
ACTA MÉDICA PORTUGUESA

ACTA MED PORT.

ISSN:0870-399X

e-ISSN:1646-0758



3 | 21

Número 3
Série II
Lisboa

Volume 34
Março 2021
Publicação Mensal



Editor-Chefe: Tiago Villanueva

Co-Editores: Miguel Guimarães, António Araújo, Carlos Diogo Cortes, Alexandre Lourenço

Editores-Chefe Adjuntos: Helena Donato, Pedro Escada **Editores Associados:** Henrique Alexandrino, Bernardo Gomes, Filipe Martinho, Marina Pinheiro, João Carlos Ribeiro, Tiago Torres.

AMP-Student - Editor-Chefe: João Faria **Editores Associados:** Andreia Lopes, António Lopez, Bárbara Rodrigues, Cláudio Cortesão de Almeida, Filipa Domingues, Inês Pereira, Maria Viegas, Marta Ribeiro **Editor de Imagem:** Francisca Mesquita **Editor de Redes Sociais:** Alexandra Faria

Coordenação Editorial: Carla de Sousa **Assistente Editorial:** Miguel Reis **Digital Content Manager:** Rui Matos **Open Journal System:** José Carona Carvalho **Webmaster:** José Matias / Justweb **Tradutor:** Miguel Fontes.

Editores Emeriti: Alberto Galvão Teles (1978 – 1987), F. Veiga Fernandes (1987 – 1993), A. Sales Luís (1993 – 1996), Carlos Ribeiro (1996 – 1998), J. Germano Sousa (1999 – 2004), Pedro Nunes (2005 – 2010), Rui Tato Marinho (2011 – 2016), José Manuel Silva (2017).

Propriedade, Edição, Administração e Sede da Redação: Ordem dos Médicos (NIPC 500 984 492)

Av. Almirante Gago Coutinho, 151. 1749-084 Lisboa, Portugal. Tel: +351 21 151 71 00 E-mail: secretariado@actamedicaportuguesa.com

ISSN:0870-399X | e-ISSN: 1646-0758

Assinaturas: Nacional: 300 Euros; Internacional: 350 Euros

AMP34(3) - Março de 2021



Registo: Inscrito na Entidade Reguladora para a Comunicação Social com o N° 106 369

Depósito legal: 20 957/88

Estatuto Editorial: http://www.actamedicaportuguesa.com

Conselho Científico

Presidentes dos Colégios da Especialidade

Anestesiologia: Antonio Marques da Silva
Cardiologia Pediátrica: Sílvia Alcina de Carvalho Alvares
Cirurgia Geral: A. Menezes da Silva
CNMI: Carlos Daniel Teixeira Mendonça
Dermatovenereologia: Paulo Manuel Leal Filipe
Medicina Desportiva: José Pedro de Pinho Marques
Medicina Geral e Familiar: Paulo Pereira dos Santos
Medicina Interna: Pedro Miguel Guimarães Marques da Cunha
Medicina Intensiva: José Artur Paiva
Medicina Legal: Sofia Lalandia Frazão
Medicina do Trabalho: José Ferreira Leal
Nefrologia: Artur Jorge Pereira Mendes
Neurocirurgia: Carlos Vara Luíz
Otorrinolaringologia: Miguel Quintanilha Torres Magalhães
Pediatria: Jorge Amil Dias
Psiquiatria: António dos Reis Marques

Coordenadores Subespecialidades

Neuropediatria: Rita Margarida Barão Lopes da Silva
Psiquiatria Forense: José Fernando Santos Almeida

Adalberto Campos Fernandes
A. Castro Caldas
A. Melo Silvestre
A. Sousa Guerreiro
António Barbosa
António Coutinho
António Parreira
António Rendas
António Vaz Carneiro
Belmiro Rosa (Angola)
Carla Carrilho (Moçambique)
Catarina Resende de Oliveira
Celso Matos (Bélgica)
Constantino Sakellarides
Corália Vicente
Daniel Lavanchy (Suíça)
Daniel Müller (EUA)
Daniel Sampaio
Domhall MacAuley (Reino Unido)
Duarte Nuno Vieira
Eduardo Barroso
Esperança Pina
F. Caseiro Alves
F. Castro e Sousa
Fátima Carneiro
Flávia Carrilho (Brasil)
Francisco Antunes
Francisco Cruz
Francisco George
Graça Porto
H. Bicha Castelo
Henrique Barros
João O'Neill
J. Ducla Soares
J. Mendes Almeida
J. M. Caldas de Almeida
J. M. Nascimento Costa

J. Pereira Miguel
J. Rodrigues Pena
Jaime Branco
João Gira
João Paço
José Fraga
José Luís Medina
José Luiz Gomes Amaral (Brasil)
José Martínez Oliveira
Juan Gervás (Espanha)
Khalid Khan (Reino Unido)
Linhares Furtado
Luís Costa
Luís Taborda Barata
Manuel Abecassis
Manuel Antunes
Manuela Carvalho
Maria Carmo Fonseca
Michael Tapley (Reino Unido)
Miguel Carneiro de Moura
Miguel Castelo Branco
Miguel Castelo Branco Sousa
Miguel Correia
Miguel Oliveira e Silva
Paul Hébert (Canadá)
Paulo Costa
Paulo Ferrinho
Paulo Nicola
Pedro Pita Barros
Ricardo Batista Leite
Richard Roberts (EUA)
Rueff Tavares
Rui Castro
Rui Vaz
Rui Victorino
Sobrinho Simões
Vasco Maria

Ordem dos Médicos / Portuguese Medical Association

Bastonário

Miguel Guimarães

Presidentes dos Conselhos Regionais

Norte: António Araújo • **Centro:** Carlos Diogo Cortes • **Sul:** Alexandre Lourenço



O Estado das Disparidades em Saúde dos Luso-Americanos



Carlos A.O. PAVÃO¹, Grayson E. GUNN¹, Rebeca G. GOLDEN¹
Acta Med Port 2021 Mar;34(3):171-172 ▪ <https://doi.org/10.20344/amp.15659>

Keywords: Healthcare Disparities; Health Services Accessibility

Palavras-chave: Acesso aos Serviços de Saúde; Disparidades em Assistência à Saúde

Historically, the United States (US) has been a magnet for Portuguese immigrants; there are several states with a significant population of Portuguese immigrants or Americans who claim Portuguese ancestry. Portuguese Americans are a diverse population consisting of people of Portuguese descent or immigrants from continental Europe, the Azores, and Madeira. The New England states of Massachusetts, Rhode Island, and Connecticut, along with New Jersey and New York, have a large concentration of Portuguese Americans; these people are mainly Azorean and Madeiran Portuguese and came to the United States to work in the textile mills.¹ The states of Hawaii and California were also desirable immigration attraction for Azoreans to work in the agricultural and farming industries. In the last 20 years, the state of Florida has become a retirement center, now hosting several communities of Portuguese American retirees and former residents of the New England states, New Jersey, and New York.¹ Additionally, many second and third generation Portuguese Americans have relocated to Texas, Nevada, Oregon, New Hampshire, Maine, and Vermont in search of new professional and economic opportunities.¹

Today, the image of a Portuguese American varies from the typical immigrant profile (e.g., those who emigrated 20 to 30 years ago) to those who are second and third generation. There are approximately 1.3 million Portuguese Americans by ancestry, and approximately 180 000 Portuguese by country of birth.¹ The size of the Portuguese American is comparable to other ethnic populations within the United States. There are 1.4 million Portuguese Americans compared to 1.8 million Cuban Americans, 1.6 million Vietnamese Americans, and 1.4 million Korean Americans.¹ A notable difference between Portuguese Americans and other ethnic American populations is evident in their lack of presence in the published health disparities literature. There is much published health disparities research on Cuban,² Vietnamese,³ and Korean Americans,⁴ yet Portuguese Americans have received little attention.

The weak presence of published literature on health disparities poses a problem for addressing the health needs of Portuguese Americans. The earliest call for health dis-

parities and services research was a 1974 article published by Francis Rogers.⁵ Health and medical topics discussed in Roger's original article included a need for tuberculosis prevention and folklore medical practices, as well as general health outcomes and incidence rates of disease among Portuguese immigrants. Out of the 15-page article, approximately six sentences addressed health, medicine, and folklore medicine. Roger's focus on medicine was limited but was also a call to action for Portuguese Americans, and other researchers, to focus on health and medicine for Portuguese American communities. Since the 1970s, this call to action was heard by few. Before 1999, a total of eight published peer reviewed articles addressed health or medical concerns of Portuguese Americans, with the earliest being Roger's 1974 article. Since 2000, approximately 30 articles have been published and addressed a variety of health disparities topics from mental health to cancer. Most of the literature published focused on mental health, followed by studies on substance abuse, sexually transmitted diseases, intimate partner violence, Machado's disease, and access to healthcare. Less than half of the published studies had at least one author with a Portuguese surname or Portuguese American background. This lack of Portuguese American presence speaks to a larger issue of the lack of Portuguese Americans in medical schools, schools of public health, and nursing schools who are interested in health services research and implementation science.

The question of how to move the Portuguese American health disparities research and literature forward is both complex and rooted in public health and medical social justice concerns.⁶ As Marmot noted, "health inequalities that are avoidable and are not avoided are unjust."⁶ The importance and emphasis of this injustice is directly connected to the role of data and how data can mitigate health disparities and health injustices, as well as how Portuguese American people are demographically represented within health data. If public health and medical researchers and practitioners have health data, then we can begin to address health disparities through targeted evidence-based strategies. The next section will address why there is a lack of health data for Portuguese Americans.

1. Georgia State University, Atlanta, Georgia, United States of America.

✉ Autor correspondente: Carlos A.O. Pavão. cpavao@gsu.edu

Recebido: 06 de janeiro de 2021 - Aceite: 06 de janeiro de 2021 - Online issue published: 01 de março de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021



Within the public health and medical literature, Portuguese Americans are considered both White and part of the Latino ethnic identity.⁷⁻⁹ The members of the Hispanic Congressional Caucus have current members who are of Azorean and Portuguese ancestry and that includes U.S. Representative Lori Ann Loureiro Trahan (parents are Azorean and from Mainland Portugal), and U.S. Representative Devin Nunes (both parents are Azorean), and Former U.S. Senator Ben Nighthorse Campbell (mother was Portuguese). Through the Portuguese American Leadership Council (PALCUS) 'Make Portuguese Count' campaign for the 2020 United States Census, those of Portuguese ancestry are encouraged to identify themselves as Portuguese. In other words, for PALCUS, Portuguese American are White and not considered Latino. There have also been several newspaper articles questioning if Portuguese Americans are White or Latino.^{10,11} This confusion in how to consider Portuguese ethnicity has direct implications for health data collection. If public health and the medical literature consider Portuguese Americans either White or Latino, then how can health services professionals get an accurate picture of the current health disparities? If elected officials are considered Hispanic, and there is a current debate on how Portuguese Americans ethnically identify – then how can policy makers and health service professionals get an accurate picture of current health disparities? This debate creates barriers against a unified approach to address Portuguese American health disparities. This is especially of concern as public health and medical professionals attempt to redress how COVID-19 impacts certain marginalized communities. Are Portuguese Americans White or Latino? When this question is addressed within health informatics, then we can get a complete picture of how COVID-19 impacted the Portuguese American community. Right now, we have limited anecdotal data on COVID-19 outcomes in Portuguese Americans.

