



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Infeção pediátrica por *Kingella kingae* - Revisão Bibliográfica

Nuno Miguel Silva Fernandes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Dra. Ana Sofia Rodrigues Ferreira

Covilhã, maio de 2019

Agradecimentos

À minha família por me apoiar e acreditar em mim em todos os momentos.

Aos meus amigos pelas palavras de motivação nos momentos mais difíceis.

Um agradecimento especial à Dra. Sofia por que acompanhar e orientar na realização deste trabalho.

Obrigado por me terem acompanhado e ajudado a chegar até aqui.

Resumo

A *Kingella kingae* é uma bactéria Gram-negativa, pertencente à família *Neisseriaceae*, tratando-se de um agente comensal da flora orofaríngea sendo também considerado um agente patogénico causador de infeção osteoarticular, bacteriemia e endocardite em crianças. Apesar de ser um agente etiológico pouco frequente, atualmente considera-se a *K. kingae* um agente emergente, tanto devido a alterações epidemiológicas como à melhoria das técnicas de diagnóstico microbiológico. A dificuldade de isolamento por métodos de cultura convencionais e a sua apresentação clínica inespecífica levou ao subdiagnóstico deste microrganismo. No entanto, com o desenvolvimento de técnicas de amplificação de ácidos nucleicos, o diagnóstico de infeção a *Kingella kingae* tornou-se mais frequente, sendo considerado, atualmente, uma causa frequente de infeções osteoarticulares em crianças com idade inferior a 48 meses. Esta revisão bibliográfica surge com o intuito de reunir e rever a informação mais recente, pesquisada na base de dados PUBMED. Desta forma pretende-se abordar assuntos que concernem à microbiologia da bactéria, a epidemiologia e fatores de risco, os mecanismos fisiopatológicos, as apresentações clínicas mais frequentes, métodos de diagnóstico e opções terapêuticas.

Palavras-chave

Kingella kingae, crianças, infeção, diagnóstico, tratamento.

Abstract

Kingella kingae is a Gram-negative bacterium that belongs to the *Neisseriaceae* family, is part of the oropharyngeal flora and a known cause of osteoarticular infections, bacteremia and endocarditis in children. Although it is an infrequent etiological agent, it is an emerging agent, both due to epidemiological changes and microbiological diagnosis techniques improvements. The arduous isolation by conventional culture methods and their non-specific clinical presentation has led to the underdiagnosis of this microorganism. However, with the development of nucleic acid amplification techniques, the diagnosis of infection caused by *Kingella kingae* became more frequent and is currently considered a frequent cause of osteoarticular infections in children younger than 48 months. This bibliographic review arises with the purpose of gathering and reviewing recent information, searched in the PUBMED database. It is intended to approach the microbiological characteristics of this bacteria, epidemiology and risk factors, pathophysiological mechanisms, the most frequent clinical presentations, diagnostic methods and treatment options.

Keywords

Kingella kingae; Children; Infection; Diagnosis; Therapeutics

Índice

1. Introdução	1
2. Metodologia.....	3
3. Desenvolvimento.....	5
Secção 3.1. <i>Kingella kingae</i> : Microbiologia, colonização e transmissão:	5
Secção 3.2. Epidemiologia e principais fatores de risco:	6
Secção 3.3. Da colonização à doença invasiva - mecanismos fisiopatológicos:.....	9
Secção 3.4. Principais apresentações clínicas:	12
3.4.1. Infecções Osteoarticulares:	12
3.4.2. Bacteriemia:.....	15
3.4.3. Endocardite:	16
Secção 3.5. Principais meios de diagnóstico:	17
3.5.1. Métodos Microbiológico de Cultura Sólida:	17
3.5.2. Hemocultura:.....	18
3.5.3. Métodos Moleculares:	19
3.5.4. Exames de Imagem:	21
Secção 3.6. Principais estratégias de tratamento:	23
3.6.1. Estratégias farmacológicas:.....	23
3.6.2. Opções cirúrgicas:	26
4. Conclusão e perspectivas futuras	27
5. Referências Bibliográficas.....	29

Lista de Acrónimos

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
CO ₂	Dióxido de Carbono
<i>GenBank</i>	<i>National Genetic Sequence Data Base</i>
h	Hora
HACEK	<i>Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella corrodens, Kingella kingae</i>
IOA	Infeções Osteoarticulares
°C	Graus Celsius
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PubMed	<i>Public/Publisher MEDLINE</i>
rADN	Ácido Desoxirribonucleico ribossómico
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TC	Tomografia Computorizada
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
VS	Velocidade de Sedimentação

1. Introdução

A bactéria *Kingella kingae* foi identificada inicialmente na década de 60 do século XX e era considerada uma causa rara de infeção em humanos, raramente isolada em pacientes com infeção osteoarticular e endocardite bacteriana (1,2). Este microrganismo pertence ao grupo HACEK (que inclui *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella corrodens* e *Kingella kingae*), que apresenta como características a elevada dificuldade de crescimento em meios de cultura e a facilidade em infetar as válvulas cardíacas (3-5). A *Kingella kingae* é uma bactéria comensal da orofaringe de crianças, responsável por infeções osteoarticulares abaixo dos 4 anos, em países desenvolvidos, apresentando uma maior incidência na faixa etária dos 6 aos 23 meses de idade (6,7).

Estudos epidemiológicos demonstram que *Staphylococcus aureus* e espécies de *Streptococcus* são os principais agentes responsáveis por infeções osteoarticulares em crianças (4,8-10). No grupo dos Gram-negativos, a diminuição das infeções osteoarticulares causadas por *Haemophilus influenzae* deveu-se à imunização das crianças contra este agente (4,10).

Ao longo dos últimos anos, a *Kingella kingae* tem vindo a surgir como agente emergente de infeções osteoarticulares (8,9). Esta mudança de panorama deve-se sobretudo à melhoria dos métodos de diagnóstico, que têm vindo a permitir uma deteção mais rápida e facilitada do agente (2,4,11,12). Métodos de cultura microbiológica e métodos moleculares foram os mais desenvolvidos, sendo atualmente os principais meios para identificar este microrganismo. Estas melhorias revelam que *K. kingae* constitui, afinal, um agente etiológico comum, além de que a taxa de colonização e subsequente infeção é dependente da idade do paciente (13). Apesar disto, a dificuldade no isolamento do agente através de técnicas convencionais aliada a uma clínica inespecífica tem resultado num diagnóstico incorreto e subdiagnóstico de patologias promovidas por este agente, com conseqüente tratamento inadequado (4). Poucos casos de infeção por *Kingella kingae* são reportados todos os anos, sendo que em Portugal não existe um registo sistematizado que revele os casos existentes no país.

Assim, torna-se importante aumentar a consciencialização para a existência desta bactéria e do seu potencial patogénico. Este trabalho tem como principais objetivos rever a literatura mais recente e reunir um conjunto de informações atualizadas sobre as características microbiológicas da bactéria, os principais fatores de risco e mecanismos fisiopatológicos desde a colonização até ao desenvolvimento de doença invasiva. Também se abordarão as apresentações clínicas mais frequentes (as infeções osteoarticulares, bacteriemia e endocardite infecciosa), os principais meios complementares de identificação do agente etiológico e, por fim, as estratégias essenciais de tratamento, incluindo tanto as farmacológicas como as cirúrgicas. O aumento da consciencialização para este agente permitirá uma redução do atraso entre o início da sintomatologia e o diagnóstico, bem como tratamento atempado e adequado, minorando todas as possíveis complicações futuras.

Esta revisão também pretende servir de ferramenta para a atualização ou aquisição de novos conhecimentos e ao mesmo tempo incentivar a realização de estudos nesta área de modo a atualizar a realidade portuguesa no que concerne à infeção pediátrica por *Kingella kingae*.

2. Metodologia

A metodologia utilizada para a realização deste trabalho consistiu na pesquisa e recolha de artigos científicos, utilizado a plataforma online *PubMed*. Para a seleção do material, foram utilizadas as palavras-chave “*Kingella kingae*”, “*children*”, “*pathogenesis*”, “*carriage*” e “*invasive disease*”. Os resultados foram restringidos aos idiomas inglês, português e espanhol que foram publicados entre 2008 e 2018 (inclusive), sendo os demais excluídos. Foram incluídos estudos retrospectivos, prospetivos e de revisão. Para complementar a informação foram consultados dois manuais de microbiologia: “*Jawetz, Melnick & Adelberg’s medical microbiology (26^a ed)*” e “*Medical microbiology (8^a ed)*”.

3. Desenvolvimento

Secção 3.1. *Kingella kingae*: Microbiologia, colonização e transmissão:

A *Kingella kingae* é um cocobacilo Gram-negativo anaeróbio facultativo, pertencente à família *Neisseriaceae*. Trata-se de uma bactéria não móvel e não formadora de esporos, com atividade beta-hemolítica e tendência para resistir à descoloração, levando, erroneamente, à identificação como uma bactéria Gram-positiva (14-16). A *Kingella kingae* exibe catalase negativa, oxidase positiva e produz ácido apenas a partir de glicose e maltose (14-16).

Relativamente a meios de cultura, a *K. kingae* cresce nos meios de rotina de sangue-ágar e chocolate-ágar, no entanto não existe proliferação de colónias nos meios de *MacConkey* ou *Krigler*-ágar (14,15). O crescimento em meios de cultura é potenciado pela presença de uma atmosfera com CO₂ a 5%, porém apenas uma pequena porção dos isolados são estritamente capnófilicos (15). Contudo, a identificação desta bactéria é difícil nos meios sólidos de cultura de sangue ou outros fluidos corporais, nomeadamente fluido sinovial ou aspirado ósseo, sendo apenas isolada em menos de 10% dos casos (17).

Em semelhança ao que acontece com algumas bactérias da família *Neisseriaceae*, a *Kingella kingae* faz parte da microbiota do trato respiratório superior (13,18). Num estudo realizado em Israel, foram realizadas 4472 culturas orofaríngeas e 4472 culturas nasofaríngeas numa coorte tendo-se obtido um total de 388 (8,7%) de culturas orofaríngeas positivas a *K. kingae* e apenas uma cultura nasofaríngea positiva. Assim, este estudo vem confirmar que as amígdalas palatinas são o principal reservatório de *K. kingae* enquanto que a colonização nasofaríngea é excepcional (13). Outros investigadores compararam o genótipo de estirpes de *Kingella kingae* isoladas a partir do trato respiratório superior com o genótipo de outras provenientes de hemoculturas de crianças com infeções osteoarticulares, verificando-se que os perfis eram semelhantes e indistinguíveis. Isto significa que a orofaringe é, provavelmente, o local por onde a *K. kingae* penetra a corrente sanguínea, ocorre disseminação e, posteriormente, infeções focais (18,19). A colonização assintomática do trato respiratório superior também é comum entre diversos outros microrganismos (como por exemplo *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis*), sendo a *Kingella kingae* adquirida primariamente após os 6 meses de idade. Estima-se que a taxa de colonização assintomática esteja situada entre 8% e 12% (4,20), sendo de realçar que a presença da bactéria na orofaringe não implica uma infeção invasiva. Na população pediátrica que frequenta a creche, estima-se que a taxa de colonização assintomática seja cerca de 85%, detetados por métodos de *Polymerase Chain Reaction* (PCR) (21). A colonização pode persistir por períodos contínuos de semanas a meses ou de forma intermitente, podendo, neste intervalo de tempo, ser transmitida ou provocar

infeções graves (11,13,14,17). Além disto, a colonização é maior durante os meses de inverno e primavera (17).

