



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

EUNICE DE LACERDA MANDO MANGO

INFEÇÃO POR KINGELLA KINGAE EM IDADE PEDIÁTRICA

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA FERNANDA MARIA PEREIRA RODRIGUES

DOUTORA MARIANA SANTOS DE OLIVEIRA DOMINGUES

MARÇO 2024

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

INFEÇÃO POR KINGELLA KINGAE EM IDADE PEDIÁTRICA

Eunice de Lacerda Mando Mango¹

Ana Cláudia Cavadas Pereira de Almeida²

Fernanda Maria Pereira Rodrigues^{2,3}

Mariana Santos de Oliveira Domingues^{2,3}

1. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal
2. Hospital Pediátrico do Centro Hospital e Universitário de Coimbra, Portugal
3. Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

Correspondência: Eunice Mango – eunicemango98@hotmail.com

Índice

Lista de abreviaturas.....	4
Resumo.....	5
Abstract.....	6
Introdução.....	7
Métodos.....	9
Resultados.....	10
Discussão.....	14
Conclusão.....	18
Agradecimentos.....	19
Referências.....	20

Lista de abreviaturas

AS - artrite séptica

CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*

CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

DNA - *deoxyribonucleic acid*

IOA - infeção osteoarticular

Kk - *Kingella kingae*

OM - osteomielite

PCR - *polymerase chain reaction*

pCr - proteína C reativa

VS - velocidade de sedimentação

Resumo

Introdução: *Kingella kingae* (Kk) é um agente frequente de infecção osteoarticular (IOA) em idade pediátrica. Coloca múltiplos desafios diagnósticos pela apresentação clínica insidiosa, acesso nem sempre fácil ou possível de amostra biológica nas IOA e identificação microbiológica complexa por cultura clássica. Os progressos nas técnicas culturais e nos métodos de biologia molecular vieram aumentar a capacidade da sua deteção. O objetivo deste estudo é descrever os casos de infecção por Kk num hospital pediátrico terciário, com caracterização demográfica e clínica e com especial enfoque nos meios diagnósticos que foram recentemente introduzidos na instituição.

Métodos: Estudo retrospectivo descritivo dos doentes com infecção por Kk, identificada através de técnicas de *polymerase chain reaction* (PCR, disponível a partir de dezembro de 2022) e por cultura de material biológico, diagnosticadas num hospital pediátrico de nível III entre setembro de 2010 e julho de 2023.

Resultados: Ao longo do período em estudo foram diagnosticadas 38 infeções. A idade mediana foi de 15 meses (AIQ: 9), 20 do sexo masculino. Os diagnósticos mais frequentes foram osteomielite (18/38), artrite séptica (13/38) e bacteriémia oculta (4/38). A duração mediana de internamento foi 6 dias (AIQ: 1). A evolução foi favorável em todos. No período entre setembro de 2010 e novembro de 2022, houve 15 culturas positivas para Kk em 14 crianças (12 hemoculturas, 3 culturas de líquido sinovial). Após introdução da PCR ocorreu deteção em 30 crianças: 30 no exsudato da orofaringe, 3 no líquido sinovial e 3 culturas positivas (2 hemoculturas, 1 no líquido sinovial, todas com PCR positiva na orofaringe). Em 6 crianças com clínica inicial sugestiva de IOA e PCR positivas na orofaringe (20%), a restante investigação microbiológica, imagiológica e a evolução clínica não confirmaram o diagnóstico.

Discussão: A Kk causou maioritariamente IOA em crianças com idade <2anos, com evolução favorável. A introdução da PCR aumentou a capacidade de deteção da Kk, em particular na orofaringe, permitindo o diagnóstico muito provável quando associada a dados clínicos e imagiológicos compatíveis. A identificação etiológica é importante na abordagem terapêutica e na avaliação do prognóstico desta infeção.

Palavras-chave

Kingella kingae; crianças; pediatria; infeção; artrite séptica; osteomielite

Abstract

Introduction: *Kingella kingae* (Kk) is a frequent cause of osteoarticular infection (OAI) in children. It poses multiple diagnostic challenges due to its insidious clinical presentation, sometimes difficult or impossible access to biological samples in OAI, and complex microbiological identification through classical culture. Advances in culture techniques and molecular biology methods have increased the capacity for its detection. The aim of this study is to describe cases of Kk infection in a tertiary pediatric hospital, including demographic and clinical characterization, with a special focus on the diagnostic methods recently introduced in the institution.

Methods: Retrospective descriptive study of patients with Kk infection, identified through polymerase chain reaction (PCR) techniques (available from December 2022) and culture of biological material, diagnosed in a level III pediatric hospital between September 2010 and July 2023.