In addition to the question around Portuguese American ethnicity, there are also other underlying issues that contribute to the lack of current knowledge of Portuguese American health disparities. There is lack of health disparities research on Portuguese Americans in the United States.

There are several Portuguese American public health and medical scholars, but they primarily conduct research on Latino populations. The lack of interest in Portuguese American health disparities is in part due to lack of health disparities data, and without data it is difficult to get research projects funded in the United States. With data limitations, it is hard to contribute new literature to the public health and medical literature.

Given these current data limitations, there are opportunities to move forward and rethink how Portuguese American health disparities research and practice could occur. One strategy is to engage elected Portuguese American officials to fund initiatives related to Portuguese Americans. A second strategy is to develop purposeful and targeted Portuguese and American university partnerships; these partnerships may include collaborative research projects within the United States as well as in Portugal. This idea is not new. Portugal has three Portugal Programs university partnerships – Massachusetts Institute of Technology, Carnegie Mellon University, and University of Texas, Austin. These three programs explore emerging frontiers in science with a global application through education, research and commercializing new discoveries. At the time of writing this article, there are no Portuguese and American partnerships focused on public health and/or medicine.

Lastly, as a result of new public health and medical partnerships, research initiatives between Portuguese and non-Portuguese students may occur and result in a shared cross Atlantic collaborative research projects exploring the health disparities of Portuguese communities. These cross Atlantic collaborative partnerships could lead to the development of online course student projects in which students from Portugal and the United States learn from each other. There is still much to do to understand and address Portuguese American health disparities, and the goal of this article is to stimulate future conversations.

ACKNOWLEDGMENTS

I would like to thank Dr. Tiago Villanueva for his interest of Portuguese American in health disparities.

REFERENCES

1. FactFinder A. "2016 American Community Survey Selected Population Tables". [accessed 2020 Dec 22]. Available from: <https://data.census.gov/cedsci/table?d=ACS%205-Year%20Estimates%20Data%20Profiles&tid=ACSDP5Y2016.DP05>.
2. Blumenshine P, Egerter S, Barclay CJ, Cubbin C, Braveman PA. Socioeconomic disparities in adverse birth outcomes: a systematic review. *Am J Prev Med*. 2010;39:263-72.
3. Nguyen BH, Stewart SL, Nguyen TT, Bui-Tong N, McPhee SJ. Effectiveness of lay health worker outreach in reducing disparities in colorectal cancer screening in Vietnamese Americans. *Am J Public Health*. 2015;105:2083-9.
4. Shin CN, Keller C, An K, Sim J. Cardiovascular disease in Korean Americans: a systematic review. *J Cardiovasc Nurs*. 2018;33:82-93.
5. Rogers FM. The Portuguese of Southeastern New England: suggestions for research. *Luso-Brazilian Rev*. 1974;11:3-18.
6. Marmot M. Social justice, epidemiology and health inequalities. *Eur J Epidemiol*. 2017;32:537-46.
7. Dos Santos H, Tonstad S, Montgomery S, Paalani M, Faed P. Smoking cessation behavior in male Portuguese Californians. *Calif J Health Promot*. 2011;9:68-76.
8. James S, Navara GS, Clarke JN, Lomotey J. An inquiry into the "agonies" (agonias) of Portuguese immigrants from the Azores. *Hisp J Behav Sci*. 2005;27:547-64.
9. Arana, M. The elusive Hispanic/Latino identity. *Nieman Rep*. 2001;55:8.
10. Barone M. Are Portuguese Hispanic? *Washington Examiner*. 2013. [accessed 2021 Jan 03]. Available from: <https://www.washingtonexaminer.com/are-portuguese-hispanic>.
11. Cabral A. In the USA, are the Portuguese really Hispanics? *SouthCoast Today*. 2019. [accessed 2021 Jan 03]. Available from: <https://www.southcoasttoday.com/opinion/20190718/letter-in-usa-are-portuguese-really-hispanics>.

O Papel da Farmacovigilância em Contexto da Pandemia por COVID-19

The Role of Pharmacovigilance in the COVID-19 Pandemic



Renato FERREIRA-DA-SILVA^{1,2,3}, Inês RIBEIRO-VAZ^{1,2,3}, Manuela MORATO⁴, Ana Marta SILVA^{1,2,3}, Jorge JUNQUEIRA POLÓNIA^{1,2,5}

Acta Med Port 2021 Mar;34(3):173-175 • <https://doi.org/10.20344/amp.15375>

Palavras-chave: COVID-19; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Farmacovigilância; Monitorização de Medicamentos; Sistemas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos

Keywords: Adverse Drug Reaction Reporting Systems; COVID-19; Drug Monitoring; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Pharmacovigilance

INTRODUÇÃO

A farmacovigilância foi definida pela Organização Mundial da Saúde como a ciência e as atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos ou qualquer outro problema de segurança relacionada com medicamentos.¹ Apesar de serem conhecidos historicamente vários episódios relacionados com a segurança dos medicamentos,² foi o 'desastre da talidomida' nos anos 60 (com o surgimento de milhares de casos de focomelia em crianças expostas à talidomida durante o desenvolvimento intrauterino)³ que marcou um ponto de viragem na consciencialização mundial para a necessidade de criar mecanismos efetivos de farmacovigilância.⁴ Desde então, o início da comercialização de novos medicamentos é acompanhado pela implementação de sistemas que permitam a sua monitorização e respetiva minimização dos riscos.

Sistema Nacional de Farmacovigilância

Em Portugal, o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) foi criado em 1992 e tem atravessado diferentes fases ao longo da sua evolução, com reflexo nas competências dos seus profissionais, nos processos que desenvolveu, e nas tecnologias de suporte da informação de segurança que lhe estão associadas. O SNF iniciou um processo de descentralização em 2000, com a criação de quatro unidades regionais de farmacovigilância (URF), uma delas a Unidade de Farmacovigilância do Porto (UFPorto). Este processo foi reforçado em 2017 e 2018, existindo atualmente nove URF disseminadas por todo o território nacional. Cada uma destas URF tem um papel fundamental na sensibilização dos profissionais de saúde e consumidores das áreas geográficas que lhes estão adstritas. Ao longo destes 25 anos assistiu-se ainda ao desenvolvimento de novas metodologias para avaliação do risco dos medicamentos e a uma melhoria dos mecanismos de monitori-

zação de segurança e de decisão, que são cada vez mais proporcionais ao risco.

Assim, o SNF tem sido capaz de dar resposta às exigências colocadas pelos novos medicamentos, mais complexos e inovadores, e de se adaptar progressivamente a novos contextos. Para tal, tem vindo a prevalecer uma abordagem proativa, em contraste com a abordagem reativa adotada no passado.

Monitorização ativa de medicamentos em contexto de COVID-19

A atividade complexa e urgente que é exigida aos sistemas de farmacovigilância durante uma situação pandémica traduz-se numa oportunidade valiosa para estes se aproximarem ainda mais dos sistemas de saúde. A atualidade, marcada pela pandemia por COVID-19, é o exemplo de como os sistemas de farmacovigilância, nas suas múltiplas vertentes, têm procurado readaptar procedimentos de monitorização a nível mundial, tornando a resposta à pandemia uma prioridade.

Na atual situação de Saúde Pública, para além das novas moléculas que estão em estudo (estudos pré-clínicos e clínicos), muitos são os fármacos que integram o arsenal terapêutico dos doentes infetados com o SARS-CoV-2, mas que agora se veem reinventados em novas indicações terapêuticas para a COVID-19 (*drug repurposing*). Até ao momento, apenas um medicamento foi aprovado para o tratamento da COVID-19 pelas autoridades reguladoras, ainda que com indicações terapêuticas bastante restritas - o remdesivir.⁵ Mais recentemente, este fármaco tem sido sujeito a resultados contraditórios, encontrando-se presentemente em reavaliação pelas autoridades regulamentares, o que revela a importância acrescida da sua monitorização nesta infeção. Outras abordagens farmacológicas parecem ter algum consenso para utilização na prática clínica, tal como a

1. Unidade de Farmacovigilância do Porto. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

2. CINTESIS - Centro de Investigação em Tecnologias e Sistemas de Saúde. Porto. Portugal.

3. Departamento Medicina da Comunidade, Informação e Decisão em Saúde. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

4. LAQV/REQUIMTE - Laboratório de Farmacologia. Departamento de Ciências do Medicamento. Faculdade de Farmácia. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

5. Departamento de Medicina. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

✉ Autor correspondente: Inês Ribeiro Vaz. inesvaz@med.up.pt

Recebido: 24 de novembro de 2020 - Aceite: 31 de dezembro de 2020 - First published: 15 de janeiro de 2021 - Online issue published: 01 de março de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021



dexametasona,⁶ embora ainda com bastantes limitações no que concerne à evidência disponível, nomeadamente sobre a segurança do medicamento, em contexto de COVID-19.

Projeto “Intensive Drug Monitoring COVID-19”

Apesar das múltiplas estratégias a considerar para deteção de sinais de risco em tempo real, os sistemas de farmacovigilância têm procurado privilegiar aquelas que melhor se enquadram no atual contexto de saúde pública. É de destacar a monitorização ativa de medicamentos, que se diferencia da notificação espontânea de reações adversas a medicamentos (RAM) pelo facto de procurar ativamente a informação sobre eventos adversos num determinado contexto.⁷ A UFPorto, com experiência passada em programas de monitorização ativa em situações particulares de saúde pública – como no caso da pandemia de gripe A (2009), entendeu avançar com um projeto em larga escala de monitorização ativa da segurança da terapêutica utilizada no contexto da COVID-19 nos hospitais do distrito do Porto (estudo multicêntrico). Este projeto, agora a iniciar a fase de concretização, assume duas abordagens distintas, mas complementares:

1. Abordagem retrospectiva: assenta no rastreamento integral de todos os registos clínicos dos doentes com COVID-19 até à data do início do levantamento de dados (previsto para o início de 2021), independentemente do serviço clínico em que estejam internados, condição clínica ou qualquer outro critério. Será considerada para análise toda a informação disponível, do ponto de vista da condição de saúde prévia à infeção, evolução clínica e perfil farmacoterapêutico (incluindo eventuais utilizações *off-label* dos medicamentos);
2. Abordagem prospetiva: resulta da monitorização ativa de toda a medicação administrada aos doentes com COVID-19 (incluindo terapia de suporte) identificados em cada instituição de saúde, por intermédio dos delegados de farmacovigilância da UFPorto que exercem atividade profissional em cada um desses hospitais. Adicionalmente, está também contemplada a monitorização de doentes com COVID-19 após

alta hospitalar (em recuperação no domicílio), por intermédio dos profissionais de saúde que os acompanham. Esta abordagem constitui um reforço do que já é a atividade de rotina da UFPorto, através de uma monitorização mais proativa e atenta da utilização dos medicamentos no universo de doentes com infeção por este novo agente.