O desenvolvimento de técnicas de tipagem molecular permitiu a evolução do conhecimento e discriminação genética entre diferentes estirpes de *K. kingae*. Estas técnicas permitiram aprofundar o conhecimento sobre a transmissibilidade interindividual ao longo do tempo, espaço e relações sociais. A contínua e persistente disseminação interpessoal de microrganismos respiratórios está dependente de relações sociais estabelecidas entre os indivíduos (15). Um estudo prospetivo, realizado no sul de Israel, teve como objetivo estudar a ligação entre as diferentes bactérias em crianças de dois grupos étnicos, constituindo a primeira investigação a avaliar a transmissibilidade da *Kingella kingae* na comunidade (11). Este estudo conclui que existe um aumento da concordância das estirpes à medida que diminui o tamanho do aglomerado populacional, o que significa que esta bactéria é transmitida por contactos íntimos dentro do mesmo agregado familiar (11). O facto de não ocorrerem relações sociais entre as duas populações em estudo e a distribuição dos clones bacterianos isolados divergirem nas duas populações sugere que uma mistura diferente circula em cada grupo étnico. Este achado fortalece a hipótese de transmissibilidade pessoa-pessoa e demonstra a existência de diversos clones diferentes, fomentando a presença de variabilidade genotípica desta espécie bacteriana (11). Por outro lado, as semelhanças genotípicas encontradas entre crianças do mesmo grupo étnico, mas geograficamente afastadas, sugere a hipótese de difusão ocasional através de contactos ténues, ocorrendo uma mistura de clones de diferentes linhas genéticas. Este fenómeno tem como resultado final uma acrescida dispersão geográfica dos padrões genéticos de *K. kingae* (11).

Secção 3.2. Epidemiologia e principais fatores de risco:

As infeções que têm como agente etiológico a *Kingella kingae* são diagnosticadas, principalmente, na população pediátrica nas idades mais precoces. Um estudo Israelita, que ao longo de 23 anos analisou pacientes dos 0-4 anos com culturas positivas para infeção invasiva por *K. kingae*, verificou que a incidência média anual de doença invasiva com identificação deste microrganismo era de 9,4/100 000 (22).

A *Kingella kingae* é uma bactéria que coloniza a orofaringe (13,18), podendo pertencer à flora comensal que, em condições normais, raramente penetra para a corrente sanguínea e invade locais distantes (23). Esta colonização é altamente dependente da idade da criança (13). Um estudo que analisou a colonização por *K. kingae* na orofaringe, através de métodos de cultura, concluiu que antes dos 4 meses não existe colonização por este microrganismo, pois todas as culturas efetuadas nestas idades eram negativas (13). Aos 6 meses, 1,5% das culturas foram positivas e 2% aos 7 meses. Entre os 12 e os 30 meses de idade verificou-se a maior prevalência de colonização, com uma percentagem de culturas positivas relativamente estável entre os 9,6% e os 12% (13). Após os 30 meses de idade, a taxa de prevalência diminui

significativamente para 5,3% (13). Estes dados revelam um pico de colonização durante o segundo ano de vida, diminuindo após esta idade (13). Outro estudo apresentou resultados semelhantes, com uma elevada taxa de colonização em crianças entre os 12 e os 24 meses (76%) de idade, com uma idade média de 14 meses (24). Numa população suíça, as taxas de colonização eram elevadas entre as crianças com 12 a 36 meses, verificando-se uma diminuição significativa após esta idade (23). As razões apontadas para estes resultados são a maturação do sistema imunitário da criança ou a imunidade humoral adquirida após exposições repetidas à bactéria. A imunidade humoral transmitida verticalmente (4) a partir da mãe pode explicar as baixas taxas de colonização nos primeiros meses de vida, enquanto que o aumento dos contactos sociais, especialmente com crianças da mesma idade, podem explicar o aumento da colonização durante os 2 primeiros anos de vida (23,25,26).

Apesar de existirem elevadas taxas de colonização de *K. kingae* em crianças, esta colonização é relativamente infrequente nos adultos (24).

A literatura mais recente refere que a *K. kingae* deveria ser considerada a causa mais frequente de infeção osteoarticular em crianças com idade inferior a 4 anos nos países desenvolvidos (8,27). Ceroni *et al*, no seu estudo de 2013, confirmou a hipótese de que a colonização orofaríngea por *Kingella kingae* seria alta entre as crianças com infeções ósseas e articulares por este organismo. Posto isto, pensa-se que as infeções em crianças jovens são causadas por microrganismos que colonizam assintomaticamente o trato respiratório (20).

Relativamente à idade em crianças com doença invasiva, uma investigação concluiu que, em 87% daquelas previamente saudáveis, todas tinham idade superior a 5 meses e apenas uma apresentava mais de 2 anos (7). Por outro lado, nas crianças com patologias pré-existentes, o intervalo de idades era mais amplo, com variação entre os 10 meses e os 15 anos de idade (7). Posteriormente, outro estudo com avaliação epidemiológica inferiu que as infeções por *K. kingae*, em população pediátrica previamente saudável, ocorrem no intervalo etário entre os 4 e os 44 meses, com idade média de 14,3 meses, enquanto que apenas 1% têm idade superior a 36 meses (3 anos). No entanto, nas crianças com doenças crónicas, a incidência de infeções é maior entre os 4 meses e os 15 anos, com uma idade média de 51,6 meses. Neste caso, a percentagem de crianças com idade superior a 36 meses é superior em relação à da população previamente saudável, apresentando-se na ordem dos 40,9% (25). A distribuição etária mais pormenorizada menciona que, na população saudável, 1% apresenta idade inferior a 6 meses, 38% entre os 6-11 meses, 51% entre os 12-23 meses, 9% entre os 24-35 meses e apenas 1,4% tinham idade superior a 3 anos (13).

Existe paralelismo entre as idades de colonização e de doença invasiva, demonstrando um pico durante o segundo ano de vida e diminuindo drasticamente após esta idade (13,24). Não obstante, enquanto que as taxas de colonização assintomática são elevadas, os casos de infeção invasiva são relativamente raros (7). As razões que fomentam estes achados incluem a baixa virulência do agente e o seu crescimento lento, a presença de fatores inibitórios no líquido sinovial do hospedeiro, a baixa concentração de microrganismos no exsudado sinovial e a elevada sensibilidade a antibióticos comumente administrados (7).

Na literatura, existe concordância na relação sexo-infeção. As investigações referem que no sexo masculino existe maior predominância de infeções invasivas por *Kingella kingae* (2,7,22,24,25,28).

No que concerne à possível sazonalidade das infeções por *K. kingae*, as investigações existentes apresentam resultados controversos. Um estudo publicado em 2008 concluiu que a incidência não aumentava na segunda metade do ano e que não existia disparidade na distribuição mensal de infeções (7). No período de 11 anos de estudo, foi encontrada uma taxa de infeções constante, com uma taxa média de infeções por ano de 12 casos por 100 000 visitas ao serviço de urgência, sem alterações estatisticamente significativas ao longo do período analisado (7).

Por outro lado, um estudo retrospectivo multicêntrico publicado em 2010 refere que 62,8% dos casos de infeções por *Kingella kingae* ocorreram entre os meses de julho e dezembro. Nos meses de fevereiro a abril ocorreu a taxa mais baixa, com uma média de 11,7 episódios/mês comparando com uma média de 30,5 episódios/mês durante o resto do ano (25). Esta distribuição ao longo do ano não se deve a alterações na colonização orofaríngea, dado que esta se mantém relativamente estável ao longo do ano (25). Outros estudos observaram a prevalência sazonal da colonização por *K. kingae*, demonstrando variações mínimas ao longo do ano, com um aumento no outono e subsequente declínio no inverno (2,23). Uma das hipóteses levantadas para justificar esta observação reside na maior exposição a antibióticos comumente usados para tratamento de infeções respiratórias durante os meses de inverno, aos quais a *Kingella kingae* é altamente sensível (23).

Um fator de risco destacado na literatura é a frequência de creche (21,26). Em crianças que frequentam a creche verifica-se uma maior colonização por *K. kingae* comparativamente a crianças que permanecem em casa (21,26). Estes dados são consistentes com a hipótese de transmissão horizontal entre as crianças que frequentam estas instituições. O simples facto de as crianças apresentarem a mesma idade e a mesma maturidade imunológica, ou seja, a mesma vulnerabilidade aos agentes infecciosos, facilita a transmissibilidade e colonização (26). Por outro lado, pertencer a uma família numerosa com múltiplos irmãos não representa um fator de risco para colonização por *Kingella kingae* (26). Apesar de ocorrer contacto com outras crianças, estas apresentam uma maior dispersão de faixas etárias, resultando numa pequena porção de crianças com a idade de maior suscetibilidade à colonização, limitando, assim, as probabilidades de transmissão do microrganismo (26).

Um fator apresentado para a maior percentagem de casos de doença invasiva por *K. kingae* é a presença de uma doença aguda concomitante (7,25,26). Os estudos que avaliaram crianças com doença invasiva concluíram que na maioria destas foi reportada uma doença aguda, na semana antes ou coincidente com a doença invasiva (25). Estas consistem essencialmente em doenças que modificam a barreira natural das mucosas (7,25), cujos mecanismos fisiopatológicos serão abordados na secção “3.3. Da colonização à doença invasiva - mecanismos fisiopatológicos”.

Secção 3.3. Da colonização à doença invasiva - mecanismos fisiopatológicos:

O primeiro passo da patogénese desta bactéria na espécie humana passa pela colonização da mucosa orofaríngea (13,18,23). Nesta etapa, este agente patogénico deverá aderir às superfícies e tecidos da cavidade orofaríngea, através da expressão de prolongamentos proteicos com aptidão adesiva, tal como acontece com outros agentes bacterianos da família *Neisseriaceae* (15,29-31). Após a colonização, a bactéria deve penetrar o epitélio respiratório superior e alcançar a corrente sanguínea, disseminando-se, finalmente, para locais distantes (15,18,19,23,25,28,30). Todavia, a probabilidade de crianças com colonização orofaríngea assintomática desenvolverem doença invasiva, nomeadamente infeção osteoarticular, é menor que 1% (32). Isto significa que a colonização por si só não implica infeção invasiva, sugerindo a presença de cofatores na patogénese de doença invasiva por *Kingella kingae*.

A presença de fímbrias nas estirpes de *Kingella kingae* foi detetada inicialmente em 1978 (15), sendo mais tarde descoberto que se tratavam de *pili* tipo IV. Estas fímbrias são responsáveis pela aderência tanto ao epitélio respiratório como à membrana sinovial (15,29-31,33). Na literatura está descrito que tanto as estirpes de *K. kingae* com elevada densidade de *pili* como as de baixa densidade aderem eficazmente às células epiteliais do trato respiratório, no entanto apenas as estirpes que apresentam uma densidade de *pili* elevada têm uma aderência máxima às células sinoviais (29,30).

