobacteria) A actinomicose é uma entidade pouco comum, conhecida na literatura médica como 'grande imitadora'. 16	
	<p>W https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/8098_26716_3_PB.pdf</p>			

20/39	SUBMITTED TEXT	16 WORDS	100% MATCHING TEXT	16 WORDS
	formação de massas de crescimento lento (abscessos frios) e refratariedade a ciclos curtos de antibioterapia.		formação de massas de crescimento lento (abscessos frios) e refratariedade a ciclos curtos de antibioterapia,	
	<p>W https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/8098_26716_3_PB.pdf</p>			

21/39	SUBMITTED TEXT	26 WORDS	68% MATCHING TEXT	26 WORDS
	Bacilos Gram Negativo Bacteroides spp., Prevotella spp., Porphyromonas spp. e Fusobacterium spp. são os anaeróbios mais frequentemente isolados em amostras clínicas de infeção e causadores		Bacilos Gram negativo Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas e Fusobacterium são os anaeróbios mais frequentemente isolados em amostras clínicas de infeção e causadores	
	<p>W https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/8098_26716_3_PB.pdf</p>			

22/39	SUBMITTED TEXT	20 WORDS	89% MATCHING TEXT	20 WORDS
	As espécies identificadas classificam-se num de dois grupos: fragilis ou não fragilis. O grupo Bacteroides fragilis inclui, entre outros (As 24 espécies identificadas classificam-se num de dois grupos: fragilis ou não-fragilis. O grupo Bacteroides fragilis inclui, entre outros,	
	<p>W https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/8098_26716_3_PB.pdf</p>			

23/39	SUBMITTED TEXT	12 WORDS	100% MATCHING TEXT	12 WORDS
<p>maioria dos casos de bacteriemia com ponto de partida abdominal, abscessos intra-</p>		<p>maioria dos casos de bacteriemia com ponto de partida abdominal, abscessos intra-</p>		
<p>W https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/8098_26716_3_PB.pdf</p>				
24/39	SUBMITTED TEXT	20 WORDS	86% MATCHING TEXT	20 WORDS
<p>infecções com origem ou contíguas à cavidade oral, otite média, rinossinusite, faringoamigdalites, abscessos retro/parafaríngeos, síndrome de Lemièrre e infecções</p>		<p>infecções com origem ou contíguas à cavidade oral: periodontite aguda/crónica, abscessos dentários, otite média, rinossinusite, faringoamigdalites, abscessos retro/parafaríngeas, síndrome de Lemièrre e infecções</p>		
<p>W https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/8098_26716_3_PB.pdf</p>				
25/39	SUBMITTED TEXT	15 WORDS	100% MATCHING TEXT	15 WORDS
<p>São os anaeróbios Gram positivo mais prevalentes em amostras clínicas correspondendo a 25-30% dos</p>		<p>São os anaeróbios Gram positivo mais prevalentes em amostras clínicas correspondendo a 25 - 30% dos</p>		
<p>W https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/8098_26716_3_PB.pdf</p>				
26/39	SUBMITTED TEXT	11 WORDS	100% MATCHING TEXT	11 WORDS
<p>O transporte deve ser realizado à temperatura ambiente, nunca refrigerado (</p>		<p>O transporte deve ser realizado à temperatura ambiente, nunca refrigerado</p>		
<p>W https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/8098_26716_3_PB.pdf</p>				
27/39	SUBMITTED TEXT	13 WORDS	100% MATCHING TEXT	13 WORDS
<p>Neste intervalo, testes bioquímicos/manuais podem ser aplicados para identificação de género e</p>		<p>Neste intervalo, testes bioquímicos/manuais podem ser aplicados para identificação de género e</p>		
<p>W https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/8098_26716_3_PB.pdf</p>				
28/39	SUBMITTED TEXT	15 WORDS	100% MATCHING TEXT	15 WORDS
<p>reconhecido perfil de resistência (incidência crescente de Bacteroides grupo- fragilis produtores de β-lactamases); • agente</p>		<p>reconhecido perfil de resistência – incidência crescente de Bacteroides grupo- -fragilis produtores de β-lactamases; (5) agente</p>		
<p>W https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/8098_26716_3_PB.pdf</p>				