Através destas duas abordagens, a UFPorto assume duas linhas de investigação. Por um lado, desenvolver uma base de dados de RAM em doentes com COVID-19, seguindo todos os procedimentos de submissão de RAM ao SNF, com garantia de anonimato para os doentes e de confidencialidade para os notificadores. Todas as suspeitas de RAM – seja da abordagem retrospectiva (registos clínicos) ou prospetiva (notificação espontânea) – carecem de imputação de causalidade por parte do perito clínico da UFPorto, como se verifica para qualquer suspeita de RAM noutro qualquer contexto clínico. Esta linha de investigação permitirá estudar a janela de segurança dos medicamentos nesta população de doentes. Por outro lado, pretende-se caracterizar o perfil farmacoterapêutico pré-infeção por SARS-CoV-2 em doentes com COVID-19. Esta linha de investigação permitirá avaliar o efeito favorável, desfavorável ou neutro desse perfil farmacoterapêutico no curso da infeção, em termos de suscetibilidade, gravidade e desfecho.

A monitorização de RAM em doentes com COVID-19 parece levantar algumas limitações. Por exemplo, a deteção de RAM pode estar dificultada em algumas populações de doentes, como é o caso do doente crítico, onde a evolução do estado clínico pode inviabilizar a deteção de RAM. Não podemos também esquecer que em muitos doentes acresce o fator idade, o qual não se pode dissociar de um perfil farmacocinético e farmacodinâmico potencialmente diferente aos de uma população mais jovem. A Fig. 1 apresenta o número de notificações recebidos por alguns medicamentos suspeitos de causar RAM em doentes com COVID-19 em Portugal (dados reportados entre março e setembro de 2020 ao SNF).

Como se pode ver, apesar do conhecido número de doentes COVID-19 em Portugal e do vasto arsenal terapêutico associado aos doentes em regime de internamento, particularmente os doentes críticos, o número de

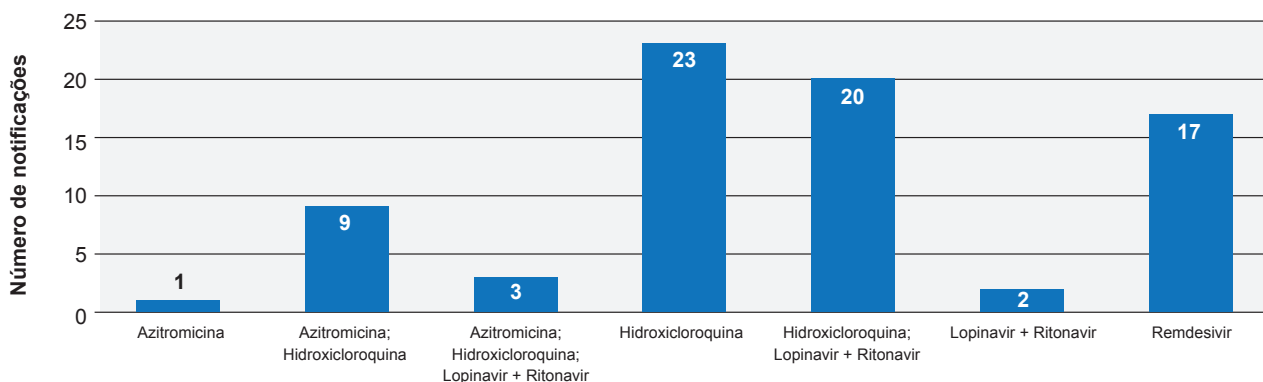


Figura 1 – Número de notificações por medicamentos suspeitos de causar RAM em doentes com COVID-19 em Portugal

notificações de RAM é bastante reduzido. Desta forma, as metodologias de monitorização ativa poderão contribuir para se ter uma noção mais exata da realidade das RAM associadas à COVID-19 em contexto de prática clínica, nomeadamente no que diz respeito aos medicamentos usados no tratamento ou o estudo do perfil farmacoterapêutico pré-COVID-19.

Considerações finais

Na União Europeia, as RAM representam cerca de 6,5% das hospitalizações e 197 000 mortes por ano, sendo consensual a causalidade atribuída entre a sua ocorrência e os resultados negativos em saúde.⁸ Torna-se, então, fundamental, garantir a cooperação de todo o sistema de saúde na identificação e notificação de RAM.

Em situações adversas de saúde pública, como a que vivemos no atual contexto pandémico por COVID-19, os delegados de farmacovigilância tornam-se ainda mais importantes como parceiros na implementação de programas

de monitorização ativa nos hospitais e outras instituições de saúde. A sua colaboração é fundamental para garantir que as suspeitas de RAM que ocorrem nas suas instituições chegam às URF respetivas com o maior detalhe clínico e tão rápido quanto possível. A implementação de programas de monitorização ativa permite, de forma permanente e dirigida, monitorizar e detetar sinais de risco em tempo real.

Aceitar e responder adequadamente a todos estes desafios revela-se estratégico e vital para corresponder, em conformidade e com qualidade, às exigências crescentes que a saúde pública impõe.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho foi financiado por fundos nacionais e comunitários do Fundo Social Europeu através da FCT - Fundação para a Ciência e a Tecnologia, no âmbito da bolsa de doutoramento 2020.10231.BD (DOCTORATES 4 COVID-19) de Renato Ivo Ferreira da Silva.

REFERÊNCIAS

1. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.. Farmacovigilância em Portugal: 25 anos. Lisboa: INFARMED; 2019.
2. Wax PM. Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. *Ann Intern Med.* 1995;122:456-61.
3. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet.* 1961;278:1358.
4. Feldschreiber P, Breckenridge A. After thalidomide - do we have the right balance between public health and intellectual property. *Rev Recent Clin Trials.* 2015;10:15-8.
5. Agency EM. First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation. 2020. [consultado 2020 ago 22]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommended-](https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation)
6. European Medicines Agency. EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation. [consultado 2020 out 02]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation>
7. Heads of Medicines Agencies. Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP): Module VIII – Post-authorisation safety studies. Amsterdam: European Medicines Agency; 2017.
8. European Council. Proposal for a regulation amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use. Regulation (EC) No 726/2004. Impact assessment. Brussels; EC; 2008.

Deteção Precoce de COVID-19 em Portugal: Uso de Registos Clínicos

Early Detection of COVID-19 in Portugal: Use of Clinical Records



Ana Rita TORRES^{✉1}, Susana SILVA¹, Irina KISLAYA^{1,2,3}, João Pedro MARTINS⁴, Carlos MATIAS DIAS^{1,2,3}, Ana Paula RODRIGUES¹

Acta Med Port 2021 Mar;34(3):176-184 • <https://doi.org/10.20344/amp.14593>

RESUMO

Introdução: A vigilância síndromica permite a identificação precoce de alterações no padrão de morbilidade da população. Este estudo tem como objetivo avaliar a utilidade de indicadores relativos a cuidados de saúde primários e hospitalares, na vigilância da COVID-19.

Material e Métodos: Foi realizada uma análise de séries temporais utilizando a taxa de incidência semanal de COVID-19 em Portugal Continental, entre as semanas 14/2020 (30 março a 05 abril) e 25/2020 (15 a 21 junho), e seis indicadores: 1) consultas em cuidados de saúde primários por COVID-19; 2) número de episódios de urgência por COVID-19; 3) número de episódios de urgência por pneumonia vírica; 4) número de internamentos por pneumonia vírica; 5) proporção de episódios de urgência por pneumonia vírica face ao total de episódios de urgência por pneumonia; e 6) proporção de internamentos por pneumonia vírica face ao total de internamentos por pneumonia. Foram calculadas correlações de Pearson e correlações cruzadas.

Resultados: Foi encontrada uma correlação forte entre a taxa de incidência semanal de COVID-19 e todos os indicadores [(1) 0,76; (2) 0,82; (3) 0,77; (4) 0,84; (5) 0,86; e (6) 0,90]. Os episódios de urgência e internamento por pneumonias víricas detetam variações na frequência da doença, com uma semana de antecedência. As consultas em cuidados de saúde primários e urgências por COVID-19 registam uma semana de atraso relativamente à evolução da taxa de incidência. A proporção de pneumonias víricas face ao número de pneumonias em episódios de urgência, ou internamentos, encontra-se alinhada temporalmente com a evolução da taxa de incidência semanal de COVID-19.

Discussão: O atraso encontrado no padrão de evolução de consultas em CSP, e de episódios de urgência por COVID-19 face à incidência de COVID-19, poderá estar relacionado com a reorganização dos serviços de saúde e criação de códigos específicos para estas consultas. Episódios de urgência e internamentos por pneumonia vírica poderão ser úteis para a deteção precoce de possíveis surtos de COVID-19. Pneumonias víricas poderão ter sido classificadas como pneumonias de causa indeterminada. A monitorização futura destes indicadores é necessária de modo a averiguar se a incidência de COVID-19 é influenciada significativamente por alterações na estratégia de testagem. Os indicadores deste trabalho serão uma mais valia para a adequação de estratégias de testagem, alocação de recursos de saúde a comunidades mais vulneráveis à morbilidade severa e avaliação de programas de vacinação. Como tal, os sistemas de vigilância com base em registos de saúde serão um complemento valioso ao SINAVE.

Conclusão: Sugere-se que os indicadores em análise sejam utilizados de forma regular, com especial atenção à informação relativa a pneumonias víricas, como forma de detetar precocemente surtos de COVID-19. A informação relativa a pneumonias de causa indeterminada poderá ser considerada na monitorização da COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19; Infecções por Coronavírus/diagnóstico; Pneumonia Viral/diagnóstico; Portugal; SARS-CoV-2; Vigilância de Evento Sentinela

ABSTRACT

Introduction: Syndromic surveillance allows early detection of changes in the population's morbidity pattern. The aim of this study is to evaluate the usefulness of indicators related to access to healthcare services, in COVID-19 surveillance.

Material and Methods: A time series analysis was performed using the weekly incidence rate of COVID-19 in Mainland Portugal, between weeks 14/2020 (March 30 to April 5) and 25/2020 (June 15 to 21), and six indicators: 1) COVID-19 consultations in primary healthcare; 2) number of COVID-19 emergency department visits; 3) number of emergency department visits due to viral pneumonia; 4) number of hospitalizations due to viral pneumonia; 5) proportion of emergency department visits due to viral pneumonia; and 6) proportion of hospitalizations for viral pneumonia. Pearson correlation and cross-correlations were computed.

Results: A strong correlation was found between the weekly incidence rate of COVID-19 and all indicators. [(1) 0.76; (2) 0.82; (3) 0.77; (4) 0.84; (5) 0.86; e (6) 0.90]. Emergency department visits and hospitalizations for viral pneumonia detect variations in the frequency of the disease with a one week lag compared to the incidence rate of COVID-19, in one week. COVID-19 consultations in primary healthcare and emergency department visits trail behind the incidence rate of COVID-19, in one week. The proportion of viral pneumonias in emergency department visits, or hospitalizations, is temporally aligned with the weekly incidence rate of COVID-19.