Results: Throughout the study period, 38 infections were diagnosed. The median age was 15 months (IQR: 9), with 20 male patients. The most frequent diagnoses were osteomyelitis (18/38), septic arthritis (13/38), and occult bacteremia (4/38). The median length of hospital stay was 6 days (IQR: 1). All patients had a favorable outcome. Between September 2010 and November 2022, there were 15 positive cultures for Kk in 14 children (12 blood cultures, 3 synovial fluid cultures). After the introduction of PCR, detection occurred in 30 children: 30 in oropharyngeal exudate, 3 in synovial fluid, and 3 positive cultures (2 blood cultures, 1 synovial fluid culture, all with positive PCR in the oropharynx). In 6 children with initial clinical suspicion of OAI and positive PCR in the oropharynx (20%), the remaining microbiological investigation, imaging, and clinical evolution did not confirm the diagnosis.

Discussion: Kk primarily caused OAI in children under 2 years of age, with a favorable outcome. The introduction of PCR increased the capacity for Kk detection, particularly in the oropharynx, allowing for a highly probable diagnosis when associated with compatible clinical and imaging data. Etiological identification is important in for treatment and prognosis.

Keywords

Kingella kingae; children; pediatrics; infection; septic arthritis; osteomyelitis

Introdução

A *Kingella Kingae* (Kk) é um coco-bacilo Gram-negativo, beta-hemolítico, anaeróbio facultativo, pertencente à família *Neisseriaceae* [1,2]. Foi identificada pela primeira vez na década de 60 do século XX por Elisabeth O. King, microbiologista e membro do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC).

Inicialmente foi considerada uma bactéria rara, causadora de bacteriemia, endocardite e infecções osteoarticulares [1-3]. Atualmente sabe-se que a Kk é um agente colonizador da orofaringe de crianças saudáveis. A colonização ocorre a partir dos 6 meses e aumenta progressivamente com a idade, atingindo o seu pico entre os 12-24 meses, diminuindo, consideravelmente, a sua incidência após os 30 meses [4]. A colonização é a fonte de transmissão entre crianças saudáveis, através de secreções respiratórias, e parece ser condição necessária para o desenvolvimento de doença invasiva [3].

A apresentação clínica mais comum é a infecção osteoarticular (IOA) nas crianças entre os 6 meses e os 4 anos, com maior incidência nos meses de outono e inverno, associada a infecções respiratórias recentes [3]. Pode manifestar-se sob a forma de artrite séptica (AS), osteomielite (OM) e espondilodiscite. As crianças afetadas apresentam geralmente um quadro com manifestações clínicas frustres, com febre baixa ou ausente. Os marcadores inflamatórios, proteína C reativa (pCr) e velocidade de sedimentação (VS), não estão habitualmente alterados, podendo apresentar uma elevação discreta. Pode também causar, embora mais raramente, pneumonia, epiglote, meningite, celulite e infecções oculares [3-5].

A identificação microbiológica desta bactéria é difícil nos meios de cultura habituais [5]. Por outro lado, a colheita de material biológico nas IOA pode ser complexa dada a sua localização [5]. Nos últimos anos têm-se verificado progressos importantes quer com os meios de cultura, quer com as técnicas de biologia molecular, particularmente com a utilização da *polymerase chain reaction* (PCR) [4,6]. Esta última veio permitir uma identificação mais frequente e mais célere, nomeadamente nas secreções da orofaringe, aumentando de uma forma significativa o número de diagnósticos definitivos e prováveis [4].

A maioria dos casos de doença por Kk, se reconhecida e tratada atempadamente com antibioterapia dirigida, terá bom prognóstico [7]. Contudo, como ainda permanece um microrganismo não rotineiramente pesquisado por técnicas de biologia molecular, o atraso diagnóstico é frequente, podendo comprometer a evolução [6].

O objetivo deste trabalho é caracterizar as infeções por Kk em idade pediátrica e analisar o impacto da introdução das técnicas de biologia molecular no diagnóstico destas infeções num hospital pediátrico de nível III entre 2010 e 2023.

Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo descritivo dos doentes admitidos no Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) com identificação de Kk entre setembro de 2010 e julho de 2023.

A deteção foi realizada por cultura (de sangue ou de líquido sinovial) e/ou por PCR no exsudato da orofaringe e no líquido sinovial, técnica disponível desde dezembro de 2022. Consideraram-se assim dois períodos: de setembro de 2010 a novembro de 2022 (era pré-biologia molecular) e de dezembro de 2022 a julho de 2023 (era da biologia molecular).

Os doentes foram identificados a partir dos resultados positivos para Kk obtidos a partir do Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Considerou-se infeção por Kk quando, perante manifestações clínicas e imagiológicas sugestivas de IOA, manifestações clínicas de celulite ou febre sem foco, este microrganismo foi identificado em produto biológico estéril ou em secreções da orofaringe, na ausência de outro agente.