30/39	SUBMITTED TEXT	25 WORDS	45% MATCHING TEXT	25 WORDS
	ser eficaz contra todos os organismos alvo, induzir pouca ou nenhuma resistência, atingir níveis suficientes no local infectado, ter toxicidade mínima e ter estabilidade		ser eficazes contra todos os microorganismos alvo, induzir pequena ou nenhuma resistência, atingir concentração suficiente no local infectado, ser seguros e ter esquemas posológicos adequados, causar toxicidade mínima e ter máxima estabilidade.	
	W https://www.iapo.org.br/manuals/x_manual_iapo_pt_04.pdf			

29/39	SUBMITTED TEXT	17 WORDS	100% MATCHING TEXT	17 WORDS
	Bactérias Anaeróbias com Relevância Clínica: Classificação Taxonómica e Morfológica, Presença na Microbiota Humana e Diagnóstico Microbiológico.		Bactérias Anaeróbias com Relevância Clínica: Classificação Taxonómica e Morfológica, Presença na Microbiota Humana e Diagnóstico Microbiológico	
	W https://run.unl.pt/bitstream/10362/24076/1/8098_26716_3_PB.pdf			

32/39	SUBMITTED TEXT	17 WORDS	100% MATCHING TEXT	17 WORDS
	Brook, I. (2016). Spectrum and treatment of anaerobic infections. Journal of Infection and Chemotherapy, 22(1), 1–13.		Brook I. (2016). Spectrum and treatment of anaerobic infections. Journal of Infection and Chemotherapy, 22 (1): 1-13.	
	W https://core.ac.uk/download/pdf/132337477.pdf			

33/39	SUBMITTED TEXT	16 WORDS	100% MATCHING TEXT	16 WORDS
	Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M.,		Eckburg, P.B., Bik, E.M., Bernstein, C.N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M.	
	W https://doi.org/10.1525/abt.2015.77.9.3			

31/39	SUBMITTED TEXT	11 WORDS	100% MATCHING TEXT	11 WORDS
	European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 11(11), 1021– 1024. https://doi.org/10.1007/		European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 33(11), 1915–1918. https://doi.org/10.1007/	
	SA TFM - 16290.docx (D109492644)			

34/39	SUBMITTED TEXT	22 WORDS	92% MATCHING TEXT	22 WORDS
	A. (2015). Microbes As Friends, Not Foes: Shifting the Focus from Pathogenesis to Symbiosis. The American Biology Teacher, 77(9), 659–668. https://doi.org/10.1525/abt.2015.77.9.3		A. Stark; Microbes As Friends, Not Foes: Shifting the Focus from Pathogenesis to Symbiosis. The American Biology Teacher 1 November 2015; 77 (9): 659–668. doi: https://doi.org/10.1525/abt.2015.77.9.3	
	W https://doi.org/10.1525/abt.2015.77.9.3			
36/39	SUBMITTED TEXT	11 WORDS	100% MATCHING TEXT	11 WORDS
	Attributable mortality of bacteremia associated with the Bacteroides fragilis group.		Attributable mortality of bacteremia associated with the Bacteroides fragilis group.	
	W https://docplayer.com.br/41960893-Joao-fernando-goncalves-ferreira.html			
37/39	SUBMITTED TEXT	16 WORDS	100% MATCHING TEXT	16 WORDS
	Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 20(6), 1492–1496.		Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 17	
	SA TFM_AnaBernardo.pdf (D72056975)			
35/39	SUBMITTED TEXT	17 WORDS	100% MATCHING TEXT	17 WORDS
	Savage, D. C. (1977). Microbial ecology of the gastrointestinal tract. Annual Review of Microbiology, 31(70), 107–133.		Savage, D.C. (1977). Microbial ecology of the gastrointestinal tract . Annual Review of Microbiology , 31 , 107 – 133 .	
	W https://doi.org/10.1525/abt.2015.77.9.3			
38/39	SUBMITTED TEXT	30 WORDS	100% MATCHING TEXT	30 WORDS
	Cellular control of abscess formation: role of T cells in the regulation of abscesses formed in response to Bacteroides fragilis. The Journal of Immunology, 65 137(1), 341		Cellular control of abscess formation: role of T cells in the regulation of abscesses formed in response to Bacteroides fragilis. The Journal of Immunology	
	W http://www.jimmunol.org/content/137/1/341.abstract			

39/39

SUBMITTED TEXT

10 WORDS

100% MATCHING TEXT

10 WORDS

Polysaccharide-mediated protection against abscess formation in experimental intra-abdominal sepsis.

Polysaccharide-mediated protection against abscess formation in experimental intra-abdominal sepsis.

W <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9590249>