Discussion: The delay found in the COVID-19 primary healthcare consultations and emergency department visits, may be related to changes in access to healthcare services and clinical coding. Emergency department visits and hospitalizations for viral pneumonia may be useful in the early detection of COVID-19. Viral pneumonia may have been coded as being of unknown origin. Future monitoring of these indicators is necessary to ascertain whether the incidence of COVID-19 is significantly influenced by changes in testing strategies. The indicators described in this study will be an asset for the optimization of testing strategies, allocation of healthcare resources

1. Departamento de Epidemiologia. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Lisboa. Portugal.

2. Centro de Investigação em Saúde Pública. Escola Nacional de Saúde Pública. Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa. Portugal.

3. Comprehensive Health Research Center. Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa. Lisboa. Portugal.

4. Advanced Analytics and Intelligence Unit. Direção Sistemas de Informação. Serviços Partilhados do Ministério da Saúde. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Ana Rita Torres. a.rita.torres@insa.min-saude.pt

Recebido: 18 de julho de 2020 - Aceite: 13 de novembro de 2020 - Online issue published: 01 de março de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021



to the communities that are most vulnerable to severe morbidity and assessing vaccination impact. As such, surveillance systems based on clinical data will be a valuable complementary tool to SINAVE.

Conclusion: The indicators under analysis could be used regularly, with special attention to viral pneumonias, to detect outbreaks of COVID-19. Information on pneumonia of unknown etiology may be considered in the surveillance of COVID-19.

Keywords: COVID-19; Coronavirus Infections/diagnosis; Pneumonia, Viral/diagnosis; Portugal; SARS-CoV-2; Sentinel Surveillance

INTRODUÇÃO

A doença infecciosa causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), à data designada por coronavirus *disease* 2019 ou COVID-19, foi declarada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma emergência de Saúde Pública de âmbito internacional no dia 30 de janeiro de 2020 e como pandemia no dia 11 de março.¹

Desde o início da epidemia que Portugal, à semelhança dos demais países, deu prioridade aos trabalhos de preparação e resposta à doença provocada pelo novo Coronavírus, identificando três componentes principais de vigilância: verificação e deteção; avaliação do risco e gravidade; e a monitorização da epidemia.² À data, em Portugal, a vigilância da COVID-19 assenta na identificação e notificação de casos de casos confirmados (tendo em conta a origem, apresentação clínica dos casos, destino do doente, contactos e localização do mesmo) através do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SINAVE). A notificação de casos positivos é de carácter obrigatório, devendo ser registada nesta plataforma por médicos e laboratórios, conforme o publicado na Norma 004/2020 de 23/03/2020, atualizada em 25 de abril de 2020.³

Contudo, conforme o preconizado pelo Plano Nacional de Preparação e Resposta à Doença por Novo Coronavírus, com o crescimento gradual da epidemia em Portugal, a partir da confirmação do primeiro caso de doença no dia 2 de março de 2020, a vigilância deveria deixar de assentar exclusivamente na identificação e notificação de todos os casos confirmados, devendo centrar-se em sistemas de vigilância síndromica.^{2,4}

Esta recomendação foi também difundida pelo Centro Europeu de Controlo de Doenças (ECDC) no âmbito do combate à pandemia de COVID-19, como forma de monitorizar a disseminação do vírus pela comunidade, avaliar a eficácia de medidas de contingência, ou a evolução da doença face ao relaxamento das mesmas.⁵ A eficácia dos sistemas de vigilância síndromica, por oposição a outros sistemas de monitorização e vigilância em saúde, resulta do uso de informação que não necessita de confirmação laboratorial, ou que esteja diretamente dependente de profissionais de saúde como, por exemplo, dados de auto-reporte ou registos clínicos automatizados. Este procedimento permite mobilizar uma resposta mais rápida e, assim, reduzir o número de novas infeções e óbitos atempadamente.⁶

Estes objetivos ganham particular relevância se for tido em conta o tempo decorrido entre a infeção e a notificação da doença: estima-se que a vigilância laboratorial de COVID-19 revele o estado de evolução da doença na população, com duas a quatro semanas de atraso.⁷ Por outro lado, a existência de situações de subnotificação laboratorial ou de incongruências em bases de dados oficiais

(decorrentes de alterações na estrutura de informação, de definição de caso, ou vieses na data de notificação)⁸ torna evidente a necessidade de complementar os sistemas de vigilância laboratorial com outros que permitam uma monitorização da doença mais precoce.

A vigilância síndromica tem sido um meio de vigilância epidemiológica em doenças do trato respiratório, como a gripe e infeções respiratórias agudas.^{6,9-13} Uma vez que a apresentação sintomática da gripe é semelhante à da COVID-19, a pergunta que se segue surge naturalmente: será que os indicadores que poderiam ser utilizados para a monitorização da gripe, como o número de consultas em cuidados de saúde primários, ou internamentos por pneumonia, se poderão transpor com eficácia para a vigilância da COVID-19?^{11,14,15}

Alguns estudos tentaram responder a esta questão, apesar do início recente da epidemia. No estado do Kentucky, um indicador de vigilância síndromica composto, incorporando informação sobre episódios de urgência e internamentos hospitalares (por COVID-19 e gripe) foi utilizado para o processo de decisão em saúde pública, responsável pelo desconfinamento da região.¹⁶ Por sua vez, a plataforma Saúde Pública Inglaterra (*Public Health England*) utilizou indicadores relativos a consultas em cuidados de saúde primários e a episódios de urgência hospitalar (por COVID-19 e pneumonia) para a monitorização da COVID-19.^{17,18} Este sistema de vigilância contribuiu para a deteção do pico de incidência da primeira vaga de COVID-19 no Reino Unido.¹⁹

Em particular, variações no padrão de acesso a cuidados de saúde por pneumonias víricas podem indicar circulação do agente SARS-CoV-2 na comunidade, já que esta é uma das formas de apresentação da doença COVID-19.^{20,21} Porém, do nosso conhecimento, ainda não foi efetuado nenhum estudo para avaliar a eficácia destes indicadores na monitorização da COVID-19, em Portugal.

Deste modo, pretende-se avaliar a utilidade de indicadores síndromicos (relativos à suspeita de doença por COVID-19) e indicadores relativos a diagnósticos relacionados com pneumonias na monitorização da COVID-19 em Portugal, comparando-os com a taxa de incidência semanal de COVID-19, no período compreendido entre as semanas 14/2020 (30 de março a 05 de abril) e 25/2020 (15 a 21 de junho). Para este fim, foram escolhidos dados relativos a cuidados de saúde primários e hospitalares, pela facilidade de obtenção da informação, pela eficácia demonstrada na monitorização da doença segundo a literatura relacionada, e pela experiência de uso de dados desta natureza na monitorização da gripe.^{11,14-16,19} O início do período temporal de análise para este trabalho [semana 14/2020 (30 de março a 05 de abril)] foi escolhido tendo em conta o início da implementação de áreas dedicadas COVID-19 em cada serviço

de Urgência (ADC-SU) e áreas dedicadas COVID-19 comunidade (ADC-COMUNIDADE).³ O final do período temporal de análise [25/2020 (15 a 21 de junho)] prende-se com a informação mais atual disponível à data do estudo.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma análise de séries temporais utilizando a taxa de incidência semanal de COVID-19 em Portugal Continental, no período compreendido entre as semanas 14/2020 (30 de março a 05 de abril) e 25/2020 (15 a 21 de junho), e seis indicadores obtidos no universo de serviços públicos de saúde de Portugal Continental. Foram considerados os indicadores sindrômicos: (1) consultas em cuidados de saúde primários (CSP) por COVID-19; e (2) número de episódios de urgência por COVID-19. Foram ainda considerados os seguintes indicadores de diagnósticos relativos a pneumonias: (3) número de episódios de urgência por pneumonia vírica; (4) número de internamentos devido a pneumonia vírica; (5) proporção de episódios de urgência por pneumonia vírica face ao total de episódios de urgência por pneumonia (de qualquer etiologia); e (6) proporção de internamentos devido a pneumonia vírica face ao total de internamentos devido a pneumonia (de qualquer etiologia).

Por uma questão de uniformização, o período utilizado para a análise de séries temporais foi o mesmo em todos os indicadores. O limite inferior do período temporal foi escolhido tendo em conta o início da implementação de ADC-SU e ADC-COMUNIDADE, conforme a Norma nº 004/2020 de 23/03/2020, vigente desde as 00:00 horas do dia 26 de março de 2020.³

A taxa de incidência semanal é expressa por 100.000 habitantes. Os restantes indicadores são expressos em números absolutos ou números relativos ao total de consultas em CSP ou ao total de internamentos, uma vez que não está disponível o denominador populacional para cálculo das taxas respetivas.

Taxa de incidência de COVID-19

A informação relativa aos casos de COVID-19, confirmados laboratorialmente pela rede de laboratórios que a nível nacional realiza o diagnóstico de COVID-19, é proveniente do SINAVE e foi atualizada a 26 de junho de 2020. Foram obtidas as contagens de casos confirmados de COVID-19 por semana, tendo como base a data de notificação de novas infeções em cada dia, e calculadas as taxas de incidência semanal utilizando as estimativas anuais da população residente em Portugal Continental para 2018 disponibilizadas pelo Instituto Nacional de Estatística.²²

Consultas por COVID-19 em Cuidados de Saúde Primários

Os dados relativos a consultas por COVID-19 em CSP foram disponibilizados pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, E.P.E. (SPMS) e atualizados a 26 de junho de 2020. A totalidade dos agrupamentos de centros de saúde (ACES) em Portugal Continental está abrangida por esta informação.

Foram considerados os códigos ICPC-2 A77.01 (infeção por COVID-19) e ICPC-2 A29.01 (suspeita de infeção por COVID-19), no âmbito das recomendações emitidas pelo Centro de Terminologias Clínicas (CTC) para o registo de informação clínica relacionada com a doença COVID-19 nos sistemas de informação da saúde em Portugal e que tiveram por base a classificação Internacional de Cuidados de Saúde Primários (ICPC-2).²³ As contagens semanais foram obtidas com base na data de consulta.

Episódios registados como COVID-19, pneumonias víricas e pneumonias de qualquer etiologia em urgência hospitalar e internamento

Os dados relativos aos episódios de urgência por COVID-19, de pneumonias víricas e de pneumonia de qualquer etiologia (em urgência ou internamento), em serviços de saúde públicos, têm como base diagnósticos atribuídos administrativamente, tendo sido disponibilizados pela SPMS e atualizados a 26 de junho de 2020. A proporção de hospitais públicos e serviços básicos de urgência (SUB) cobertos pela informação relativa a episódios de urgência é 57,1%. A proporção de hospitais públicos cobertos pela informação relativa a internamentos é 45,5%. A listagem de hospitais públicos e serviços de urgência utilizados na compilação da informação manteve-se constante, pelo que ambas as proporções aqui reportadas não variaram durante o período em análise.