Foram recolhidos os seguintes dados a partir do processo clínico: data de admissão, data de nascimento, sexo, antecedentes patológicos, frequência de infantário, sintomatologia no momento da admissão, exames auxiliares de diagnóstico realizados, necessidade de internamento, terapêutica, duração e evolução. Os dados foram inseridos numa base de registo anonimizado utilizando-se o programa Microsoft Office-Excel para posterior análise.

O estudo foi submetido a aprovação pela Comissão de Ética do CHUC (OBS.SF.195/2023).

Resultados

Foram avaliados 44 casos com identificação de Kk. Seis crianças com suspeita inicial de IOA, nas quais foi detetada Kk apenas na orofaringe, atendendo a que os outros exames complementares não confirmaram este diagnóstico, foram excluídas desta análise, pelo que o número de casos de infeção por Kk de setembro de 2010 a julho de 2023 foi de 38: 20 do sexo masculino, com idade mediana de 15 meses (AIQ: 9). Quase todos frequentavam o infantário (37/38) e 36 eram previamente saudáveis. Tiveram sintomas respiratórios (tosse, rinorreia ou obstrução nasal) nas duas semanas prévias à admissão 35 dos 38 doentes.

A distribuição dos casos de infeção Kk em crianças ao longo dos anos está representada na figura 1, com 24 dos 38 casos a ocorrer nos últimos 8 meses de estudo.

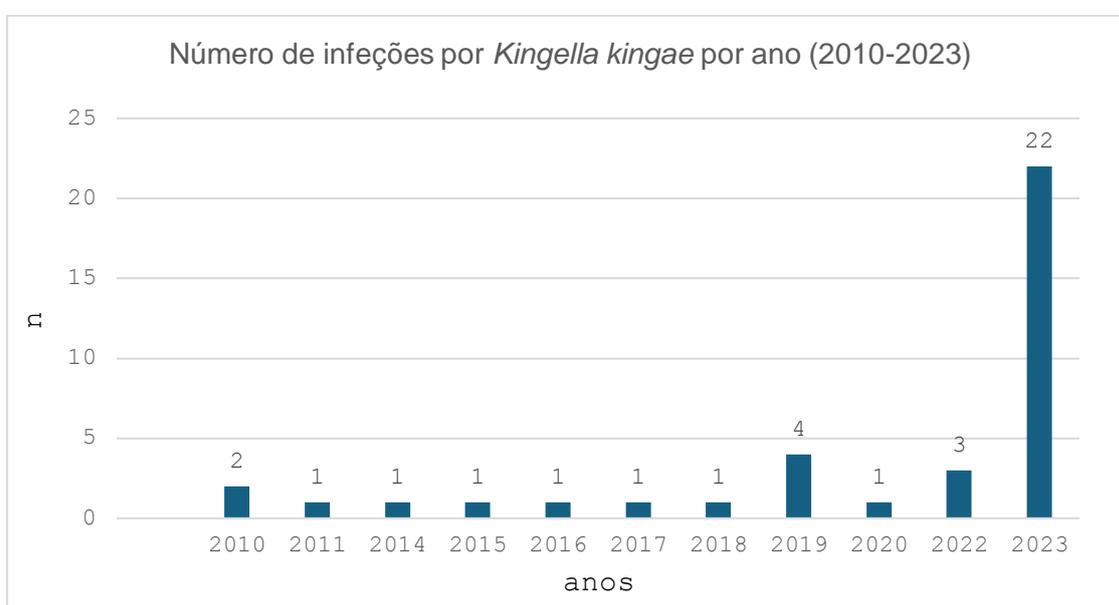


Figura 1. Distribuição dos casos de infeção por *Kingella kingae* em crianças entre setembro de 2010 e julho de 2023 (n=38).

Os principais sinais e sintomas encontrados foram: dor osteoarticular (35/38), claudicação/recusa de marcha (24/38), pseudoparalisia (27/38), febre (24/38), cuja mediana do pico máximo foi de 38,4°C (AIQ: 0,9), e sinais inflamatórios locais (17/38). À exceção dos sinais inflamatórios, mais frequentes a partir do segundo dia de doença, os outros sintomas surgiram maioritariamente no primeiro dia de doença.

Os diagnósticos mais frequentes foram osteomielite (OM) (18/38), artrite séptica (AS) (13/38), bacteriemia oculta (4/38) e celulite (3/38).

Em relação aos exames auxiliares de diagnóstico, os valores medianos e AIQ respectivas foram: hemoglobina 11,45 g/dL (AIQ: 1,4), leucócitos $15,02 \times 10^3/\mu\text{L}$ (AIQ: 5,4), neutrófilos $5,71 \times 10^3/\mu\text{L}$ (AIQ: 3,9), pCr 1,81 mg/dL (AIQ: 2,27) e VS 34 mm/1^ªh (AIQ: 24, N=31). A Kk foi identificada em hemocultura em 14/38 casos. Foi realizada cultura do líquido sinovial em 9 dos doentes com AS, tendo sido identificada Kk em 4.