O processo de regulação de expressão de *pili* é complexo e influenciado tanto por fatores genéticos como ambientais (34). Foram identificadas duas regiões que contêm genes de pilinas-like, os quais se designaram por pilA1 e pilA2 e fimB-like (29). Por um lado, a proteína PilA1 funciona como a principal subunidade das fímbrias e possibilita uma colonização prolongada do trato respiratório por *K. kingae* (29), por outro, as proteínas PilA2 e FimB são dispensáveis para a aderência, constituindo uma fonte antigénica (29). Algumas estirpes de *Kingella kingae* possuem dois genes com localizações diferentes que codificam proteínas com homologia às proteínas PilC1 e PilC2 da *Neisseria* (29,33). PilC1 é necessária para a motilidade e aderência, porém a PilC2 exerce um efeito menor na motilidade e não detém um papel funcional na aderência (33). Uma perda destas proteínas resulta numa diminuição da aderência, o que sugere que as proteínas PilC funcionam como adesinas (29,31,33). Uma investigação de 2010 demonstrou que bactérias isoladas do trato respiratório e de sangue de indivíduos sem endocardite apresentavam, geralmente, *pili* enquanto que as isoladas do fluido sinovial, osso e do sangue de pacientes com endocardite eram, na sua maioria, não *piliadas* (30). A presença de *pili* providencia ao microrganismo uma vantagem patogénica na infeção inicial mas ao mesmo tempo constitui uma desvantagem seletiva nos processos infecciosos tardios (30,34). Estes trabalhos enfatizam que no processo de colonização por *K. kingae* é relevante a presença de *pili* tipo IV e à medida que a bactéria penetra na corrente sanguínea e se dissemina a seleção é favorável naquelas que não apresentam esta característica (15,30).

No processo de aderência ao epitélio respiratório também estão envolvidas outras características da bactéria. Um estudo de 2012 afirma que as estirpes de *Kingella kingae* que possuem um auto-transportador na membrana externa chamado Knh têm capacidade de aderir ao epitélio respiratório, mesmo na ausência de *pili* tipo IV (31). Posto isto, conclui-se que esta proteína é uma adesina (15,31). Este mesmo estudo também avaliou a presença de uma cápsula polissacarídea (31). Esta tem como principal função permitir a aderência e a sobrevivência na corrente sanguínea, no entanto os mecanismos de sobrevivência ainda se encontram em investigação (31).

St. Geme *et al* propuseram um modelo de dois passos para a aderência deste microrganismo (31). Primariamente, o processo de aderência inicia-se através das *pili* tipo IV que se estendem além da cápsula polissacarídea e ligam-se às células do hospedeiro na orofaringe. À medida que a bactéria se aproxima das células humanas, a cápsula é descartada, surgindo então as proteínas Knh que levam a uma aderência de elevada afinidade às células do epitélio respiratório superior (31).

Ao nível do epitélio respiratório superior existe uma barreira anatômica e imunológica capaz de proteger o meio interno de agentes colonizadores. Uma vez ultrapassada esta barreira, o microrganismo pode penetrar para a corrente sanguínea e originar doença invasiva (4,6,9,13-16,20-23).

Investigadores descobriram que a *Kingella kingae* possui uma toxina RTX, capaz de causar lise celular, especialmente em epitélios, macrófagos e células sinoviais (15,18,35). A presença desta toxina constitui uma vantagem biológica para o microrganismo, permitindo a colonização respiratória e a penetração para o meio interno, evasão ao sistema imunitário e dano nos tecidos do sistema músculo-esquelético (15,18,35).

Um estudo epidemiológico em Israel detetou que os diversos clones de *K. kingae* variavam no seu potencial invasivo: os clones encontrados nos portadores assintomáticos eram díspares daqueles das crianças com doença invasiva (22). Nesta população considera-se a hipótese de circularem diversas estirpes com diferentes fatores de virulência e capacidade patogénica. Estas diferenças determinam se a colonização será apenas assintomática (no caso de estirpes menos virulentas) ou progressão para doença invasiva (nas mais virulentas) (22). Esta variabilidade está relacionada com a colonização prolongada de uma determinada estirpe que facilita a resposta imunitária específica, levando à eliminação do agente, porém não previne a aquisição de estirpes com antígenos distintos. Este facto é apoiado pela demonstração de variabilidade nas proteínas de membrana entre as várias estirpes, sugerindo que os componentes de superfície sofrem variação antigénica para evadir a resposta imunitária (13). Numa elevada percentagem de crianças com doença invasiva por *Kingella kingae* foi reportada uma infeção aguda concomitante ou prévia dos tratos respiratório e/ou gastrointestinal (4,6,7,15,25,28,36-38). Estas incluíam infeções por vírus respiratórios (nomeadamente o rinovírus) (38), vírus varicela-zóster ou herpes simplex (15,28), doença mão-pé-boca (6,28,36,37) e gastroenterite aguda (7). A avaliação de surtos de infeção por *K. kingae* em França revelou que estes se associavam a surtos de doença mão-pé-

boca/herpangina, em particular pelo vírus coxsackie A6 (36,37). Estas patologias afetam, especialmente, crianças entre os 6 e os 36 meses de idade, coincidindo com a faixa etária afetada por doença invasiva por *K. kingae* (28,36). Também o rinovírus foi associado a doença invasiva por *Kingella kingae*, podendo ser detetado na orofaringe e ocorrendo, também, sintomas inespecíficos de infeção respiratória no contexto de doença invasiva (28,38). O rinovírus tende a estimular a aderência da bactéria ao epitélio respiratório e favorece a infeção invasiva (38).

Estes vírus epidémicos são capazes de modificar a barreira anatómica e imunológica natural ao nível das mucosas orofaríngeas, tendo como principais alvos as crianças com idades compreendidas entre os 6 e 36 meses (36). Este fenómeno ocorre através de mecanismos de imunossupressão resultantes da infeção vírica (4), indução de dano tecidual pela resposta inflamatória (28) e pela quebra da barreira anatómica decorrente da formação de ulcerações aftosas orais (15,28,36). Portanto, a interação entre agentes víricos e bacterianos é um fenómeno bem conhecido entre os microrganismos respiratórios, facilitando, neste caso, a penetração e posterior infeção por *Kingella kingae* (25).

Com a bactéria na corrente sanguínea, inicia-se a fase de bacteriemia, onde o microrganismo se dissemina pelo meio interno. A fase de bacteriemia da doença tem um curso benigno e transitório, de curta duração (1,39), ocorrendo posteriormente uma ligação de alta afinidade com os tecidos do sistema músculo-esquelético e do endocárdio. No momento em que a infeção óssea ou articular já se encontra estabelecida, a *Kingella kingae* já não é detetada na corrente sanguínea, devido a uma rápida atuação do sistema imunitário na eliminação do microrganismo (1).

Ao nível ósseo, existem duas características vasculares que contribuem para a translocação das bactérias através dos capilares para o osso (39). Em primeiro lugar, os vasos subjacentes à placa epifisária correspondem a pequenas alças arteriais que se conectam com sinusoides venosos, levando a uma turbulência no fluxo sanguíneo (39). Em segundo lugar, o endotélio dos capilares metafisários possui lacunas que permitem a passagem do microrganismo (39). As bactérias translocadas encontram, assim, um local favorável ao seu crescimento e multiplicação, isto porque não são fagocitadas devido à ausência de células fagocíticas nesta região óssea (39). Uma vez nestes locais, a bactéria replica-se e inicia o processo de inflamação supurativa. Para este evento contribuem diversos fatores inflamatórios, nomeadamente a própria toxina bacteriana (1), os leucócitos atraídos pelos fatores quimiotáticos e a compressão e obliteração dos canais vasculares pelo processo inflamatório, que no seu conjunto originam necrose tecidual e destruição da matriz óssea e trabéculas (39). Resumindo, os fatores facilitadores de doença invasiva consistem em: presença de *pili* tipo IV (15,29-31); transportador na membrana externa chamado *Knh* (adesina) (31); cápsula polissacarídea (31); toxina RTX (15,18,35); infeção aguda concomitante ou prévia dos tratos respiratório e/ou gastrointestinal (4,6,7,15,25,28,36-38); lacunas no endotélio dos capilares metafisários e ausência de células fagocíticas (39).

Secção 3.4. Principais apresentações clínicas:

3.4.1. Infeções Osteoarticulares:

As infeções osteoarticulares (IOA), nas idades mais precoces, continuam a ser uma causa importante de morbilidade a nível mundial, podendo apresentar um impacto assolador com complicações a longo prazo no crescimento da criança (39). No que concerne às IOA, esta bactéria causa principalmente artrite séptica numa percentagem elevada (73,06%) mas também osteomielite (15,73%) e espondilodiscite em proporções menores (5,43%) (2,4,25,39-41). Dada a sintomatologia benigna das IOA por *Kingella kingae*, a natureza infecciosa dos sintomas muitas vezes não é considerado, resultando num atraso considerável no diagnóstico (em média 2 dias) (1,2,9,42). O diagnóstico destas situações clínicas requer uma elevada suspeição, pois as IOA causadas por *K. kingae* são caracterizadas por uma apresentação clínica ligeira a moderada, com parâmetros biológicos de inflamação pouco alterados e consequentemente a presença, nestas crianças, de poucos ou nenhuns critérios evocativos de infeção osteoarticular (39,43).

Artrite séptica: A artrite séptica consiste numa infeção da cavidade articular consequente da disseminação hematogénea de bactérias ou fungos provenientes dos vasos sanguíneos que irrigam a articulação. A disseminação da bactéria pela articulação leva a uma resposta inflamatória aguda, com migração de leucócitos polimorfonucleares, produção de enzimas proteolíticas e secreção de citocinas pelos condrócitos com o objetivo de controlar a infeção (39). A artrite séptica originada por *Kingella kingae* envolve principalmente as grandes articulações de carga, sendo a mais afetada a articulação do joelho, seguida pela articulação coxofemoral e tornozelo (2,4,25,40,44). Apesar deste microrganismo geralmente afetar grandes articulações, o envolvimento de outras articulações tem sido cada vez mais reportado, podendo-se citar as pequenas articulações metacarpofalângicas, esternoclavicular e as articulações do tarso (2,25). A artrite tende a ser monoarticular (4) no entanto também estão descritos casos de envolvimento concomitante de 2 articulações (25). Relativamente às manifestações clínicas, a artrite séptica por *Kingella kingae* não apresenta a clínica típica de uma artrite séptica, demonstrando uma apresentação habitualmente inespecífica sem deterioração significativa do estado geral (4,9). Geralmente, o quadro clínico típico de uma artrite séptica inclui febre, fraqueza, imobilidade da articulação afetada ou incapacidade da articulação afetada para suportar peso (9). No entanto, em crianças pequenas os sinais são frequentemente inespecíficos, estando acompanhados de edema, incapacidade funcional da articulação afetada, choro excessivo, claudicação ou incapacidade para andar quando os membros inferiores estão afetados (9). A principal queixa consiste na perda de mobilidade da articulação e a grande maioria dos pacientes apresenta-se apirético e sem outros sintomas constitucionais (2,4,9,25,42). Os níveis de marcadores inflamatórios são relativamente baixos comparativamente com outros quadros de artrite séptica causados por agentes mais típicos (4,7,10). Estudos prévios referem a presença de uma resposta inflamatória ligeira, surgindo

valores de leucócitos, proteína C-reativa e velocidade de sedimentação (VS) normais ou próximos da normalidade (2,7,25,41,45). Um estudo de 2010 avaliou registos de contagem de leucócitos, onde 51% dos pacientes apresentava uma contagem de leucócitos inferior a 15.000 células/mm³ (25), porém observaram-se valores elevados de leucócitos no líquido sinovial, apresentando apenas 23,1% dos pacientes um valor inferior a 50.000 células/mm³ (25). Quando utilizada a coloração Gram no aspirado sinovial, nenhum dos pacientes obteve resultado positivos (25). Outros dados disponíveis expõem valores de leucócitos no sangue periférico que variam entre os 9,3 ×10⁹ células/L e 15,5×10⁹ células/L, leucócitos no líquido sinovial entre 21,8×10⁹ células/L e 137 ×10⁹ células/L, valores de VS no intervalo de 34,3 a 55 mm/h, valores concordantes com outro estudo (2). Relativamente a valores a proteína C-reativa, estes variam entre 3,2 e 151 mg/L (2,42,45).