Para a contabilização dos episódios de urgência por COVID-19 foram considerados os códigos U07.1 (COVID-19, vírus identificado) e U07.2 (COVID-19, vírus não identificado), no âmbito das recomendações emitidas pelo CTC para o registo de informação clínica relacionada com a doença COVID-19 nos sistemas de informação da saúde em Portugal, e que tiveram por base a 10ª edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) da OMS.²³

Para a contabilização dos episódios de urgência e internamento hospitalar por pneumonia de qualquer etiologia foram considerados os códigos 480 a 486 da nona edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-9) da OMS ou os códigos J12 a J18 da CID-10.

Para a contabilização dos episódios de urgência e internamento hospitalar por pneumonia vírica foram considerados os códigos 480 da CID-9 ou J12 da CID-10.

As contagens semanais foram obtidas com base na data do episódio de urgência ou internamento.

Foram incluídos nesta recolha de informação todos os hospitais de referência preparados para receber casos de COVID-19: Hospital de Braga, Hospital de São João, Hospital de Santo António, Hospital Pedro Hispano, Hospital Pediátrico de Coimbra, Hospital Sousa Martins, Hospital Nossa Senhora da Assunção, Hospital Curry Cabral, Hospital Egas Moniz, Hospital de São Francisco Xavier, Hospital de Dona Estefânia e Hospital de Faro.

Análise estatística

Foram calculadas correlações entre os seguintes indicadores:

1. Taxa de incidência de COVID-19 semanal e número semanal de consultas por COVID-19 em CSP;
2. Taxa de incidência de COVID-19 semanal e número semanal de episódios de urgência por COVID-19;
3. Taxa de incidência de COVID-19 semanal e número semanal de episódios de urgência por pneumonia vírica;
4. Taxa de incidência de COVID-19 semanal e número semanal de internamentos por pneumonia vírica;
5. Taxa de incidência de COVID-19 semanal e proporção semanal de episódios de urgência por pneumonia vírica face ao total de episódios de urgência por pneumonia (de qualquer etiologia);
6. Taxa de incidência de COVID-19 semanal e proporção semanal de internamentos por pneumonia vírica face ao total de internamentos por pneumonia (de qualquer etiologia).

Inicialmente foi avaliada a relação linear entre os indicadores através do cálculo de correlações de Pearson ($0 \leq p < 0,3$ - correlação desprezível; $0,3 \leq p < 0,5$ - correlação fraca; $0,5 \leq p < 0,7$ - correlação moderada; $0,7 \leq p < 0,9$ - correlação forte; $0,9 \leq p$ - correlação muito forte).²⁴ Numa segunda fase, foram calculadas as correlações cruzadas entre os mesmos indicadores.

O estudo de correlação cruzada permite a identificação do desfasamento (*lag*) entre duas séries temporais. Se o valor máximo de correlação cruzada ocorrer em zero, os valores da primeira série (taxa de incidência de COVID-19) estarão correlacionados com os valores da segunda série (restantes indicadores acima referidos), sem desfasamento. Se o valor de correlação cruzada mais alto tiver um *lag* negativo, os valores da primeira série serão correlacionados com os valores da segunda série com um atraso de *lag* semanas. Se pelo contrário, o valor de correlação cruzada mais elevado tiver um *lag* positivo, a segunda série precede a primeira em *lag* semanas.²⁵

Todas as análises foram realizadas utilizando o programa *R Statistical Computing Environment*.²⁶

Este estudo não envolve participantes nem recolha ou tratamento de dados pessoais, de saúde, ou genéticos. Como tal, o Regime Geral de Proteção de Dados (RGPD) não é aplicável e não foi necessária aprovação por parte

de Comissão de Ética do Instituto Nacional de Saúde, de acordo com a declaração de Helsínquia.

RESULTADOS

A Tabela 1 expressa a caracterização da taxa de incidência de COVID-19 e dos seis indicadores em análise, no período compreendido entre as semanas 14/2020 (30 de março a 05 de abril) e 25/2020 (15 a 21 de junho). O número semanal mais elevado de pneumonias víricas, quer em episódios de urgência quer em contexto de internamento hospitalar, foi registado uma semana antes do valor máximo observado para a taxa de incidência semanal de COVID-19.

A evolução da taxa de incidência semanal de COVID-19 face às consultas de CSP por COVID-19, episódios de urgência por COVID-19, episódios de urgência por pneumonia vírica e internamentos por pneumonia vírica pode ser consultada na Fig. 1. Apesar da tendência destes indicadores seguir um padrão semelhante, a evolução das consultas de CSP por COVID-19 (Fig. 1A) e episódios de urgência por COVID-19 (Fig. 1B) parece indicar um ligeiro atraso relativamente à taxa de incidência de COVID-19. Por outro lado, quer os episódios de urgência (Fig. 1C), quer os internamentos por pneumonia vírica (Fig. 1D), parecem preceder variações na taxa de incidência de COVID-19. As análises visuais foram confirmadas pelos valores de correlação cruzada apresentados na Tabela 2.

Foi observada uma correlação forte ($p > 0,7$) entre a taxa de incidência de COVID-19 e os indicadores em análise: 1) número de consultas de CSP por COVID-19; 2) número de episódios de urgência por COVID-19; 3) número de episódios de urgência por pneumonia vírica; 4) número de internamentos por pneumonia vírica; 5) proporção de episódios de urgência por pneumonia vírica face ao total de episódios de urgência por pneumonia (de qualquer etiologia); e 6) proporção de internamentos devido a pneumonia vírica face ao total de internamentos devido a pneumonia (de qualquer etiologia) (Tabela 3).

Os valores de correlação cruzada entre a taxa de incidência de COVID-19 e o número de consultas de CSP, bem como a correlação cruzada entre a taxa de incidência de COVID-19 e o número de episódios de urgência por

Tabela 1 – Caracterização da taxa de incidência de COVID-19 (100 000 habitantes) e seis indicadores em análise. Portugal Continental, semanas 14/2020 (30 de março a 05 de abril) a 25/2020 (15 a 21 de junho).

	Taxa incidência COVID-19 (100 000 habitantes)	Consultas CSP COVID-19 (N)	Episódios urgência COVID-19 (N)	Episódios urgência pneumonia vírica (N)	Internamentos pneumonia vírica (N)	Episódios urgência pneumonia vírica / total episódios urgência pneumonia (%)	Internamentos pneumonia vírica / total internamentos pneumonia (%)
Mínimo (Ano/Semana)	18,35 (2020/21)	11 940 (2020/24)	171 (2020/24)	10 (2020/23)	0 (2020/19 e 2020/25)	2,87 (2020/24)	0,00 (2020/19 e 2020/25)
Máximo (Ano/Semana)	44,47 (2020/15)	48 543 (2020/16)	668 (2020/17)	209 (2020/14)	61 (2020/14)	24,88 (2020/14)	45,19 (2020/14)

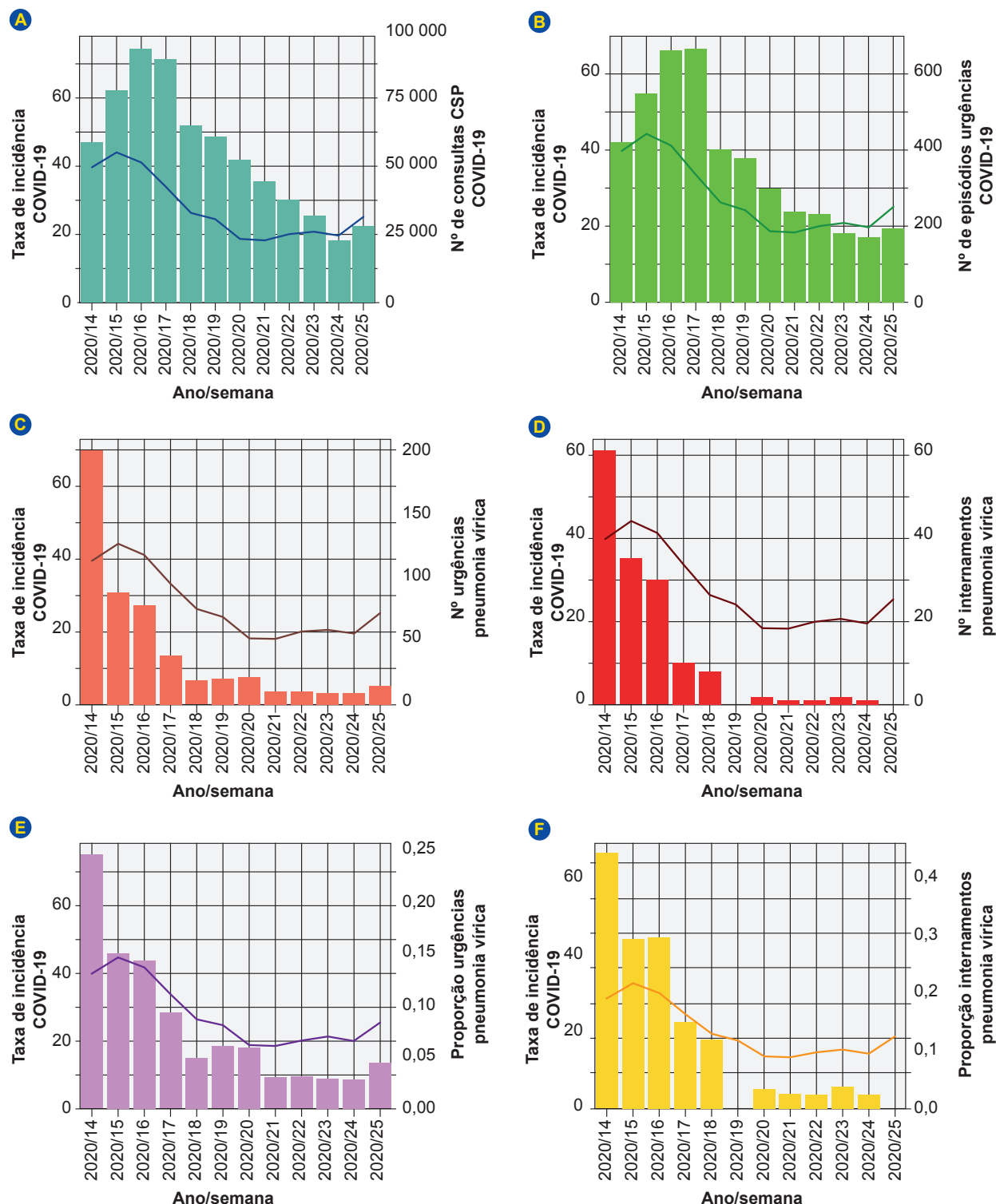


Figura 1 – (A) Evolução semanal da taxa de incidência de COVID-19 em Portugal Continental (linha) e do número de consultas em cuidados de saúde primários (CSP) por COVID-19 (barra); (B) Evolução semanal da taxa de incidência de COVID-19 em Portugal Continental (linha) e do número de episódios de urgência por COVID-19 (barra); (C) Evolução semanal da taxa de incidência de COVID-19 em Portugal Continental (linha) e do número de episódios de urgência por pneumonia vírica (barra); (D) Evolução semanal da taxa de incidência de COVID-19 em Portugal Continental (linha) e do número de internamentos por pneumonia vírica (barra); (E) Evolução semanal da taxa de incidência de COVID-19 em Portugal Continental (linha) e da proporção de episódios de urgência por pneumonia vírica face ao total de episódios de urgência por pneumonia (de qualquer etiologia) (barra); (F) Evolução semanal da taxa de incidência de COVID-19 em Portugal Continental (linha) e da proporção de internamentos por pneumonia vírica face ao total de internamentos por pneumonia (de qualquer etiologia) (barra).