Os exames imagiológicos, realizados em todas as crianças com IOA (31/38), incluíram ecografia osteoarticular (28/31), radiografia osteoarticular (20/31) e cintigrafia óssea (14/31).

Quanto às crianças diagnosticadas com bacteriemia oculta (4/38), uma realizou radiografia do tórax e ecocardiograma, outra apenas ecocardiograma e uma realizou radiografia lombar, ecocardiograma e cintigrafia óssea. Uma das crianças não realizou qualquer exame imagiológico. Todos os exames foram normais.

As crianças diagnosticadas com celulite (3/38) realizaram ecografia osteoarticular (2/3), radiografia osteoarticular (2/3) e cintigrafia óssea (1/3).

Todas as crianças receberam antibiótico. A maioria iniciou por via endovenosa, tendo posteriormente continuado por via oral. O esquema terapêutico mais frequente foi flucloxacilina por via endovenosa e cefuroxime por via oral. Apenas duas crianças cumpriram toda a antibioterapia por via oral: uma com flucloxacilina (celulite) e outra com amoxicilina e ácido clavulânico (bacteriemia oculta).

A duração mediana da antibioterapia por via endovenosa foi de 5 dias (AIQ: 2) e, por via por oral, de 3 semanas (AIQ: 4).

A maioria das crianças necessitou de internamento (33/38), com duração mediana de 6 dias (AIQ: 1). As duas crianças que fizeram antibioterapia apenas oral cumpriram a totalidade da terapêutica no domicílio. As outras três cumpriram a antibioterapia endovenosa em regime de hospital de dia, com ceftriaxone, passando posteriormente a oral no domicílio.

Foi realizada intervenção cirúrgica em 3 dos 7 casos de AS (artrocentese 1 e artrotomia com lavagem 2).

A evolução clínica foi favorável em todos, com ausência de mortes e de complicações pós-tratamento.

Era pré-biologia molecular (setembro de 2010 a novembro de 2022)

Até novembro de 2022 (período aproximado de 10 anos), houve 15 culturas positivas, em 14 crianças (12 hemoculturas, 3 culturas de líquido sinovial; numa criança com detecção em hemocultura e líquido sinovial).

Os casos distribuíram-se por todas as estações do ano, apesar de maior incidência no mês de dezembro (Figura 2).

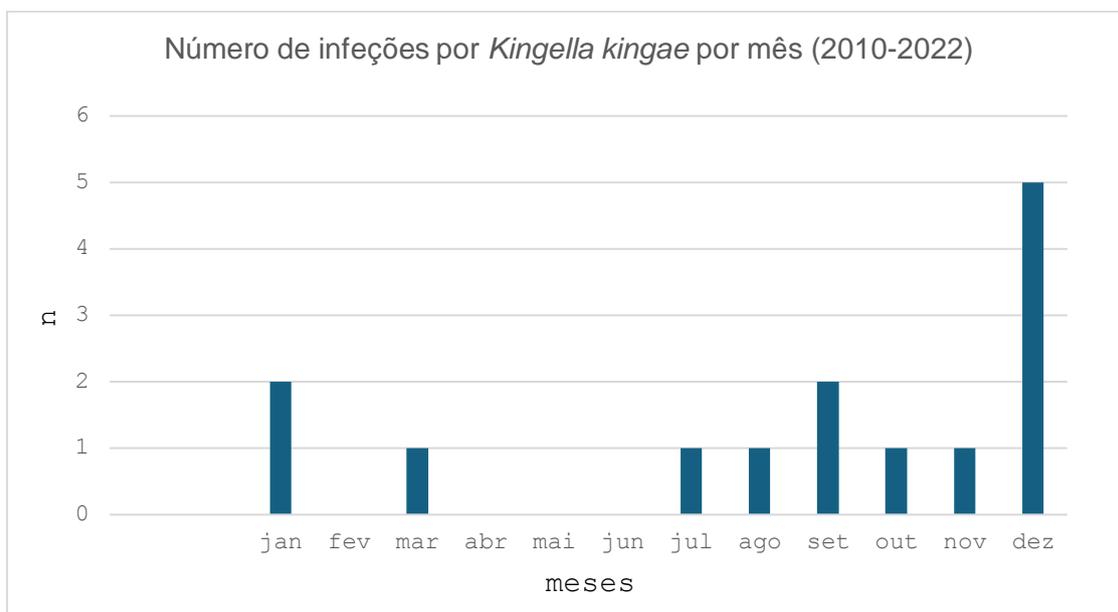


Figura 2. Distribuição mensal das infecções por *Kingella kingae* em crianças entre setembro de 2010 e novembro de 2022 (n=14).

Os diagnósticos mais frequentes foram artrite séptica (AS) (7/14), osteomielite (OM) (4/14) e bacteriemia oculta (3/14).