Comparando o quadro clínico de artrite séptica originada por *Kingella kingae* com aquele desenvolvido por *Staphylococcus aureus*, concluiu-se que o primeiro apresenta uma evolução clínica e analítica mais benigna, com raras complicações (42). Um estudo demonstrou não existirem diferenças estatisticamente significativas entre a apresentação inicial entre os dois grupos, revelando apenas diferença significativa na faixa etária afetada: grupo de pacientes com artrite séptica por *K. kingae* apresentava uma faixa etária mais jovem (média de 1,43 anos) em comparação com o de artrite séptica por *S. aureus* (média de 7,91 anos) (42). Apesar de os valores médios de proteína C-reativa serem semelhantes em ambos os grupos, observou-se um intervalo maior nos casos de artrite causada por *S. aureus*, atingindo valores de cerca de 650 mg/L, o que não se verifica nos casos de *K. kingae*, cujos valores não ultrapassam os 151 mg/L (42). Além disto, nas infeções por *K. kingae*, alguns parâmetros, nomeadamente temperatura, proteína C-reativa e fibrinogénio, retornam aos valores normais mais rapidamente, com internamentos hospitalares mais curtos, evidenciando a menor virulência deste microrganismo (42). Independentemente de este microrganismo ser menos virulento do que *S. aureus*, não existem critérios consistentes que permitam diferenciar estes dois agentes na apresentação inicial (42).

As complicações da artrite séptica causada por *K. kingae* são relativamente raras (41) mas consistem essencialmente em lesões ósseas líticas com possível comprometimento funcional (41).

Osteomielite: A osteomielite é uma inflamação do osso causada por uma infeção que envolve o osso e/ou a medula óssea, podendo ser devida a microrganismos bacterianos ou fúngicos (39). A osteomielite de origem hematogénea pode ser dividida em dois grandes grupos, de acordo com a idade das crianças e o agente etiológico envolvido: a forma infantil, que afeta principalmente crianças entre os 6 meses e os 4 anos de idade, cujo agente etiológico é, em 90% dos casos, a *Kingella kingae*; a forma juvenil afeta crianças com mais de 4 anos de idade e tem como principal microrganismo o *Staphylococcus aureus* (39). Focando sobretudo na forma infantil, o curso clínico desta patologia é caracterizado por uma sintomatologia ligeira a moderada, bem como alterações discretas dos parâmetros biológicos de inflamação

(10,39,41). Os locais mais afetados englobam o calcâneo e o fémur (2,39,40), sendo também descrito envolvimento da tibia, tálus, úmero, rádio e cúbito em menores percentagens (39). O principal sinal clínico é a limitação do uso do membro afetado associada a dor ligeira a moderada (41). A presença de febre é vulgar, no entanto existem apresentações subagudas com pouco ou mesmo nenhum aumento da temperatura basal (10,27,46). Pacientes com osteomielite por *K. kingae* exibem uma evolução ainda mais insidiosa do que a evolução da artrite séptica causada pelo mesmo agente. Além disso, os pacientes com osteomielite têm uma temperatura mais baixa, resultando num atraso considerável do diagnóstico (2,39). No que concerne aos parâmetros biológicos de inflamação, e tal como na artrite séptica, os valores de contagem de leucócitos, VS e proteína C-reativa apresentam-se ligeiramente aumentados ou mesmo dentro dos valores normais de referência (1,10,27,41,46,47).

Assim, estes pacientes apresentam poucos critérios evocativos de infeção osteoarticular, são reconhecidos mais tardiamente e o diagnóstico, usualmente, é estabelecido quando já ocorreram lesões líticas ósseas (2,39,41). O prognóstico geral é favorável, sendo a osteomielite crónica e as sequelas ortopédicas excepcionais (2). Estas sequelas consistem, fundamentalmente, em abscessos metafiso-epifisais com capacidade para fistular para o espaço articular (41). A natureza destrutiva e o dano na cartilagem de crescimento constituem sinais de lesões graves e um risco elevado de sequelas a longo prazo (41).

Espondilodiscite: A espondilodiscite corresponde a um processo infeccioso dos discos vertebrais e das vértebras, que inclui um vasto leque de infeções desde discite até osteomielite vertebral, podendo, ocasionalmente, estar associada a abscessos dos tecidos moles circundantes (27,39). Um total de 60% das espondilodiscites na infância ocorrem na faixa etária dos 6 meses até aos 4 anos, sendo o agente mais comumente identificado a *Kingella kingae* (39). O local mais afetado corresponde ao disco L4-L5, encontrando-se dados sugestivos tanto de discite como de osteomielite (2,27). Pacientes com esta patologia geralmente apresentam uma marcha claudicante, dor na região lombar, recusa a sentar ou caminhar e sintomas neurológicos (2). Apenas uma minoria (15%) apresenta febre (2,27,48). No que concerne aos parâmetros laboratoriais de inflamação, uma série de casos revelou que a contagem de leucócitos era normal em todas as crianças, com um valor médio de 9 295 células/mm³, o valor médio de proteína C-reativa era de 18,1 mg/L, sendo normal em 4 dos 10 casos estudados (48). Neste estudo, o valor médio de VS era 34,3 mm/h e a contagem de plaquetas estimou um valor médio de 460 000/mm³ com um aumento acima do valor normal em 70% dos casos (48). Desta forma, a literatura disponível demonstra que a espondilodiscite por *K. kingae* apresenta poucas manifestações clínicas, com achados laboratoriais normais ou ligeiramente aumentados, valores de VS e contagem de plaquetas aumentados, enquanto que a contagem de leucócitos e proteína C-reativa se encontravam dentro dos valores ditos de referência (27,39,45,48). Assim, a apresentação clínica ligeira a moderada e os achados laboratoriais inespecíficos não se enquadram em critérios específicos de infeção (27,39,45,48). A espondilodiscite ao nível de L4-L5, motivada por *Kingella kingae*, tem como

principais complicações a ocorrência de abscesso do corpo vertebral de L5 e abscesso dural espinal não compressivo (41).

Um estudo comparou crianças com infeção osteoarticular por *K. kingae* e outras causadas por microrganismos típicos, o que permitiu desenvolver uma escala preditiva de infeção por agentes típicos, determinando valores de corte para vários parâmetros: temperatura na admissão $\geq 38^{\circ}\text{C}$, proteína C-reativa $\geq 55\text{mg/L}$, contagem de leucócitos $\geq 14\ 000$ células/ mm^3 , desvio de banda de neutrófilos ≥ 150 bandas/ mm^3 (10). A maioria dos casos (96,7%) de infeção osteoarticular causada por *Kingella kingae* apresentavam apenas 2 ou menos destes critérios, enquanto que 90% dos casos de infeção osteoarticular por agentes típicos apresentavam 3 ou 4 destes critérios (10). Não existe um único critério sérico capaz de definir o diagnóstico (10), a apresentação clínica ligeira com temperatura normal e ausência de padrões laboratoriais de inflamação não é suficiente para excluir o diagnóstico (10), devendo ser incluída uma hemocultura na avaliação destas crianças (25).

3.4.2. Bacteriemia:

Bacteriemia sem evidência de endocardite era a segunda manifestação mais frequente de doença invasiva por *Kingella kingae* na população em estudo israelita (25), ocorrendo em 43,6% dos casos analisados. Apesar de a artrite bacteriana não ser considerada uma doença autolimitada, envolvimento articular transitório, durante um episódio de bacteriemia, foi documentado em alguns pacientes (25). Pacientes com bacteriemia são caracterizados por apresentarem um atraso entre o início dos sintomas e o diagnóstico, em comparação com os casos de artrite (7). Isto reflete a maior probabilidade de recurso a serviços de saúde em caso de articulações inflamadas do que em situações de febre e sintomas respiratórios superiores (7). Estes apresentam um estado geral ligeiramente alterado e valores de temperatura normais ou ligeiramente elevados em comparação com os pacientes com artrite séptica a esta bactéria (7,25).

Quanto aos marcadores séricos de inflamação, estes encontram-se usualmente baixos (15,25). Dos casos avaliados no estudo em Israel, apenas 50% apresentavam temperatura corporal $\geq 39^{\circ}\text{C}$, 34,6% apresentavam uma contagem de leucócitos superior a 15 000 células/ mm^3 , o valor médio de proteína C-reativa entre estes pacientes era de 2,3 mg/L e uma velocidade de sedimentação média de 32 mm/h (25).

O papel da *Kingella kingae* como agente causador de bacteriemia é muitas vezes subvalorizado, isto deve-se ao facto de este agente não causar um mau estado geral marcado, com sintomatologia ligeira e marcadores inflamatórios pouco alterados (1). Consequentemente, nestes casos a colheita de hemoculturas é raramente realizada, o que pode atrasar o diagnóstico e o início do tratamento (1).

3.4.3. Endocardite:

Ao contrário da apresentação clínica das infeções osteoarticulares, a endocardite é a forma mais grave de doença invasiva provocada por *Kingella kingae*, caracterizada por manifestações clínicas e alterações laboratoriais mais marcadas (1,7,25,49).

Pacientes com endocardite são geralmente mais velhos do que aqueles com IOA, com uma idade média de 25 meses (25,49). Esta patologia afeta predominantemente crianças com idade inferior a 3 anos (49), porém estão descritos casos de endocardite em adolescentes e adultos (15). Trata-se de uma forma rara de doença invasiva (49), correspondendo a 7,8% de casos de endocardite em crianças em Israel e 7,1% em Nova Zelândia (15). A endocardite por este agente deve-se a um grupo clonal específico (clone P), achando-se excepcionalmente em portadores assintomáticos e raramente encontrados em outros locais de infeção (50).

As válvulas cardíacas nativas são afetadas em 95% das crianças, ao passo que envolvimento válvulas nativas e protésicas em adultos tem sido reportado, com aproximadamente a mesma frequência (15). A principal válvula afetada em crianças é a válvula mitral, seguida pela válvula aórtica. O envolvimento das válvulas tricúspide e pulmonar é excepcional e o envolvimento de múltiplas válvulas, apesar de infrequente, tem sido também descrito (15).

Crianças com endocardite por *K. kingae* apresentavam valores de temperatura mais elevados (valor médio de 39,6°C (25)) e valores de reagentes de fase aguda elevados (7,25). Além disto, estes pacientes apresentam um curso clínico mais prolongado, com uma duração de sintomas de cerca de 2 semanas (25). A presença de uma doença subjacente, sobretudo insuficiência renal (7), válvulas protésicas (7), febre reumática e malformações cardíacas (15) são fatores predisponentes para esta patologia. Quanto aos parâmetros séricos de inflamação, o valor médio de contagem de leucócitos era de 18 600 células/mm³, proteína C-reativa de aproximadamente 11 mg/dL e velocidade de sedimentação de 90mm/h (25).

Crianças com endocardite por *K. kingae* possuem risco elevado de complicações neurológicas, devido principalmente a enfarte cerebral por embolia séptica (49). Outras complicações neurológicas incluem meningite (15,49) e abscesso cerebral (15). Também pode ocorrer embolia ou aneurisma micótico da artéria femoral, braquial ou oftálmica, insuficiência valvular, insuficiência cardíaca congestiva ou choque cardiogénico, enfarte pulmonar e rutura ou perfuração valvular (15). Em última instância, pode mesmo ocorrer a morte (49).