COVID-19, revelaram que a taxa de incidência precede estes indicadores em cerca de uma semana (Tabela 2). Contudo, os valores de correlação cruzada entre a taxa de incidência por COVID-19, e o número de episódios de urgência por pneumonia vírica, bem como a correlação cruzada entre a taxa de incidência por COVID-19 e o número de internamentos por pneumonia vírica, revelam que estes indicadores precedem a taxa de incidência de COVID-19 em cerca de uma semana (Tabela 2). Tanto a proporção de episódios de urgência por pneumonia vírica face ao total de episódios de urgência por pneumonia, como a proporção de internamentos devido a pneumonia vírica face ao total de internamentos devido a pneumonia, apresentam valores de correlação cruzada superiores para $lag = 0$, o que indica que estes indicadores se encontram alinhados temporalmente com a evolução da taxa de incidência de COVID-19 (Tabela 2).

DISCUSSÃO

O padrão de evolução de consultas de CSP e de episó-

dios de urgência por COVID-19 é concordante com a evolução da taxa de incidência semanal de COVID-19, embora estes indicadores registem um atraso de cerca de uma semana relativamente à evolução da doença na comunidade. Esta dilação poderá estar relacionada com a reorganização dos serviços de saúde no início da epidemia: uma vez que as ADC-COMUNIDADE e ADC-SU foram sendo abertas, faseadamente, no início da pandemia, e poderia existir procura não correspondida, nomeadamente, a nível de consultas de CSP por COVID-19. Saliente-se, contudo, que a abertura das ADC-COMUNIDADE e ADC-SU foi pensada numa ótica preventiva e de modo a acautelar um aumento substancial do número de casos de COVID-19, tendo sido reforçada a sua oferta até à verificação da tendência decrescente da doença. Nesta perspetiva, espera-se que, no período em análise, as áreas dedicadas COVID-19 tenham conseguido dar resposta a todos os casos de COVID-19 que procuraram cuidados de saúde, mesmo que com atraso no seu atendimento, o que é uma hipótese consistente com o padrão de evolução dos indicadores.

Tabela 2 – Coeficientes de correlação cruzada entre a taxa de incidência de COVID-19 (por 100 000 habitantes) e seis indicadores em análise. Portugal Continental, semanas 14/2020 (30 de março a 05 de abril) a 25/2020 (15 a 21 de junho).

Lag	Consultas CSP COVID-19 (N)	Episódios urgência COVID-19 (N)	Episódios urgência pneumonia vírica (N)	Internamentos pneumonia vírica (N)	Episódios urgência pneumonia vírica / total episódios urgência pneumonia (%)	Internamentos pneumonia vírica / total internamentos pneumonia (%)
-11	-0,13	-0,11	-0,06	-0,07	-0,06	-0,09
-10	-0,34	-0,28	-0,15	-0,17	-0,17	-0,21
-9	-0,48	-0,41	-0,23	-0,24	-0,28	-0,28
-8	-0,49	-0,44	-0,27	-0,27	-0,33	-0,30
-7	-0,37	-0,38	-0,27	-0,26	-0,34	-0,28
-6	-0,19	-0,27	-0,22	-0,24	-0,27	-0,25
-5	0,06	-0,05	-0,14	-0,19	-0,14	-0,21
-4	0,31	0,17	-0,07	-0,10	-0,03	-0,09
-3	0,58	0,50	0,02	0,01	0,10	0,08
-2	0,83	0,81	0,19	0,23	0,31	0,36
-1	0,94*	0,96*	0,40	0,50	0,56	0,64
0	0,76	0,82	0,77	0,84	0,86*	0,90*
1	0,39	0,47	0,81*	0,85*	0,82	0,84
2	0,07	0,15	0,60	0,60	0,57	0,55
3	-0,18	-0,12	0,29	0,27	0,24	0,22
4	-0,33	-0,30	0,00	-0,02	-0,07	-0,07
5	-0,38	-0,38	-0,14	-0,17	-0,21	-0,22
6	-0,35	-0,36	-0,31	-0,34	-0,34	-0,38
7	-0,31	-0,34	-0,33	-0,35	-0,36	-0,38
8	-0,23	-0,25	-0,30	-0,33	-0,32	-0,34
9	-0,12	-0,13	-0,26	-0,27	-0,26	-0,26
10	-0,03	-0,05	-0,23	-0,22	-0,21	-0,20
11	0,00	-0,01	-0,06	-0,06	-0,06	-0,05

* A negrito, encontram-se assinalados os valores de correlação cruzada mais elevados.

Tabela 3 – Correlação de Pearson entre a taxa de incidência de COVID-19 (por 100 000 habitantes) e seis indicadores em análise. Portugal Continental, semanas 14/2020 (30 de março a 05 de abril) a 25/2020 (15 a 21 de junho).

	Consultas CSP COVID-19 (N)	Episódios urgência COVID-19 (N)	Episódios urgência pneumonia vírica (N)	Internamentos pneumonia vírica (N)	Episódios urgência pneumonia vírica / total episódios urgência pneumonia (%)	Internamentos pneumonia vírica / total internamentos pneumonia (%)
Taxa de incidência de COVID-19	0,76*	0,82*	0,77*	0,84**	0,86**	0,90**

* significância a um nível de 99%; ** significância a um nível de 99,9%.

Outro fator a considerar para justificar este atraso prende-se com o momento em que foram criados e disponibilizados os códigos para estes motivos de consulta e episódios de urgência. Embora os códigos de registo de consultas e episódios de urgência com motivo COVID-19 tenham ficados disponíveis ainda antes da criação das áreas dedicadas COVID-19 (os primeiros registos datam de 17 de março de 2020), pode ter existido um período de transição na utilização dos mesmos. Por se tratar de uma doença cujos sintomas são semelhantes aos que estão associados à infeção pelo vírus *Influenza* e por outros vírus respiratórios sazonais, parte dos utentes que acederam a serviços de saúde em CSP, ou urgências hospitalares, em março, podem ter sido registados como tendo acedido a consultas e urgências por síndrome gripal.

O padrão de evolução de episódios de urgência e internamentos por pneumonia vírica é concordante com a evolução da taxa de incidência semanal de COVID-19. Verifica-se que variações nos episódios de urgência e internamentos por pneumonia vírica precedem variações na taxa de incidência de COVID-19, o que parece indicar que estes indicadores poderão ser úteis para a deteção precoce de possíveis surtos de COVID-19.

A evolução da proporção de pneumonias víricas face ao total de pneumonias em episódios de urgência e internamentos por pneumonia é concordante com o comportamento da taxa de incidência semanal de COVID-19, sem qualquer desfasamento temporal. Uma vez que seria expectável encontrar um padrão análogo ao observado para os indicadores anteriores (precedência face a variações na incidência de COVID-19), coloca-se como hipótese que existissem pneumonias víricas classificadas como sendo de causa indeterminada no período em análise, influenciando assim o seu valor relativo.

Não nos é possível, também, excluir a hipótese de que as codificações atribuídas a episódios de urgência ou internamento por pneumonia vírica, tenham sido menos usadas após a criação dos códigos associados à COVID-19, o que pode contribuir para a redução do número de registos destes episódios nas fases mais avançadas da epidemia. Consequentemente, e dado que se trata de um problema de saúde novo, vemos como necessário acompanhar a evolução destes indicadores, de forma a observarmos o

seu comportamento em eventuais ondas epidémicas futuras. Esperamos, contudo, que um maior seguimento temporal aumente a força das associações encontradas, o que subsequentemente melhorará a deteção de variações na incidência de COVID-19.

Este seguimento é especialmente necessário para averiguar se alterações na estratégia de aplicação de testes de diagnóstico ao longo do período temporal em análise neste trabalho influenciaram de forma significativa a evolução da taxa de incidência de COVID-19 (por exemplo, através da priorização de testagem de pessoas sintomáticas no início da epidemia - Norma 004/2020 de 23/03/2020, atualizada em 25 de abril de 2020 – para uma estratégia de rastreio mais intensivo no final de maio, sobretudo em determinados setores de atividade profissional).³

A monitorização de COVID-19 exclusivamente por sistemas de vigilância fortemente dependentes de testagem pode não ser o mais indicado, sobretudo porque estes sistemas se encontrarão sempre limitados pela disponibilidade de *kits* de testagem e reagentes para a sua realização. Os indicadores utilizados neste trabalho, para além de não terem limitações de ordem logística, não são afetados de forma significativa por variações da definição de caso e estratégias de testagem, em especial nas pneumonias.

Os indicadores agora analisados têm uma correlação forte com a taxa de incidência de COVID-19, sendo, por isso, úteis à decisão em saúde pública, particularmente na adequação de estratégias de testagem e alocação de recursos de saúde a comunidades mais vulneráveis à morbidade severa causada pela COVID-19. O facto de os indicadores referentes a pneumonias víricas poderem antecipar a deteção de variações significativas da frequência de infeção na população sugere que estes serão especialmente indicados para o direcionamento da estratégia de testagem como forma de identificar e isolar novos casos de infeção, prevenindo assim o aparecimento de novos surtos.

Adicionalmente, a vigilância sindrómica já demonstrou ser um aliado importante na avaliação da introdução de programas de vacinação.^{27,28} Por conseguinte, se as vacinas contra a COVID-19 forem distribuídas de forma ampla à população portuguesa, os sistemas de vigilância sindrómica podem desempenhar um papel essencial na avaliação do seu impacto na saúde da comunidade.

Finalmente, a utilização de vários sistemas de vigilância com resultados concordantes reforça a evidência dos achados. Como tal, os sistemas de vigilância que fazem uso de registos clínicos para a monitorização da COVID-19 serão um complemento valioso ao atual sistema de vigilância universal em Portugal para a COVID-19, integrado no SINAVE. Note-se, ainda, que em situações de sobrecarga dos sistemas de vigilância epidemiológica pode haver maior subnotificação de casos, assumindo maior relevância a deteção de sinais em sistemas de vigilância com base em registos de saúde.

Consequentemente, se a confiança num sistema de vigilância construído com base nos indicadores agora em análise for elevada, o mesmo poderá ser uma mais valia na implementação de medidas de combate à epidemia de COVID-19. No âmbito deste sistema de vigilância, a deteção de um sinal que se venha a revelar falso positivo, poderá levar, todavia, ao desperdício de recursos (por exemplo, na validação do referido sinal). Contudo, uma vez que o sistema integra vários indicadores complementares, prevê-se que os mesmos se validem entre si, ou se validem com indicadores provenientes de outros sistemas e fontes de informação, minimizando este risco.