Os locais mais afetados foram o joelho (4/7) e a anca (2/7) na AS e o úmero na OM (3/4) (Quadro I).

Quadro I. Locais afetados nas IOA por *Kingella kingae* em crianças entre 2010 e 2022.

Local afetado	n
Joelho	4
Úmero	3
Anca	1
Punho	1
Articulação tibiotársica	1
Coxa	1
Total	11

Era da biologia molecular (dezembro de 2022 a julho de 2023)

A introdução da pesquisa de Kk por PCR no exsudato da orofaringe ou no líquido sinovial, sobretudo na suspeita de IOA, ocorreu em dezembro de 2022.

Até julho de 2023, foi identificada infecção por Kk em 24 crianças: 24 tinham PCR positiva no exsudato da orofaringe, 2 tinham PCR positiva no líquido sinovial (ambas com PCR positiva na orofaringe) e 2 tinham hemocultura positiva (ambas com PCR positiva na orofaringe). Os diagnósticos foram: OM (14/24), AS (6/24), celulite (3/24) e bacteriemia oculta (1/24).

Os locais mais afetados na OM foram a perna (4/14) e o tarso (3/14) e, na AS, foram o joelho (3/6) e a anca (3/6). Na celulite, o local mais afetado foi o pé (2/3).

Verificou-se infecção por Kk ao longo de todas as estações de ano, apesar de maior incidência no mês de maio (Figura 3).

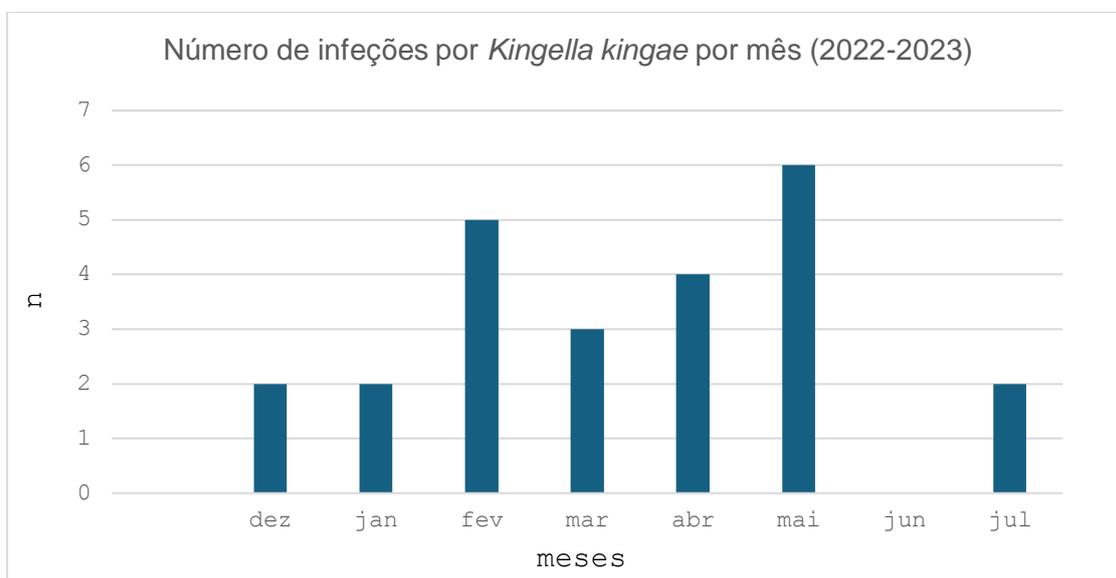


Figura 3. Distribuição mensal das infecções por *Kingella kingae* em crianças, após introdução de PCR, de dezembro de 2022 a julho de 2023 (n=24).

Discussão

Kk foi identificada majoritariamente em IOA, em idade pré-escolar, tendo a introdução das técnicas de biologia molecular aumentado significativamente o número de diagnósticos.

Enquanto estava apenas disponível a identificação por cultura, havia isolamento de Kk em zero a três casos por ano. A partir de dezembro de 2022, quando começou a ser realizada PCR para Kk, foram identificados 24 casos em 8 meses. Em trabalhos anteriores, a introdução desta técnica foi descrita como fundamental para o diagnóstico etiológico de IOA sem agente identificado [5,8,9]. Este achado veio reforçar a ideia de que a Kk pode não ser um microrganismo incomum e que apenas não se realizavam as técnicas diagnósticas ideais para a sua identificação. Um trabalho de revisão suíço, publicado em 2022, reforçou esta ideia. Nesse estudo, DeMarco *et al* referiram que a Kk deve ser considerada o principal patógeno responsável por IOA em crianças com menos de 4 anos, estando descritas taxas de 52 a 93,8% em IOA confirmadas microbiologicamente [7].