Em jeito de conclusão, à exceção de endocardite, as apresentações clínicas de doença invasiva por *Kingella kingae* caracterizam-se por um quadro benigno, com bom prognóstico e com poucas sequelas graves (44). O diagnóstico continua um desafio, dado que a clínica é geralmente fruste, com alterações laboratoriais pouco pronunciadas (20). Assim, torna-se essencial o recurso a métodos complementares de diagnóstico que permitam identificar o agente etiológico.

Secção 3.5. Principais meios de diagnóstico:

O diagnóstico e identificação precoce do agente patogénico permite otimizar a escolha do tratamento, quer seja farmacológico quer seja cirúrgico. Isto permitirá uma melhor abordagem às situações clínicas provocadas por *K. kingae*, prevenindo possíveis complicações a longo prazo (1,2).

Esta secção pretende abordar os métodos complementares de diagnóstico etiológico deste microrganismo, apresentar as suas vantagens e desvantagens.

3.5.1. Métodos Microbiológico de Cultura Sólida:

A *Kingella kingae* é um organismo de difícil isolamento em meio de cultura tradicionais, originando frequentemente resultados negativos (4,8,27,48). Os principais elementos colhidos para posterior cultura microbiológica consistem em aspirados sinoviais, biópsias ósseas e sangue, verificando-se que estes raramente positivam. A realização de procedimentos invasivos, como biópsia ou aspiração óssea, ainda não está bem definida (39). A confirmação bacteriológica de infeções por *K. kingae* é custosa pelo facto de na observação microscópica dos exsudados do sistema esquelético se observarem poucos microrganismos, possivelmente devido à baixa concentração, e pela dificuldade do uso da coloração Gram nestes organismos (1,7,15,27). Alguns autores afirmam que a falha na identificação microbiológica do agente constitui um argumento a favor de infeção por *K. kingae*, especialmente aquando da obtenção de uma cultura de aspirado vertebral negativa no contexto de espondilodiscite (48). No entanto, através de técnicas de PCR, é possível melhorar significativamente a taxa de deteção do microrganismo (8,27).

O isolamento primário de agentes patológicos, neste caso de *Kingella kingae*, a partir de amostras de líquido sinovial, aspirado ósseo ou sangue são fortemente dependentes da metodologia utilizada (39). Uma das metodologias utilizada é a inoculação do fluido articular e aspirado ósseo em meios líquidos de hemocultura (1,4,7,43). Por se tratar de um agente raramente isolado em Portugal, é essencial comunicar ao laboratório de microbiologia a suspeita clínica, pela eventual necessidade de recurso a métodos manuais além dos automatizados que estão atualmente disponíveis (43). Quando o líquido de hemocultura é detetado como positivo pelo método automático e é posteriormente transferido para placas enriquecidas com sangue ou chocolate, as colónias da bactéria crescem rapidamente, sugerindo que estes meios são capazes de proporcionar os nutrientes suficientes para o desenvolvimento de *Kingella kingae* (1). Esta observação também sugere que o líquido sinovial possui fatores não determinados capazes de exercer um efeito inibitório no crescimento do microrganismo, pelo que a diluição destes fatores no líquido de hemocultura pode facilitar o crescimento e aumenta a recuperação desta bactéria (1,4). O uso desta técnica melhora a deteção em 63-100% (4). Um estudo verificou que, em mais de metade de 411 casos as culturas sólidas convencionais eram negativas. Porém, a taxa de deteção deste

agente foi melhorada até 81.37% quando se utilizava o método de inoculação em líquido de hemocultura previamente ao uso do meio sólido (2).

Não obstante, mesmo quando esta técnica é utilizada para cultura de aspirados de líquido sinovial, a bactéria é isolado em, aproximadamente, 50% das crianças com artrite séptica comprovada a este agente, indicando a necessidade de outro método complementar para a deteção do agente (20).

A colonização da mucosa orofaríngea por *Kingella kingae* é um pré-requisito para o desenvolvimento de uma infeção invasiva por este agente, implicando, portanto, que a sua presença na mucosa orofaríngea seja indicativa deste agente etiológico (1). Dada a variada flora microbiana que habita a mucosa orofaríngea das crianças, torna-se difícil a deteção de *K. kingae* utilizando meios de cultura convencionais. De forma a facilitar esta identificação, pode-se utilizar um meio de cultura enriquecido com ágar-sangue, ao qual se adiciona vancomicina (1), sendo posteriormente incubado numa atmosfera aeróbia enriquecida com 5% de CO₂. Este método permitiu identificar o microrganismo em 97,7% dos casos comparativamente a 22,7% dos casos em que foi utilizado apenas o meio de cultura de rotina enriquecido com ágar-sangue (1). Outro estudo concluiu que o uso de cultura de secreções orofaríngeas em crianças com artrite era mais sensível que o uso de cultura de líquido sinovial (66,7% versus 11,9% respetivamente) (19). Além disto, as culturas orofaríngeas utilizam produtos biológicos de mais fácil acesso e permitem a realização de antibiograma, auxiliando na escolha de antibioterapia dirigida em caso de estirpes resistentes ou alergias a beta-lactâmicos (19). A sensibilidade do método de cultura para deteção de *Kingella kingae* em amostras orofaríngeas é de cerca de 18,2% e especificidade de 100% (24).

Portanto, em casos de IOA em que se obtenha uma cultura negativa, está recomendado a realização de técnicas moleculares de PCR, tendo como principais alvos os agentes mais comuns responsáveis por infeções osteoarticulares (45).

3.5.2. Hemocultura:

Hemoculturas realizadas numa fase inicial de investigação do agente etiológico geralmente demonstram resultados negativos, em comparação com elevadas taxas de deteção através de métodos moleculares (48). A identificação etiológica deste microrganismo pode ser difícil, isto porque em associação a uma hemocultura negativa, existem poucos dados clínicos de infeção e inflamação, criando dúvida relativamente à natureza infecciosa do quadro (48). Dado que a ocorrência de infeções osteoarticulares, nomeadamente artrite séptica e osteomielite, advêm de uma disseminação hematogénea de *Kingella kingae*, a realização de hemoculturas está tradicionalmente recomendada para o diagnóstico destas situações (1). Um estudo israelita observou 81 crianças com artrite séptica e osteomielite a este agente comprovadas por cultura, destas apenas 6 apresentaram hemoculturas positivas para *Kingella kingae* (1). Esta elevada taxa de negatividade deve-se ao facto de a fase de bacteriemia ser transitória, de duração curta e assintomática, em comparação com outros agentes (1,9). Assim, quando

se estabelece o foco infeccioso ósseo ou articular, a bactéria já terá sido eliminada da circulação (1). Este método apresenta a vantagem de ser fácil de recolher e, caso necessário, repetir a colheita, em comparação com aspirados de líquido sinovial, aspirado ósseo ou biópsia tecidual.

No que concerne ao diagnóstico de endocardite por *K. kingae*, a hemocultura desempenha um papel essencial (1). Nesta situação clínica, os sistemas automáticos de hemoculturas tornaram possível a deteção da bactéria em 4 dias de incubação, enquanto que um período mais prolongado de incubação não aumenta o isolamento do microrganismo (1).

3.5.3. Métodos Moleculares:

A *Polymerase Chain Reaction* é uma tecnologia bioquímica em biologia molecular que amplifica uma ou várias cópias de segmentos de ADN, gerando múltiplas cópias de uma sequência de ADN (39). O reconhecimento de agentes patogénicos responsáveis por IOA através de ensaios de PCR tem-se tornado um procedimento comum, especialmente quando se trata de microrganismos fastidiosos. Análise do gene rADN 16S, para identificação de bactérias, envolve a extração de ADN de amostras recolhidas, incubação do ADN com *primers* de oligonucleótidos que se ligam à região do gene ADN ribossomal 16S, e amplificação da sequência interveniente (51). Os produtos desta amplificação são então sequenciados e comparados com a base de dados do *GenBank* ou então são hibridizados utilizando sondas específicas para o microrganismo. Este método oferece a vantagem de não necessitar de um conhecimento *a priori* da bactéria em causa. Todavia, este método possui sensibilidade insuficiente para detetar todos os agentes (39). A tecnologia de PCR em tempo real amplifica alvos específicos do genoma de *Kingella kingae*, particularmente *cpn60* ou gene da toxina RTX. Este método está associado a uma elevada confiabilidade e maior sensibilidade do que a técnica anterior (sensibilidade analítica de 300 unidades de formação de colónias para a amplificação do gene rADN 16S *versus* 30 unidades de formação de colónias para a PCR em tempo real) (8,12,27,39). Dado que a toxina RTX é produzida por todas as estirpes de *K. kingae* estudadas até agora, os genes que codificam esta toxina têm sido repetidamente utilizados para deteção do organismo em fluidos que normalmente seriam estéreis e tecidos bem como em espécimes orofaríngeos (1,12).

O reconhecimento subótimo desta bactéria através dos métodos tradicionais deu lugar às técnicas moleculares (PCR) como meio alternativo de identificação do agente etiológico (1,52). A etiologia mais comum de artrite séptica e osteomielite em crianças com idade inferior a 4 anos é a *Kingella kingae*, portanto, os investigadores aconselham a utilização de métodos moleculares específicos como teste inicial de diagnóstico na análise de líquido sinovial ou aspirado ósseo, reservando então o uso da técnica de amplificação do gene rADN 16S para exsudados em que o teste específico para *K. kingae* foi negativo (1). O uso de PCR demonstra uma sensibilidade superior em comparação com os métodos de cultura (1,2,17,19), trata-se de um teste não invasivo, seguro e fácil de executar (20,39), encurta o tempo de

deteção e identificação do agente (1,2,17), permite a deteção de bactérias que dificilmente crescem em meios sólidos de cultura e a deteção do agente quando existe terapêutica antibiótica em curso (1).

Para estimar a taxa de colonização por *K. kingae*, os métodos moleculares são preferíveis aos métodos de cultura, isto porque, numa avaliação de 18 indivíduos, 66,7% foram positivos nos testes de PCR enquanto que apenas 33,3% das culturas foram positivas. Porém, na avaliação da eficácia de antibióticos profiláticos utilizados para erradicação do microrganismo, as culturas possuem a vantagem de apenas detetar bactérias vivas (1). Estes resultados confirmam a superioridade das técnicas moleculares em relação aos métodos de cultura, tanto convencional como a técnica de diluição em líquido de hemocultura (1,21).

A sensibilidade da técnica de PCR para amostras orofaríngeas foi demonstrada recorrendo a casos de infeção osteoarticular por *Kingella kingae* confirmados, verificando-se que todas as amostras orofaríngeas foram positivas nos ensaios de PCR (sensibilidade de 100%). Quanto à especificidade, esta foi definida com recurso a pacientes assintomáticos, obtendo-se um resultado negativo em 91,9% dos casos (especificidade de 91,9%) (32). Estes dados são corroborados por outro estudo, que obteve valores de sensibilidade de 100% e especificidade de 90,5% (20). O valor preditivo positivo (VPP) para a deteção por técnicas de PCR em amostras orofaríngeas é de cerca de 90% (39). Conclui-se, então, que a utilização de técnicas de PCR em amostras orofaríngeas é sempre positiva em crianças com IOA pelo agente em causa. O teste positivo para amostras orofaríngeas nem sempre significa que a criança apresenta infeção por *K. kingae*, podendo tratar-se apenas de colonização assintomática (20). Por outro lado, um teste negativo permite excluir este agente como causador das queixas osteoarticulares (1,20), isto porque o valor preditivo negativo (VPN) é relativamente alto (39). Nestes casos, testes invasivos continuam necessários para o diagnóstico etiológico, e a antibioterapia empírica não requer a cobertura de *Kingella kingae* (20). No caso de espondilodiscite, a deteção de ADN de *K. kingae* na amostra orofaríngea providencia uma forte suspeita de que este microrganismo é responsável pela patologia (48). Além disto, neste quadro clínico, o recurso a procedimentos mais invasivos (biópsia ou aspiração óssea) ainda não está estabelecido quando se obtêm resultados positivos de técnicas de PCR em tempo real (48).