A finalidade do sistema de vigilância construído com os indicadores em análise é identificar um sinal precoce que nos possa dar um alerta do aumento da incidência de COVID-19, e não obter um modelo preditivo, pelo que não é imperativo anular o efeito de outros indicadores externos para confirmar se a relação entre os indicadores de vigilância e incidência de COVID-19 se mantém. Consequentemente, os sinais identificados continuam a ser relevantes, independentemente das relações de causalidade que possam vir a ser identificadas.

CONCLUSÃO

Os indicadores analisados têm uma correlação forte com a taxa de incidência de COVID-19, sendo por isso úteis à decisão em saúde pública. Em particular, verifica-se que variações nos episódios de urgência e internamentos por pneumonia vírica precedem variações na taxa de incidência de COVID-19, o que parece indicar que estes indicadores poderão ser úteis para a deteção precoce de possíveis surtos de COVID-19 na população portuguesa. Em virtude de se colocar a hipótese de que existam pneumonias víricas classificadas como pneumonias de causa indeterminada vê-se como necessário avaliar a inclusão de um indicador composto, com informação relativa a pneumonias víricas e de causa indeterminada, na monitorização da COVID-19.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial atualizada em 2013.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesses relacionados com o presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho não recebeu qualquer tipo de suporte financeiro de nenhuma entidade no domínio público ou privado.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. WHO Timeline - COVID-19. 2020. [consultado 2020 mai 03]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19>.
- Direção-Geral da Saúde. Plano Nacional de Preparação e Resposta à Doença Por Novo Coronavírus (COVID-19). Lisboa: DGS; 2020.
- Direção-Geral da Saúde. Norma COVID-19: Fase de Mitigação. Portugal. Lisboa: DGS; 2020.
- Direção-Geral da Saúde. Comunicado C160_75_v1. Casos de Infecção Por Novo Coronavírus (COVID-19). Lisboa: DGS; 2020.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU/EEA and the UK—ninth update. Stockholm: ECDC; 2020.
- Lazarus R, Kleinman KP, Dashevsky I, Demaria A, Platt R. Using automated medical records for rapid identification of illness syndromes (syndromic surveillance): the example of lower respiratory infection. *BMC Public Health*. 2001;1:9.
- Güemes A, Ray S, Aboumerhi K, Desjardins M, Kvit A, Corrigan A, et al. A syndromic surveillance tool to detect anomalous clusters of COVID-19 symptoms in the United States. *medRxiv*. doi: 10.1101/2020.08.18.20177295.
- Ashofteh A, Bravo J. A study on the quality of novel coronavirus (COVID-19) official datasets. *Stat J IAOS*. 2020;36:291-301.
- Patterson-Lomba O, Van Noort S, Cowling B, Wallinga J, Gomes M, Lipsitch M, et al. Practice of epidemiology utilizing syndromic surveillance data for estimating levels of influenza circulation. *Am J Epidemiol*. 2014;179:1394-401.
- Harcourt S, Smith G, Elliot A, Pebody R, Charlett A, Ibbotson S, et al. Use of a large general practice syndromic surveillance system to monitor the progress of the influenza A (H1N1) pandemic 2009 in the UK. *Epidemiol Infect*. 2012;140:100-5.
- Rosália P, Rodrigues AP, Silva S, Nunes B, Carlos M. Comparison between influenza coded primary care consultations and national influenza incidence obtained by the General Practitioners Sentinel Network in Portugal from 2012 to 2017. *PLoS One*. 2018;13:1-10.
- Izquierdo J, Rus A, Jäger E, Buades A, Castell M, Fiol A, et al. Atención primaria vigilancia sindrómica de la gripe en atención primaria, un instrumento complementario a las redes centinelas para períodos de elevada incidencia de gripe. *Aten Primaria*. 2012;44:258-64.
- Buehler J, Sonricker A, Paladini M, Soper P, Mostashari F. Syndromic surveillance practice in the United States: findings from a survey of state, territorial, and selected local health departments. *Adv Dis Surveill*. 2008;6:1-20.
- McBean A, Hebert P. New estimates of influenza-related pneumonia and influenza hospitalizations among the elderly. *Int J Infect Dis*. 2004;8:227-35.
- Van den Wijngaard C, Van Asten L, Van Pelt W, Nagelkerke, N, Verheij R, De Neeling A, et al. Validation of syndromic surveillance for respiratory pathogen activity. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:917-25.
- Varela K, Scott B, Prather J, Blau E, Rock P, Vaughan A, et al. Primary indicators to systematically monitor COVID-19 mitigation and response - Kentucky, May 19 – July 15, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:1173-6.

17. Public Health England. GP in Hours: Weekly Bulletins for 2020. 2020. [consultado 2020 mai 03]. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/gp-in-hours-weekly-bulletins-for-2020>.
18. Public Health England. Emergency Department Bulletin: 10 September 2020 Week 36. 2020. [consultado 2020 mai 03]. Disponível em: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/916481/EDSSSBulletin2020wk36.pdf.
19. Public Health England. National COVID-19 surveillance reports 2020. [consultado 2020 jul 17]. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/national-covid-19-surveillance-reports>.
20. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
21. Chan J, Yuan S, Kok K, To K, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395:514-23.
22. Instituto Nacional de Estatística. Estimativas anuais da população residente. [consultado 2020 mai 15]. Disponível em: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&contexto=pi&indOcorrCod=0008273&selTab=tab0&xlang=pt.
23. Centro de Terminologias Clínicas. Normalização de Registos Inerentes à COVID-19. Lisboa: CTC; 2020.
24. Mukaka MM. Statistics corner: a guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J*. 2012;24:69-71.
25. Montgomery D, Jennings C, Kulahci M. Introduction to time series analysis and forecasting. New Jersey: John Wiley & Sons; 2015.
26. Foundation for Statistical Computing. A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria. 2017. [consultado 2020 maio 03]. Disponível em: <https://www.r-project.org/>.
27. Bawa Z, Elliot A, Morbey R, Ladhani S, Cunliffe N, O'Brien S, et al. Assessing the likely impact of a rotavirus vaccination program in England: the contribution of syndromic surveillance. *Clin Infect Dis*. 2015;61:77-85.
28. Pebody R, Sinnathamby M, Warburton F, Andrews N, Boddington N, Zhao H, et al. Uptake and impact of vaccinating primary school-age children against influenza: experiences of a live attenuated influenza vaccine programme, England, 2015/16. *Eurosurveillance*. 2018;23:1700496.

Pediatria do Neurodesenvolvimento em Portugal: Movimento Hospitalar Assistencial, Recursos e Necessidades – Evolução em Dez Anos



ARTIGO ORIGINAL

Neurodevelopmental Pediatrics in Portugal: Hospital Patient Volume, Resources and Needs – Changes After Ten Years

Guiomar OLIVEIRA^{1,2}, Inês NUNES VICENTE¹, Micaela GUARDIANO³, Liza AGUIAR⁴, Susana LOUREIRO⁵, Rosa GOUVEIA⁶, Filipe GLÓRIA SILVA⁷

Acta Med Port 2021 Mar;34(3):185-193 • <https://doi.org/10.20344/amp.13316>

RESUMO

Introdução: As perturbações do neurodesenvolvimento são, nas sociedades modernas, as patologias crónicas mais frequentes da idade pediátrica. Muitas permanecem na vida adulta. A organização da rede de cuidados de saúde nacional carece de conhecimento fundamentado das necessidades assistenciais para lhes responder de um modo eficaz, eficiente e efetivo. Com o objetivo de conhecer a realidade assistencial hospitalar atual da Pediatria do Neurodesenvolvimento, a Sociedade de Pediatria do Neurodesenvolvimento da Sociedade Portuguesa de Pediatria procedeu a um levantamento nacional em 2007, repetindo-o dez anos depois.

Material e Métodos: No biénio 2016-2017 procedeu-se a um inquérito dirigido ao universo de 45 unidades hospitalares abrangendo o movimento assistencial das consultas de Pediatria do Neurodesenvolvimento, a alocação de recursos humanos, e as necessidades de reforço de profissionais.

Resultados: Obteve-se 100% de respostas. O número total de consultas de Pediatria do Neurodesenvolvimento subiu de 38 238 (2007) para 99 815 (2017). O número de profissionais também aumentou: os pediatras passaram de 82 a 156. Uma mediana de 101 crianças aguardavam primeira consulta, contra 185 em 2007.

Discussão: Numa década, o movimento assistencial quase triplicou. O reforço de profissionais, apesar de positivo, não teve o mesmo incremento; ainda assim, o número de crianças em lista de espera para primeira consulta reduziu-se quase para metade, o que reflete o comprometimento dos profissionais.

Conclusão: É de salientar a melhoria global da resposta nacional na área da Pediatria do Neurodesenvolvimento. Contudo, o reforço dos recursos humanos numa perspectiva pluridisciplinar não deve ser negligenciado, tendo em vista a melhoria contínua da prestação de cuidados numa área de grande cronicidade e complexidade.

Palavras-chave: Hospitais; Pediatria; Perturbações do Neurodesenvolvimento; Portugal; Recursos em Saúde

ABSTRACT

Introduction: Neurodevelopmental disorders are, in modern societies, the most common chronic pediatric conditions. Many remain in adulthood. Organizing the national health care network to respond efficiently and effectively requires grounded knowledge of care needs. The Neurodevelopmental Pediatrics Society of the Portuguese Society of Pediatrics in order to know the current hospital care reality of Neurodevelopmental Pediatrics, carried out a national survey in 2007, repeating it ten years later.

Material e Methods: In the 2016-2017 biennium, a survey of 45 hospital units was conducted on the patient volume of Neurodevelopmental clinics, the allocation of human resources, and the needs for professional reinforcement.

Results: We obtained a 100% response rate. The total number of Neurodevelopmental Pediatrics consultations rose from 38 238 (2007) to 99 815 (2017). The number of professionals has also increased: pediatricians increased from 82 to 156. A median of 101 children were awaiting first consultation, compared with 185 in 2007.

Discussion: In a decade, the patient volume almost tripled. The reinforcement of professionals, even though it was beneficial, did not increase accordingly; even so, the number of children on the waiting list for their first appointment has almost halved, reflecting the commitment of professionals.

Conclusion: It is noteworthy that the overall improvement of the national response in the area of Neurodevelopmental Pediatrics is remarkable. However, the requested reinforcement of human resources from a multidisciplinary perspective should not be neglected in view of the continuous improvement in care delivery in an area of great chronicity and complexity.

Keywords: Health Resources; Hospitals; Neurodevelopmental Disorders; Pediatrics; Portugal

1. Serviço do Centro de Desenvolvimento da Criança. Centro de Investigação e Formação Clínica. Hospital Pediátrico. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.