A detecção deste agente na orofaringe passou também a ser utilizada. No entanto, algumas crianças poderão ser apenas portadoras assintomáticas e outras podem ter tido contacto prévio com a bactéria e já não ter significado patológico naquele momento. Ceroni *et al*, no seu trabalho publicado em 2019, consideraram que, apesar de tudo, os portadores assintomáticos de Kk em que a origem da IOA fosse por agentes alternativos seriam excepcionais [10]. No nosso estudo, houve 6 de 30 crianças (20%) em que não se confirmou a doença por Kk, apesar do seu isolamento por PCR. Serão provavelmente portadoras assintomáticas. Este número é superior ao encontrado em outras séries semelhantes, onde foram descritas percentagens inferiores, entre 2,8 a 12% de portadores assintomáticos [4,11]. Contudo, nestes doentes não se confirmou IOA, tendo o diagnóstico final sido outro.

Em termos demográficos, a nossa amostra mostrou-se semelhante à descrita na literatura: idade mediana de 16 meses, com predomínio do género masculino, majoritariamente saudável e a frequentar a creche [12]. Em relação à creche, sendo este um lugar onde se verifica contacto próximo e prolongado entre crianças em idade pré-escolar, potencia a transmissão, sendo considerada um fator de risco [13,14]. Verificou-se também a distribuição sazonal conhecida, com maior incidência nos meses de outono/ inverno, com 23 dos 38 casos confirmados a ocorrer entre setembro e março, tal como descrito previamente por Katz *et al* [15]. Esta tendência sazonal pode relacionar-se com a associação às infeções víricas prévias ou concomitantes,

maioritariamente respiratórias altas, muitas vezes encontradas (neste estudo, 35/38), e mais comuns nesta altura do ano. Ao afetarem a integridade anatómica da mucosa, que representa a primeira barreira de defesa contra a invasão sanguínea, podem facilitar a disseminação da Kk [4,16].

A IOA foi, como seria de esperar a forma de doença mais comum, ocorrendo em 31 crianças das 38 que tiveram doença por Kk confirmada (82,6%). Esta percentagem é superior à relatada num estudo multicêntrico realizado em Israel, publicado em 2021, onde 52,6% (169/321) dos doentes tiveram IOA [14]. No entanto, tendo em conta que um dos critérios para pesquisa de Kk era ter sintomatologia sugestiva de IOA, poderá justificar que a maioria dos doentes tivesse esse diagnóstico.

Dentro das IOA, houve um predomínio da OM (18/38) sobre a AS (13/38). Adebisi EO *et al*, em 2023, ao reverem a microbiologia, epidemiologia, patofisiologia e manifestações clínicas da Kk, consideraram que a AS é a forma de IOA mais comum, [12]. No estudo de DeMarco *et al*, a AS também representava 53 a 82% das IOA contra 15 a 31% da OM [7].

Os locais mais frequentemente afetados na AS foram a anca e os joelhos, em concordância com o padrão conhecido, onde as articulações de carga predominam [4,7,8]. No que diz respeito à OM, o úmero foi local mais afetado, o que corrobora a tendência para o envolvimento de ossos longos, como o úmero, o fémur, a tíbia, o rádio e a ulna [4,7,8].

No nosso estudo, não houve nenhum diagnóstico de espondilodiscite por Kk. Esta é, contudo, descrita como a terceira forma mais comum de IOA por esta bactéria [7]. Samara *et al*, no seu artigo de revisão sobre infeções espinhais por Kk em crianças, publicado em 2022, referiram que este é o principal agente responsável por espondilodiscite entre os 6 e os 48 meses, devendo sempre ter-se em consideração na abordagem desses doentes [17].

A IOA por Kk é habitualmente descrita como tendo um quadro clínico ligeiro ou frustre, sobretudo quando comparando com os agentes clássicos, como *Staphylococcus aureus* ou organismos Gram-negativos, associados habitualmente a quadros clínicos mais dramáticos, com prostração, febre elevada (>38°C) e acentuada resposta inflamatória [18]. Em relação à febre, relatada em mais de metade dos doentes, caracterizou-se por elevação ligeira a moderada da temperatura corporal, conforme descrito em outros trabalhos [5,8].

Nesta amostra observou-se uma contagem de leucócitos e de neutrófilos dentro dos valores de referência para a idade. Este achado é conhecido e descrito em outras séries, onde apenas 11,2% da amostra teria elevação destes valores [1,8,19]. No nosso estudo confirmou-se elevação ligeira dos marcadores inflamatórios, pCr e VS, em concordância com o padrão reconhecido da IOA por Kk [19].

Na nossa amostra houve três diagnósticos de celulite, com identificação de Kk por PCR em todos. Este é um diagnóstico menos habitual, também descrito em outros trabalhos, onde se constata números igualmente pequenos (10%) [7].