A introdução e o uso continuado de técnicas de PCR num hospital suíço, aumentou a deteção de casos de infeções osteoarticulares por *Kingella kingae*, comparativamente com um período anterior (27). O uso de PCR específica para toxina RTX não demonstrou reações cruzadas com outros agentes e apresenta elevada sensibilidade (27). O uso de técnicas moleculares permite identificar o agente, sendo que as técnicas de PCR específicas para o agente são mais frequentemente positivas do que as técnicas universais de largo espectro, que se mantêm muitas vezes negativas (45).

No entanto, o diagnóstico ainda se encontra limitado pelos potenciais resultados falsos-positivos, devido à persistência de ADN bacteriano após a morte da bactéria ou devido a contaminação (51). Outra desvantagem é a impossibilidade de determinação da

suscetibilidade aos antibióticos (51). A interpretação dos resultados deve ser criteriosa quando são aplicados sistemas automáticos, sendo necessário o desenvolvimento de *primers* específicos para agentes patogénicos pouco comuns e de baixa virulência (51).

De forma a melhorar o diagnóstico de infeções ósseas e articulares, um estudo propõe o uso sistemático de técnica convencional de PCR e técnica específica para *S. aureus* em amostras de culturas negativas de 6 dias de incubação e a aplicação de técnicas de PCR com *primers* específicos para *K. kingae* em amostras de líquido sinovial ou aspirado ósseo (51). Também advogam que o uso sistemático da técnica com ADN 18S (para identificação de fungos) não deve ser efetuado (51). Outros autores referem que o uso de metodologias moleculares para identificação desta bactéria apenas depois de um resultado cultural microbiológico negativo constitui um desperdício de tempo (em média 2 a 3 dias) (45).

3.5.4. Exames de Imagem:

Estudos imagiológicos foram úteis em 39,72% de casos reportados de IOAs causadas por *K. kingae*, nomeadamente radiografia e ecografia, cintigrafia óssea e ressonância magnética nuclear (RMN) (2). Esta investigação demonstrou que a cintigrafia óssea revelou anormalidades em 63,64% dos casos, seguida pela RMN com alterações em 58,46% das situações, ecografia em 51,35% e a radiografia simples em 14,78% dos casos (2).

Uma **radiografia** da zona dolorosa é geralmente normal ou demonstra apenas edema das partes moles (27). Este método imagiológico não é muito útil na fase inicial das infeções osteoarticulares, pois os sinais radiológicos raramente estão presentes antes da segunda semana de doença (45). Porém já apresenta vantagem no que concerne ao seguimento (45). Nos casos de espondilodiscite, tanto as radiografias como a RMN mostram um estreitamento do espaço intervertebral (2,41). No seguimento após um tratamento adequado, as radiografias expõem um aumento do espaço intervertebral, com vertebrae adjacentes normais e curvatura sagital normal (41).

A **ecografia** revela alterações patológicas em 51,3% dos casos (2), particularmente sensível em casos de artrite ou osteomielite (45). Os principais achados consistem em derrame intra-articular e abscesso subperiosteal. Trata-se de um método barato, sem recurso a radiação e de fácil acesso (45).

A **cintigrafia óssea** é útil na localização do local de infeção, dado que muitas vezes o exame objetivo é impreciso (27), particularmente em crianças pequenas (45). Os recém-nascidos ou lactentes com idade inferior a 6 semanas- constituem a exceção, isto porque em 50% dos casos de infeções osteoarticulares a cintigrafia revela um resultado negativo (45).

A **RMN**, tal como demonstrado num estudo de 2010, constitui um método muito sensível e específico, permitindo determinar a extensão das lesões (45). Além disto, este método complementar de diagnóstico permite avaliar o envolvimento dos tecidos moles bem como a extensão para o osso (27): implicação da metáfise ou epífise, ou uma localização articular (27). Porém, a presença de efusão articular, abscesso ósseo ou subperiosteal não são elementos

úteis para diferenciar entre os possíveis agentes causadores de IOA (8). Os achados de RMN apresentam um envolvimento ósseo menos frequente (cerca de 50%) e reações leves nos tecidos moles (cerca de 20%) quando comparados com outros agentes Gram-positivos (8,39). Estes achados estão, provavelmente, relacionados com a evolução clínica mais ligeira das infeções causadas por *K. kingae* em comparação com as causadas por microrganismos piogénicos (8). Também é de realçar que, nas infeções osteoarticulares causadas por *Kingella kingae*, as cartilagens epifisárias são mais frequentemente afetadas em relação a aquelas causadas por agentes Gram-positivos, observando-se lesão da cartilagem epifisária localizada, com imagens hiperintensas em T2 e imagens hipointensas em T1, com realce periférico. Estas características não foram encontradas em infeções causadas por outros agentes (8). Além disto, a ausência de realce de contraste, quando comparado com o membro contralateral saudável, foram atribuídos como sinais de artrite séptica, e têm sido também cada vez mais reportados como sinal de osteomielite epifisária em criança com idade pré-escolar (8). No geral, a RMN possui um VPP de 0,82 e um VPN de 0,75 para o diagnóstico de infeções osteoarticulares provocadas por *K. kingae* (8), sugerindo uma boa eficácia para distinguir este agente de outros. A RMN pode necessitar de sedação, constituindo uma desvantagem (2).

A RMN parece ser o método radiológico mais sensível mas é importante ter em atenção que a inflamação óssea e o envolvimento dos tecidos moles é menos evidente do que aquele observado em infeções por microrganismo piogénicos (27). Assim, perante resultados de ressonância magnética nuclear sugestivos de infeção por *Kingella kingae* deve-se solicitar uso de técnicas moleculares de PCR para o diagnóstico final (8).

Dado que a endocardite causada por *K. kingae* apresenta uma evolução clínica severa, sugere-se que, todos os pacientes nos quais seja isolado este microrganismo em locais normalmente estéreis, seja realizado um **ecocardiograma** para excluir possíveis lesões cardíacas valvulares (25).

Em conclusão, a principal estratégia para o diagnóstico de infeções por *K. kingae* integra o uso de cultura de exsudado articular e ósseo em frascos de hemocultura e o uso de PCR (1). O uso de cultura, quando positivo, permite determinar a suscetibilidade aos antibióticos e a genotipagem das estirpes para estudos epidemiológicos (1). Já o uso de técnicas de PCR, que são mais sensíveis, permite identificar casos de osteomielite ou artrite séptica com cultura negativa, os resultados são obtidos mais rapidamente e permite o uso quando existe tratamento com antibióticos em curso (1). A pesquisa do agente na orofaringe também tem sido advogado para estabelecer o diagnóstico etiológico (1). Portanto, o uso combinado de testes de PCR numa amostra orofaríngea, a escala preditiva de infeção por *K. kingae*, investigações radiológicas quando apropriado, deve ser possível alcançar uma elevada precisão no diagnóstico destas patologias (20).

Secção 3.6. Principais estratégias de tratamento:

3.6.1. Estratégias farmacológicas:

A principal estratégia farmacológica consiste na antibioterapia dirigida ao agente. O tratamento empírico deve ser iniciado prontamente após a colheita de amostras bacteriológicas e deve abranger os agentes patogénicos mais frequentes (2,19,46). É prudente o uso de antibioterapia empírica, incluindo a cobertura da *K. kingae*, em crianças com idade compreendida entre os 6 e os 48 meses com suspeita de infeções do sistema músculo-esquelético, enquanto os resultados da identificação do agente etiológico e do antibiograma se encontram pendentes (46,53). Os resultados de cultura microbiológica, quando disponíveis, permitem direcionar a terapia antibiótica para o agente isolado, permitindo uma eficaz erradicação do agente e, ao mesmo tempo, prevenindo o desenvolvimento de resistências microbianas aos antibióticos (39,46). Na Europa, bem como em Israel, existe um número diminuto de casos de clones desta bactéria que sejam produtores de beta-lactamases, tornado, assim, os beta-lactâmicos a classe de fármacos apropriada para estas situações, sendo também eficaz nos casos devidos a *S. aureus*, *S. pyogenes* e *S. pneumoniae* (39,41). No que concerne à espondilodiscite, não existe acordo na literatura relativamente à capacidade do antibiótico na sua forma ativa em penetrar o disco vertebral (39).

A *Kingella kingae* é uma bactéria naturalmente resistente aos antibióticos do grupo das lincosamidas (no qual se encontra a clindamicina) (4,19,43,45,53) e glicopeptídicos (nos quais se inclui a vancomicina) (8,43,53). Relativamente às suscetibilidades aos antibióticos, é altamente sensível às penicilinas (4,8,19,41,45,53), cefalosporinas de segunda e terceira geração (4,8,41,45,53) macrólidos (4,8,45), cotrimoxazol (8,19), ciprofloxacina (4,8,19,45), tetraciclina (4,8) e ao cloranfenicol (8). No entanto, existem casos descritos de suscetibilidade diminuída a alguns dos antibióticos mencionados anteriormente. Produção de beta-lactamases foi descrita em alguns isolados (19,43). Existem também relatos de suscetibilidade diminuída à oxacilina (8,53), resistências esporádicas ao trimetoprim e ao cotrimoxazol (8,19,43,53) bem como à ciprofloxacina (19). A oxacilina e a clindamicina não providenciam uma cobertura adequada contra as diversas estirpes de *Kingella kingae* (53).

Estudos retrospectivos concluem que os beta-lactâmicos são a classe de antibióticos mais utilizada (25), incluindo cefuroxima, cefazolina, ceftriaxone, penicilinas, cloxacilina, flucloxacilina e amoxicilina (2,4,7,25,40,41)

A literatura recomenda o início da terapia em âmbito hospitalar, com recurso à via endovenosa numa primeira instância (2,4,9,46). Esta opção permite a obtenção rápida de uma concentração ótima no plexo vascular que irriga a articulação (9). Coleções purulentas (derrame intra-articular, abscesso subperiosteal, intramedular ou dos tecidos moles) devem ser urgentemente drenados sob anestesia geral, devendo ser consultado um especialista em ortopedia pediátrica (46). Após melhoria do quadro clínico, bem como dos parâmetros laboratoriais, a antibioterapia deve ser alterada para a via oral (2,4,8,41,46).

A duração da antibioterapia é um fator determinante para a cura, sendo que a duração do tratamento endovenoso e o subsequente tratamento oral difere (8,9). As diversas investigações demonstram tempos de tratamento diferentes, sendo que concordam que o tratamento oral deve ser iniciado sempre que possível e a duração deste é superior à do tratamento endovenoso hospitalar (2,4,7-9,41,46) e que a durabilidade da terapia nos casos de osteomielite deve ser superior em relação aos de artrite séptica (4). No caso de endocardite, a duração do tratamento endovenoso deve ser prolongado, podendo manter-se por 4 a 6 semanas (7). Os diversos estudos demonstram durações de antibioterapia endovenosa diferentes: cerca de 3 dias (41), 8 dias (7) ou uma duração mais prolongada de cerca de 14 a 21 dias (2). Já a duração do tratamento oral foi mais constante, com uma duração de 2 a 4 semanas (2,7,41). No caso de espondilodiscite, o tratamento incluiu cefuroxima endovenosa durante 3 dias seguido de cefuroxima oral por um período de 21 dias, bem como o uso de colete corporal (41). Posto isto, este estudo conclui que a duração da antibioterapia endovenosa tem uma duração média de 8 dias, enquanto que a duração média do tratamento oral era de 27 dias (41).