Quatro crianças tiveram diagnóstico final de bacteriemia oculta por Kk, o que corresponde a 10,5% dos casos, valor que é menor do que o relatado em dois estudos de Israel, onde a bacteriemia correspondeu a 29 e 43,6% dos doentes, respetivamente [12,16]. Esta é, aliás, a forma de apresentação mais frequente, depois das IOA [20,21]. Nestes doentes, apesar de habitualmente terem cursos clínicos ligeiros, deve sempre ser feito o despiste de outros focos de infeção, particularmente de endocardite [14,22].

Uma vez que até há poucos anos a Kk era considerada uma causa menos comum de IOA e tendo em conta a potencial gravidade do *Staphylococcus aureus*, a maioria dos centros opta por esquemas terapêuticos empíricos que incluem a administração parentérica de um antibiótico beta-lactâmico resistente às penicilinas como a flucloxacilina. Assim que a Kk é isolada, esta terapêutica pode ser alterada: para ampicilina endovenosa, se for excluída a resistência aos beta-lactâmicos, ou cefuroxima endovenosa, se esta resistência se confirmar. A alteração para a via oral e duração total da terapêutica pode ser decidida com base na evolução clínica favorável e na melhoria dos parâmetros analíticos. Tradicionalmente, a duração da antibioterapia ia de 2-3 semanas na AS a 4 semanas na OM. As recomendações atuais incluem cursos antibióticos mais curtos e alteração mais precoce para via oral. Alcobendas *et al*, em 2018, publicou uma série de 12 doentes com IOA por Kk, todos com menos de 24 meses de idade e bom estado geral, que fizeram a totalidade da antibioterapia por via oral, durante 21 a 28 dias, após artrocentese e lavagem, com boa evolução [23]. Apesar de se terem realizado vários estudos sobre a antibioterapia mais indicada nas infeções por Kk nos últimos anos [21], ainda não existem estudos com evidências sólidas sobre qual antibiótico terá maior eficácia, nem mesmo sobre a duração do seu tratamento [7-9].

Como descrito noutras casuísticas, apenas um pequeno número de doentes da nossa amostra necessitou de tratamento cirúrgico [24,10].

Comparando os períodos, antes e depois da implementação da PCR no diagnóstico da infeção por Kk, verificou-se uma maior frequência de OM (47% vs 29%), facto

provavelmente explicado pelo acesso difícil às amostras biológicas na OM, o que condicionava o diagnóstico etiológico na era pré-PCR.

À semelhança do que se conhece da infeção por Kk, o prognóstico é bom, não se tendo verificado óbitos nem sequelas [7,25]. A evolução foi favorável em todos os casos.

As principais limitações deste estudo são: o tamanho reduzido da amostra, apesar de ter aumentado consideravelmente a partir do momento em que iniciou a pesquisa por PCR, respondendo a um dos principais objetivos, que era perceber o impacto desta técnica diagnóstica; o carácter retrospectivo, dificultando a colheita e análise de alguns dados; e o facto de que o isolamento da Kk na orofaringe torna o diagnóstico etiológico provável mas não pode ser considerado definitivo, apesar de se terem reportado boas taxas de sensibilidade e especificidade.

Conclusão

A Kk é um agente frequente de IOA nas crianças em idade pré-escolar. A introdução da técnica de PCR representou um avanço importante na sua deteção. A identificação por PCR nas secreções da orofaringe, que é uma amostra de fácil obtenção, em combinação com dados clínicos e imagiológicos, permitiu considerá-la o agente infeccioso mais provável num número adicional de casos. A identificação do agente etiológico poderá ter implicações na escolha e duração da antibioterapia bem como na avaliação do prognóstico.

Agradecimentos

Agradeço á Dr.^a Mariana Domingues por ter aceitado orientar este trabalho, pela paciência imensurável, dedicação, disponibilidade e todos os conhecimentos transmitidos ao longo da realização deste trabalho.

Agradeço á Prof.^a Fernanda Rodrigues pela coorientação deste trabalho e pela revisão científica.

Agradeço á Dr.^a Ana Cláudia Cavadas pela seu, indescritível, apoio, dedicação, paciência e contribuição ao longo da realização deste trabalho.

Agradeço aos meus pais, Armando e Deyse, pelo amor incondicional, por prestarem todo o apoio possível e cuidarem de mim, e aos meus irmãos por toda a paciência, apoio e otimismo.

Agradeço ao meu noivo pela paciência, apoio e todo o suporte.

Agradeço aos meus amigos, pelo suporte, conversas de incentivo e compreensão ao longo de todo este percurso.

Agradeço á Deus, cuja infinita sabedoria me sustentou a cada passo desta jornada académica, fortalecendo e iluminando o meu caminho.

Referências bibliográficas

1. Henriksen SD, Bøvre K. *Moraxella kingii* sp.nov., a haemolytic, saccharolytic species of the genus *Moraxella*. J Gen Microbiol. 1968;51:377-385.
2. Henriksen SD, Bøvre K. Transfer of *Moraxella kingae* Henriksen and Bøvre to the genus *Kingella* gen. nov. in the family Neisseriaceae. Int J Syst Bacteriol. 1976;26(4):447-450.
3. Jorge S, Sampaio I, Pedroso H, Fialho M, Brito A, Fonseca A. Doença invasiva por *Kingella kingae* – a importância da hemocultura. Acta Pediatr Port. 2010;41(5):214-6.
4. Yagupsky, P. The Past, Present, and Future of *Kingella kingae* Detection in Pediatric Osteoarthritis. Diagnostics. 2022;12 (12):2932.
5. Yagupsky P, Porsch E, St Geme JW. *Kingella kingae*: An Emerging Pathogen in Young Children. Pediatrics.2011;127(3):557–65.
6. Valaikaite R, El Houmami N, Spyropoulou V, Braendle G, Ceroni D. *Kingella kingae*: from oropharyngeal carriage to pediatric osteoarticular infections. Expert Review of Anti-Infective Therapy. 2018;16:2,85-87.
7. DeMarco G, Chargui M, Coulin B, Borner B, Steiger C, Dayer R, Ceroni D. *Kingella kingae* Osteoarticular Infections Approached through the Prism of the Pediatric Orthopedist. Microorganisms. 2021;10(1):25.
8. Coulin B, Demarco G, Spyropoulou V, Juchler C, Vendeuvre T, Habre C *et al.* Osteoarticular infection in children. Bone Jt. J. 2021;103-b,578–583.
9. Moutaouakkil K, Oumokhtar B, Abdellaoui H *et al.* First report of *Kingella kingae* diagnosed in pediatric bone and joint infections in Morocco. BMC Infect Dis 21, 697 (2021).
10. Ceroni D, Dayer R, Steiger C. Are we approaching the end of pediatric culture-negative osteoarticular infections? Future Microbiol. 2019; 14:917-919.
11. Anderson de la Llana R, Dubois-Ferriere V, Maggio A, *et al.* Carruagem orofaríngea *Kingella kingae* em crianças: características e correlação com infecções osteoarticulares. Pediatr Res. 2015;78(5):574–579.
12. Adebisi EO, Ayoade F. *Kingella Kingae*. [Updated 2023 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
13. El Houmami N, Minodier P, Dubourg G, Mirand A, Jouve J, Basmaci R, *et al.* Patterns of *Kingella kingae* disease outbreaks. Pediatr Infect Dis J. 2016;35(3):340-6.

14. Dubnov-Raz G, Ephros M, Garty BZ, Schlesinger Y, Maayan-Metzger A, Hasson J *et al.* Invasive Pediatric *Kingella kingae* Infections: A Nationwide Collaborative Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(7):639-643.
15. Yagupsky P, Peled N, Katz O. Epidemiological features of invasive *Kingella kingae* infections and respiratory carriage of the organism. *J Clin Microbiol.* 2002;40(11): 4180-4.
16. Yagupsky P. Pharyngeal Colonization by *Kingella kingae*, Transmission, and Pathogenesis of Invasive Infections: A Narrative Review. *Microorganisms.* 2022;10(3):637.
17. Samara E, Lutz N, Zambelli PY. *Kingella kingae* Spinal Infections in Children. *Children (Basel).* 2022;9(5):70.
18. Bogdanová K, Doubravská L, Vágnerová I, Hricová K, Pudová V, Roderová M, Papajk J, Uvízl R, Langová K, Kolár M. Clostridioides difficile and Vancomycin-Resistant Enterococci in COVID-19 Patients with Severe Pneumonia. *Life (Basel).* 2021 Oct 22;11(11): 1127.
19. Saavedra-Lozano J, Falup-Pecurariu O, Faust SN, Girschick H, Hartwig N, Kaplan S, *et al.* Bone and joint infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(8):788-799.
20. Yagupsky P. Diagnosing *Kingella kingae* infections in infants and young children. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(10):925-934.
21. Yagupsky P. *Kingella kingae*: carriage, transmission, and disease. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(1):54-79.
22. Yagupsky P, Dagan R. *Kingella kingae* bacteriemia in children. *Pediatric Infect Dis J.* 1994;13(12):1148-9.
23. Alcobendas R, Murias S, Remesal A, Calvo C. Oral treatment of osteoarticular infections caused by *Kingella kingae* in children. *Eur J Rheumatol.* 2018;5:147-8.
24. Juchler C, Spyropoulou V, Wagner N, Merlini L, Dhouib A, Manzano S, *et al.* The contemporary bacteriologic epidemiology of osteoarticular infections in children in Switzerland. *J Pediatr.* 2018;194:190-196.e1.
25. Al-Qwbani M, Jiang N, Yu B. *Kingella kingae*-associated pediatric osteoarticular infections: an overview of 566 reported cases. *Clin Pediatr.* 2016;55(14):1328-37.