Para rematar, o Grupo Francês de Doenças Infeciosas Pediátricas propôs um conjunto de *guidelines* para o tratamento antibiótico de infeções ósseas e articulares em crianças. O tratamento empírico iniciado a nível hospitalar deve priorizar a monoterapia, tendo como principais alvos os agentes mais comuns: *S. aureus* (sensível à meticilina em mais de 90% dos casos em França) e *K. kingae* (sensível à amoxicilina e cefalosporinas) (46). Em crianças com mais de 3 meses, com artrite séptica, osteomielite e espondilodiscite, cujo agente predominante em crianças até aos 4 anos é a *Kingella kingae* entre outros agentes, o tratamento deve ser iniciado com amoxicilina/ácido clavulânico endovenoso a uma dose de 150mg/Kg/dia dividida em 3 ou 4 doses ou cefuroxima ou cefazolina endovenoso a uma dose de 150mg/Kg/dia dividida em 3 a 4 doses (46). Há mudança para antibióticos orais quando o paciente já se encontra apirético há mais de 24 horas, o derrame articular e a limitação articular melhoraram e ocorreu normalização dos valores de proteína C-reativa (2,9). No caso de ainda não existir identificação do agente etiológico deve-se recorrer a amoxicilina/ácido clavulânico oral numa dose de 80mg/Kg/dia dividida em 3 doses diárias ou em alternativa cefadroxil 150mg/Kg/dia dividida em 3 doses diárias (46). Se alergia a beta-lactâmicos, este grupo preconiza o uso de cotrimoxazol endovenoso com 60mg/Kg/dia de sulfametoxazol dividida em 3 doses ou então clindamicina endovenosa a uma dose de 40mg/Kg/dia dividida em 3 doses diárias (46). Antes de iniciar a antibioterapia empírica, devem-se realizar 2 hemoculturas e drenar possíveis coleções de material purulento. A duração mínima do tratamento, que inclui tanto a terapia endovenosa como a oral, deve ser de 10 dias para a artrite e 3 semanas para a osteomielite (46).

Após a identificação da bactéria *Kingella kingae*, o tratamento deve ser alterado de forma a direcionar os fármacos para este microrganismo. Neste caso, utiliza-se amoxicilina endovenosa a 150mg/Kg/dia dividida em 3 doses diárias durante 3 dias, fazendo-se, então, mudança para amoxicilina oral. Em caso de alergia ao antibiótico citado anteriormente, as

opções consistem em ciprofloxacina 30 mg/Kg/dia em 3 doses endovenosas ou cotrimoxazol com 60 mg/Kg/dia de sulfametoxazol em 3 doses endovenosas, com posterior mudança para os respetivos antibióticos orais (46). A duração prevista do tratamento é de 10 dias para os casos de artrite e 3 semanas para os de osteomielite.

Na suspeita de bacteriemia na apresentação, a terapia inicial pode incluir ceftriaxona, amicacina/gentamicina, penicilinas, amoxicilina oral ou amoxicilina/ácido clavulânico. Não ocorreram falhas terapêuticas, com hemoculturas posteriores negativas (7). Os casos de endocardite são tratados com um beta-lactâmico em monoterapia ou associada a um aminoglicosídeo (14).

As crianças com patologias crónicas são tratadas inicialmente com terapia empírica de largo espectro, sendo que vancomicina ou clindamicina não devem ser iniciados isoladamente (7). Apesar da reduzida prevalência de estirpes produtoras de beta-lactamases, investigadores preconizam a associação de um inibidor de beta-lactamases à terapêutica ou então o uso de uma cefalosporina de segunda geração no tratamento de situações em que *Kingella kingae* foi identificada apenas por métodos moleculares (PCR) (43,45).

A evolução das infeções a *Kingella kingae* após tratamento com antibióticos é, geralmente, favorável, não progredindo para cronicidade nem sequelas ortopédicas permanentes (2,7,43,46). O tropismo pelo endotélio vascular bem como a elevada taxa de complicações da endocardite implicam, prontamente, um tratamento e vigilância adequados, constituindo uma exceção ao desenvolvimento favorável que acontece nas infeções por *Kingella kingae* (43). Habitualmente, os pacientes hospitalizados melhoram clinicamente e as hemoculturas de controlo permanecem negativas (7). Os pacientes que foram inicialmente tratados com antibióticos orais também obtiveram resultados positivos, com a temperatura a normalizar em 1 a 2 dias (7).

No caso de uma progressão não favorável após 48 a 72 horas de tratamento, nomeadamente com persistência de febre e dor, um conjunto de medidas devem ser implementadas (46). Inicialmente é essencial verificar se o tratamento antibiótico está adequado, verificando o fármaco, as doses, o número de administrações diárias e providenciar tratamento endovenoso (46). Por fim, devem ser procuradas complicações da doença, tais como abscesso, artrite e tromboflebite séptica, recorrendo a técnicas imagiológicas (RMN, TC, ecografia) (46).

Relativamente à prevenção e profilaxia, alguns autores advogam que a administração de antibióticos a contactos íntimos com idades entre os 6 e 48 meses durante surtos de doença, porque a colonização respiratória por este microrganismo constitui risco de desenvolvimento posterior de doença invasiva (14,20). O uso de rifampicina em monoterapia, na dose usada para profilaxia em casos de *Neisseria meningitidis* não parece ser efetiva para erradicação de *K. kingae* (21). Em 2 surtos foram utilizadas a rifampicina 20mg/Kg duas vezes ao dia, durante 2 dias ou a combinação de rifampicina 20mg/Kg duas vezes ao dia, durante 2 dias com

amoxicilina 80mg/Kg/dia durante 2 ou 4 dias. Estes esquemas obtiveram erradicações de 67% a 80% (14,21).

3.6.2. Opções cirúrgicas:

Diversos autores referem que a antibioterapia pode ser insuficiente e a descompressão cirúrgica da articulação é essencial para prevenir a destruição da cartilagem e da epífise (9). Porém, estudos recentes concluem que o tratamento cirúrgico pode ser adiado quando o tratamento antibiótico apropriado é iniciado (9). A maioria dos pacientes com infeção osteoarticular provocada por *K. kingae* responde prontamente ao tratamento conservador com antibióticos adequados e não necessita de intervenções cirúrgicas (2). Os tratamentos cirúrgicos incluem a artrotomia aberta, artrotomia com agulha e irrigação de solução salina, irrigação artroscópica, curetagem aberta e desbridamento cirúrgico (2). As intervenções cirúrgicas variam entre instituições, não havendo orientações específicas (41). A artrotomia foi realizada em 18% dos casos de um estudo (9), resultados similares foram verificados num outro estudo, onde este procedimento foi realizado em 23,1% dos casos (2). Alguns autores advogam que a realização da artrotomia deve ocorrer até 4 dias do início dos sintomas, de forma de evitar sequelas significativas a longo prazo (9).

Em casos de endocardite, a opção cirúrgica reserva-se a situações graves ameaçadoras à vida, que não respondem à terapêutica farmacológica (14).

4. Conclusão e perspectivas futuras

Em conclusão, a identificação de doença invasiva provocada por *Kingella kingae* exige um elevado nível de suspeita uma vez que a sua apresentação clínica é ligeira e muitas vezes inespecífica e a identificação da bactéria é difícil com os métodos microbiológicos ditos convencionais. A sua prevalência tem vindo a aumentar em relação com o desenvolvimento de novas técnicas de diagnóstico. A *Kingella kingae* é uma colonizadora da orofaringe transmissível de criança para criança, especialmente nas creches. Este microrganismo deve ser ativamente pesquisado em crianças pequenas com suspeita de infeção osteoarticular. Estes pacientes apresentam-se com queixas osteoarticulares e com parâmetros inflamatórios laboratoriais ligeira a moderadamente elevados. A artrite séptica constitui a principal apresentação osteoarticular, sendo caracterizada por uma clínica pouco exuberante, bom estado geral e ligeiros aumentos nos parâmetros laboratoriais inflamatórios. No ponto oposto, a endocardite causada por *K. kingae* ostenta uma evolução clínica mais grave, com manifestações clínicas e parâmetros laboratoriais mais expressivos e possíveis sequelas graves.

Relativamente ao diagnóstico etiológico, a melhor forma de melhorar a identificação do agente passa por efetuar hemoculturas, inoculação de líquido sinovial em frascos de hemoculturas e o uso de técnicas de amplificação de ADN (técnica de PCR). O recurso a estas metodologias permite reduzir os procedimentos invasivos, nomeadamente biópsias ósseas, e a obtenção de resultados mais rápidos em comparação com os métodos de cultura microbiológica tradicionais.

O tratamento de doença invasiva por esta bactéria consiste essencialmente no recurso a antibioterapia, podendo ser necessário algum procedimento cirúrgico. Este microrganismo é muito sensível a antibióticos beta-lactâmicos, havendo poucas relatos de resistências. A antibioterapia correta permite tratar a situação da melhor forma, evitando sequelas a curto e longo prazo, bem como a diminuição do desenvolvimento de resistências microbianas aos antibióticos.

As perspectivas futuras nesta área passam por aumentar o nível de conhecimentos sobre a doença invasiva por *Kingella kingae*, educar de forma a reduzir a ocorrência de surtos e permitir a identificação precoce e tratamento apropriado. Além disto, é necessário a realização de estudos epidemiológicos a nível nacional para determinar a prevalência deste agente na comunidade portuguesa.

5. Referências Bibliográficas

1. Yagupsky P. Diagnosing *Kingella kingae* infections in infants and young children. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2017;15(10):925-34. Available from: <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1381557>
2. Al-Qwbani M, Jiang N, Yu B. *Kingella kingae*-Associated Pediatric Osteoarticular Infections: An Overview of 566 Reported Cases. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(14):1328-37.
3. Brooks, Geo. F; Carroll, Karen C.; Butel, Janet S.; Morse, Stephen A; Mietzner TA. Jawetz, Melnick & Adelberg's medical microbiology. 26th ed. New York, London: McGraw-Hill Companies; 2013. 251 p.
4. Garz I, Ver D, Caeiro JP, Avil NS, Sartori L, Ag C. Artritis séptica causada por *Kingella kingae* en pediatría. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2015;113(2):120-2. Available from: <http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2015/v113n2a21.pdf>
5. Murray, Patrick R.; Rosenthal, Ken S.; Pfaller MA. *Medical microbiology*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. 242 p.
6. El Houmami N, Mirand A, Dubourg G, Hung D, Minodier P, Jouve J-L, Charrel R, Raoult D, Fournier PE. Hand, foot and mouth disease and *Kingella kingae* infections. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2015;34(5):547-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25876094>
7. Dubnov-Raz G, Scheurman O, Chodick G, Finkelstein Y, Samra Z, Garty B-Z. Invasive *Kingella kingae* infections in children: clinical and laboratory characteristics. *Pediatrics*. 2008;122(6):1305-9.
8. Kanavaki A, Ceroni D, Tchernin D, Hanquinet S, Merlini L. Can early MRI distinguish between *Kingella kingae* and Gram-positive cocci in osteoarticular infections in young children? *Pediatr Radiol*. 2012;42(1):57-62.
9. Moro-Lago I, Talavera G, Moraleda L, González-Morán G. Clinical presentation and treatment of septic arthritis in children. *Rev Española Cirugía Ortopédica y Traumatol (English Ed)* [Internet]. 2017;61(3):170-5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1988885617300330>
10. Ceroni D, Cherkaoui A, Combescure C, François P, Kaelin A, Schrenzel J. Differentiating Osteoarticular Infections Caused By *Kingella Kingae* From Those Due to Typical Pathogens in Young Children. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2011;30(10):906-9. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00006454-201110000-00024>
11. Yagupsky P, Weiss-Salz I, Fluss R, Freedman L, Peled N, Trefler R, Porat N, Dagan R. Dissemination of *kingella kingae* in the community and long-term persistence of invasive clones. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(8):707-10.
12. Cherkaoui A, Ceroni D, Emonet S, Lefevre Y, Schrenzel J. Molecular diagnosis of

- kingella kingae osteoarticular infections by specific real-time PCR assay. *J Med Microbiol.* 2009;58(1):65-8.
13. Amit U, Flaishmakher S, Dagan R, Porat N, Yagupsky P. Age-dependent carriage of *Kingella kingae* in young children and turnover of colonizing strains. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2014;3(2):160-2.
 14. Yagupsky P, Porsch E, St Geme JW. *Kingella kingae*: An Emerging Pathogen in Young Children. *Pediatrics* [Internet]. 2011;127(3):557-65. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-1867>
 15. Yagupsky P. *Kingella kingae*: Carriage, transmission, and disease. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(1):54-79.
 16. Weiss-Salz I, Yagupsky P. *Kingella kingae* Infections in Children: An Update. In 2012. p. 67-80. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-0204-6>
 17. Principi N, Esposito S. *Kingella kingae* infections in children. *BMC Infect Dis.* 2015;15(1):1-7.
 18. Yagupsky, Pablo; Porat, Nurith; Pinco E. Pharyngeal colonization by *Kingella kingae* in children with invasive disease. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2009;28(2):155-7. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00006454-200902000-00017>
 19. Basmaci R, Ilharreborde B, Bidet P, Doit C, Lorrot M, Mazda K, Bingen E, Bonacorsi S. Isolation of *Kingella kingae* in the oropharynx during *K. kingae* arthritis in children. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2012;18(5):E134-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03799.x>
 20. Ceroni D, Dubois-Ferriere V, Cherkaoui A, Gesuele R, Combescure C, Lamah L, Manzano S, Hibbs J, Schrenzel J. Detection of *Kingella kingae* Osteoarticular Infections in Children by Oropharyngeal Swab PCR. *Pediatrics* [Internet]. 2013;131(1):e230-5. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2012-0810>
 21. Bidet P, Collin E, Basmaci R, Courroux C, Prisse V, Dufour V, Bingen E, Grimprel E, Bonacorsi S. Investigation of an outbreak of osteoarticular infections caused by *Kingella kingae* in a childcare center using molecular techniques. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2013;32(5):558-60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23348810>
 22. Amit U, Dagan R, Porat N, Trefler R, Yagupsky P. Epidemiology of invasive *kingella kingae* infections in 2 distinct pediatric populations cohabiting in one geographic area. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(4):415-7.
 23. De La Llana RA, Dubois-Ferriere V, Maggio A, Cherkaoui A, Manzano S, Renzi G, Hibbs J, Schrenzel J, Ceroni D. Oropharyngeal *Kingella kingae* carriage in children: Characteristics and correlation with osteoarticular infections. *Pediatr Res.* 2015;78(5):574-9.
 24. Olijve L, Podmore R, Anderson T, Walls T. High rate of oropharyngeal *Kingella kingae* carriage in New Zealand children. *J Paediatr Child Health.* 2016;52(12):1081-5.

25. Dubnov-Raz G, Ephros M, Garty BZ, Schlesinger Y, Maayan-Metzger A, Hasson J, Kassis I, Schwartz-Harari O, Yagupsky P. Invasive pediatric kingella kingae infections: A nationwide collaborative study. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(7):639-43.
26. Amit U, Dagan R, Yagupsky P. Prevalence of pharyngeal carriage of kingella kingae in young children and risk factors for colonization. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(2):191-3.
27. Ceroni D, Cherkaoui A, Ferey S. Kingella kingae osteoarticular infections in young children: clinical features and contribution of a new specific real-time PCR assay to the diagnosis. *J Pediatr Orthop [Internet].* 2010;30(3):301-4. Available from: http://journals.lww.com/pedorthopaedics/Abstract/2010/04000/Kingella_Kingae_Osteoarticular_Infections_in_Young.16.aspx
28. El Houmami N, Minodier P, Dubourg G, Mirand A, Jouve JL, Basmaci R, Charrel R, Bonacorsi S, Yagupsky P, Raoult D, Fournier PE. Patterns of Kingella kingae disease outbreaks. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(3):340-6.
29. Kehl-Fie TE, Miller SE, St. Geme JW. Kingella kingae expresses type IV pili that mediate adherence to respiratory epithelial and synovial cells. *J Bacteriol.* 2008;190(21):7157-63.
30. Kehl-Fie TE, Porsch EA, Yagupsky P, Grass EA, Obert C, Benjamin DK, St Geme JW. Examination of Type IV Pilus Expression and Pilus-Associated Phenotypes in Kingella kingae Clinical Isolates. *Infect Immun.* 2010;78(4):1692-9.
31. St. Geme JW, Porsch EA, Kehl-Fie TE. Modulation of kingella kingae adherence to human epithelial cells by type IV Pili, capsule, and a novel trimeric autotransporter. *MBio.* 2012;3(5):1-9.
32. Ceroni D, Dubois-Ferrière V, Anderson R, Combescure C, Lamah L, Cherkaoui A, Schrenzel J. Small risk of osteoarticular infections in children with asymptomatic oropharyngeal carriage of kingella kingae. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(9):983-5.
33. Porsch EA, Johnson MDL, Broadnax AD, Garrett CK, Redinbo MR, St. Geme JW. Calcium binding properties of the Kingella kingae PilC1 and PilC2 proteins have differential effects on type IV pilus-mediated adherence and twitching motility. *J Bacteriol.* 2013;195(4):886-95.
34. Kehl-Fie TE, Porsch EA, Miller SE, St. Geme JW. Expression of Kingella kingae type IV pili is regulated by sigma 54, PilS, and PilR. *J Bacteriol.* 2009;191(15):4976-86.
35. Maldonado R, Wei R, Kachlany SC, Kazi M, Balashova N V. Cytotoxic effects of Kingella kingae outer membrane vesicles on human cells. *Microb Pathog [Internet].* 2012;51(1-2):22-30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21443941> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3096010>
36. El Houmami N, Minodier P, Dubourg G, Martin-Laval A, Lafont E, Jouve JL, Charrel R, Raoult D, Fournier PE. An outbreak of Kingella kingae infections associated with hand, foot and mouth disease/herpangina virus outbreak in Marseille, France, 2013. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(3):246-50.

37. El Houmami N, Cointat V, Mirand A, Fouilloux V, Bzdrenga J, Bakour S, Minodier P, Dubois MA, Anave-Frapech F, Charrel R, Raoult D, Fournier PE. An outbreak of *Kingella Kingae* infections complicating a severe hand, foot and mouth disease outbreak in nice, France, 2016. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;36(5):530-2.
38. Basmaci R, Ilharreborde B, Doit C, Presedo A, Lorrot M, Alison M, Mazda K, Bidet P, Bonacorsi S. Two atypical cases of *Kingella kingae* invasive infection with concomitant human rhinovirus infection. *J Clin Microbiol*. 2013;51(9):3137-9.
39. Ceroni D, Kampouroglou G, Della Llana RA, Salvo D. Osteoarticular infections in young children: What has changed over the last years? *Swiss Med Wkly*. 2014;144(June):1-13.
40. Trifa M, Bouchoucha S, Smaoui H, Frikha M, Ben Marzouk S, Ben Ghachem M, Kechrid A, Fekih Hassen A, Ben Khalifa S. Microbiological profile of haematogenous osteoarticular infections in children. *Orthop Traumatol Surg Res* [Internet]. 2011;97(2):186-90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otsr.2010.10.005>
41. Mallet C, Ceroni D, Litzelmann E, Dubois-Ferriere V, Lorrot M, Bonacorsi S, Mazda K, Ilharreborde B. Unusually severe cases of *Kingella kingae* osteoarticular infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(1):1-4.
42. Basmaci R, Lorrot M, Bidet P, Doit C, Vitoux C, Penneçot G, Mazda K, Bingen E, Ilharreborde B, Bonacorsi S. Comparison of Clinical and Biologic Features of *Kingella kingae* and *Staphylococcus aureus* Arthritis at Initial Evaluation. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2011 Oct;30(10):902-4. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00006454-201110000-00022>
43. Jorge S, Sampaio I, Pedroso H, Fialho M, Brito A, Fonseca A. Doença Invasiva por *Kingella kingae* - a importância da hemocultura. *Acta Pediátrica Port*. 2010;41(5):214-6.
44. Le Hanneur M, Vidal C, Mallet C, Mazda K, Ilharreborde B. Unusual case of paediatric septic arthritis of the lumbar facet joints due to *Kingella kingae*. *Orthop Traumatol Surg Res* [Internet]. 2016;102(7):959-61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otsr.2016.05.019>
45. Ferroni A, Al Khoury H, Dana C, Quesne G, Berche P, Glorion C, Péjin Z. Prospective survey of acute osteoarticular infections in a French paediatric orthopedic surgery unit. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(9):822-8.
46. Lorrot M, Gillet Y, Gras Le Guen C, Launay E, Cohen R, Grimprel E. Antibiotic therapy of bone and joint infections in children: proposals of the French Pediatric Infectious Disease Group. *Arch Pediatr* [Internet]. 2017;24(12):S36-41. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X\(17\)30517-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X(17)30517-1)
47. Alcafache M, Ramos S, Alves P, Tavares D, Gouveia C. Uncommon *Kingella kingae* lytic bone lesions in children. *Pediatr Int*. 2016;58(3):244-5.
48. Ceroni D, Belaieff W, Kanavaki A, Llana RA Della, Lascombes P, Dubois-Ferriere V, Dayer R. Possible association of *kingella kingae* with infantile spondylodiscitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(11):1296-8.

49. Foster MA, Walls T. High rates of complications following *kingella kingae* infective endocarditis in children: A case series and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(7):785-6.
50. Amit U, Porat N, Basmaci R, Bidet P, Bonacorsi S, Dagan R, Yagupsky P. Genotyping of invasive *Kingella kingae* isolates reveals predominant clones and association with specific clinical syndromes. *Clin Infect Dis*. 2012;55(8):1074-9.
51. Levy PY, Fournier PE, Fenollar F, Raoult D. Systematic PCR detection in culture-negative osteoarticular infections. *Am J Med [Internet]*. 2013;126(12):1143.e25-1143.e33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.04.027>
52. Fernandes Machado SA, Ferreira Freitas JM, Alegrete da Silva NP, Coutinho Costa Moreira JM, Peixoto Pinto RA, de Melo Costa FG. Spondylodiscitis by *Kingella Kingae*. *Pediatr Infect Dis J [Internet]*. 2017;36(11):1096-7. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006454-201711000-00020>
53. Yagupsky P. Antibiotic Susceptibility of *Kingella kingae* Isolates From Children With Skeletal System Infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(2):2012