2. Clínica Universitária de Pediatria. Faculdade de Medicina. Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.

3. Serviço de Pediatria. Unidade de Neurodesenvolvimento. Centro Universitário Hospitalar de São João. Porto. Portugal.

4. Serviço de Pediatria. Unidade de Neurodesenvolvimento. Hospital de Santarém. Santarém. Portugal.

5. Serviço de Pediatria. Unidade de Neurodesenvolvimento. Hospitalar Tondela-Viseu. Viseu. Portugal.

6. Serviço de Pediatria. Centro de Neurodesenvolvimento Infantil Logiscentes. Lisboa. Portugal.

7. Serviço de Pediatria. Consulta de Neurodesenvolvimento. Hospital CUF Sintra. Sintra. Portugal.

✉ Autor correspondente: Guiomar Oliveira. guiomar@chuc.min-saude.pt

Recebido: 20 de dezembro de 2019 - Aceite: 22 de maio de 2020 - First published: 26 de novembro de 2020 - Online issue published: 01 de março de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021



INTRODUÇÃO

As perturbações do neurodesenvolvimento, pela sua elevada e crescente frequência, cronicidade, complexidade e especificidade, carecem de uma organização da prestação de cuidados de forma estruturada e adaptada às necessidades atuais.¹⁻³

Em Portugal, este percurso tem vindo a fazer-se paulatinamente. Há dez anos, sob a égide e coordenação da Sociedade de Pediatria do Neurodesenvolvimento da Sociedade Portuguesa de Pediatria (SPND-SPP), publicou-se o primeiro levantamento nacional sobre o movimento assistencial hospitalar, os recursos profissionais atribuídos a esta área, bem como os problemas existentes e as necessidades percecionadas relativamente ao ano de 2007.⁴

As conclusões então alcançadas, com a representação de 85,7% dos hospitais inquiridos, foram as seguintes: as consultas de desenvolvimento/neurodesenvolvimento representavam 11% da totalidade das consultas de Pediatria hospitalar; dedicavam-se a esta área diferenciada da Pediatria 82 pediatras (um terço a tempo completo); outros profissionais (psicólogos, terapeutas da fala, terapeutas ocupacionais, fisioterapeutas, técnicos de psicomotricidade, docentes e técnicos de serviço social) integravam estas equipas pluridisciplinares, mas em muito menor número, e só raramente o faziam a tempo completo. Estes recursos foram considerados insuficientes tendo em consideração a mediana do tempo de espera para consulta de seis meses, bem como o número elevado de crianças (mediana de 185 crianças) que se encontrava a aguardar a primeira consulta de pediatria do desenvolvimento/neurodesenvolvimento.⁴

Desde então, muitas alterações se têm constatado nesta área, sobretudo no que diz respeito à frequência e à contextualização diagnóstica e social das doenças pediátricas, bem como à elevada procura de cuidados de saúde hospitalares altamente diferenciados.

Até meados do século passado, as doenças agudas eram as dominantes e prevalecia o modelo biomédico. As doenças crónicas mais frequentes eram doenças 'físicas', como a asma e outras doenças respiratórias. Por motivos ainda não totalmente compreendidos, nas últimas décadas tem-se assistido a um aumento relativo das situações clínicas que se expressam como alterações do comportamento, das emoções, da aprendizagem e da capacidade de adaptação social. Desenvolveu-se então a perspetiva biopsicossocial da incapacidade ou disfunção adaptativa como expressão de menor saúde na criança, que motivou a Organização Mundial de Saúde (OMS) a criar a Classificação Internacional de Funcionalidade e Incapacidade em Saúde.⁵

Nos Estados Unidos da América (EUA), a prevalência de condições crónicas relacionadas com doença 'física' diminuiu 11,8% entre 2001 e 2011, enquanto as associadas com problemas de neurodesenvolvimento e de saúde mental aumentaram 20,9%.⁶ Há ainda evidência de que a limitação da capacidade adaptativa das crianças ao seu meio ambiente natural, por condições crónicas deste âmbito, quadruplicou de 1960 a 2009.⁵ Neste domínio, regista-se o

aumento do diagnóstico dos problemas de linguagem e de aprendizagem, da perturbação do desenvolvimento intelectual, da perturbação do espectro do autismo, e do défice de atenção e hiperatividade, entre outros problemas de comportamento e emocionais.⁶

Este aumento não se explica somente pelo avanço nas tecnologias da saúde e pela melhoria da qualidade de vida e dos cuidados de saúde oferecidos às populações, que permitiram a sobrevivência de crianças com doenças anteriormente fatais. Outras variáveis estarão em causa para além destas.⁷

Os atuais modelos de saúde e sociais, orientados para uma monitorização apertada da normalidade e promotoras de rastreios precoces das doenças, podem eventualmente promover o diagnóstico de condições clínicas que no passado ficariam omissas (*overutilization*).⁸ Há autores que apelidam negativamente este período de '*too much medicine*'.⁹

No contexto das patologias do neurodesenvolvimento, estas questões podem ser ainda mais relevantes, no sentido em que não existem biomarcadores que possam auxiliar na afirmação ou negação precisa do diagnóstico. Esta conclusão baseia-se essencialmente na observação clínica e na informação veiculada pelos pais e educadores. Acresce ainda que a variabilidade normal do comportamento e das etapas de aquisição do neurodesenvolvimento é muito ampla e nem sempre conhecida e valorizada pelos pais e profissionais, o que pode levantar preocupações por vezes infundadas. Por outro lado, o foco social atual numa aprendizagem padronizada imprime nas crianças com características cognitivas e comportamentais nos limites inferiores da normalidade um risco acrescido de insucesso escolar e, em consequência, a necessidade de cuidados de saúde no domínio do neurodesenvolvimento. Entre outros, estes fatores poderão contribuir para explicar a circunstância atual de se assistir a um aumento do diagnóstico das doenças do neurodesenvolvimento, emocionais e comportamentais, sobretudo em crianças provenientes de famílias em vantagem social, nas quais se tem verificado um incremento mais acentuado.⁶

Nesta realidade epidemiológica, e com o objetivo de uniformizar os critérios de diagnóstico, e de definir entidades clínicas específicas e discretas que com frequência coexistem, a Associação Americana de Psiquiatria, na sua quinta edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM), introduziu pela primeira vez o capítulo das perturbações do neurodesenvolvimento (*neurodevelopmental disorders*).¹⁰ Esta abordagem da disfunção das capacidades de aprendizagem e adaptativas na progressão do desenvolvimento psicomotor traz consigo o conceito de organicidade neurológica. Esta tem início precocemente e mantém-se por toda a vida, embora com espectro de manifestações clínicas muito diferente ao longo do tempo.² Estas perturbações passaram assim a ser consideradas físicas ou orgânicas, tal como as demais que afetam outros órgãos que não o sistema nervoso.¹¹

Reconhecendo a importância da investigação etiológica e da compreensão dos circuitos neuronais anómalos que lhe estão subjacentes, o National Institute of Mental Health dos Estados Unidos da América lançou recentemente o *Research Domain Criteria* (RDoC). Este projeto de investigação preconiza uma estrutura de estudo científico que liga a vertente dimensional aos diferentes domínios da investigação biológica, por grupos semiológicos. Este modelo tem a vantagem de não tornar necessária a classificação em condições clínicas específicas, o que pode facilitar a análise e reduzir os enviesamentos científicos decorrentes de erros de diagnóstico em entidades clínicas discretas ou categóricas.¹²

Neste enquadramento de grande especificidade, os serviços de saúde, particularmente na especialidade de Pediatria, têm que se preparar para responder às necessidades das crianças, das famílias, das equipas de profissionais da educação, da saúde e dos investigadores em neurociência. Esta necessidade de análise, de preparação de profissionais e de definição do melhor modo de resposta em saúde é discutida e abordada em todo o mundo, e carece ainda de maturidade e melhoria.^{1-3,13,14}

Com efeito, a resposta dos sistemas de saúde a este nível é considerada insuficiente, mesmo que se considere apenas a vertente clínica, dado o défice estrutural da preparação médica nesta área e a escassez dos recursos humanos que lhe estão alocados.

Apesar do paradigma do modelo de saúde clássico vertical, centrado na relação estreita médico - doente, ter evoluído para o conceito horizontal, em que se envolve a criança e a família na tomada de decisões relativamente à sua saúde, a área do neurodesenvolvimento exige ainda um contacto com as equipas de intervenção na comunidade. Neste contexto é de realçar ainda a importância das reuniões pluridisciplinares e da informação escrita detalhada. Estas questões, não sendo acauteladas, motivam elevada insatisfação dos profissionais.¹⁴

A nível mundial, a especialidade de Pediatria teve necessidade de se diferenciar na área do neurodesenvolvimento e de promover modelos de trabalho multiprofissional em rede, que envolvem outros técnicos de saúde, como os psicólogos, e outras áreas de avaliação e de intervenção terapêutica, bem como as famílias.^{2,3,11}

Este trabalho tem como objetivo principal fazer um retrato da realidade assistencial da Pediatria do Neurodesenvolvimento (área diferenciada da Pediatria que tem a responsabilidade neste campo) a nível nacional, de modo a obter dados fundamentados que possam contribuir para a melhoria contínua desta rede de cuidados em Portugal. Adicionalmente, comparou-se a evolução destes indicadores com os obtidos em 2007.^{4,15}

MATERIAL E MÉTODOS

Em 2018 e 2019, a Direção da SPND-SPP lançou um questionário online (https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSdzM9sKZziVdT_EAI3KgY_uPvHvpEkQYi4c-NUJLMYxMs5r2Rg/viewform) que foi enviado a todos os

hospitais com consultas individualizadas de Pediatria do Desenvolvimento/Neurodesenvolvimento [(doravante utilizaremos neste sentido a terminologia 'Pediatria do Neurodesenvolvimento' (PND))].

Para identificação dos centros hospitalares, hospitais e unidades locais de saúde do Serviço Nacional de Saúde (SNS) com consultas de PND usou-se, em 2018, a lista-gem acessível no sítio institucional (<https://www.sns.gov.pt/institucional/entidades-de-saude/>). O contacto foi realizado por correio eletrónico dirigido ao email institucional dos 43 estabelecimentos hospitalares do SNS, nas condições referidas, no Continente, no arquipélago da Madeira e dos Açores, e a dois hospitais privados com tradição assistencial na área da PND, o que fez um universo total de 45 instituições de Saúde [listadas no Apêndice 1 (ver Apêndice 1: https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/13316/Apendice_01.pdf)].

Tendo o estudo como referência o período temporal do biénio 2016-2017, foram colocadas as perguntas que a seguir se referem, relativamente ao movimento e ao tipo assistencial em PND; aos recursos humanos e tempos semanais dispensados a esta área; à capacidade formativa; ao tempo de espera para primeira consulta; e ainda à projeção de necessidades de recrutamento de profissionais a curto prazo:

- i) número de consultas de PND (primeiras e total) onde se deveriam englobar as consultas específicas desta área, como por exemplo as de hiperatividade e de autismo, entre outras;
- ii) número total de consultas de Pediatria (onde deveriam estar englobadas as de áreas subespecializadas ou diferenciadas, como por exemplo de nefrologia ou endocrinologia, caso existissem);
- iii) existência de consultas específicas englobadas na PND, e quais;
- iv) existência de internos de Pediatria integrados na consulta de PND e em que contexto formativo;
- v) número de pediatras que se dedicava à PND a tempo completo (única atividade assistencial para além do serviço de urgência) ou parcial;
- vi) número de psicólogos, terapeutas da fala e ocupacionais, fisioterapeutas, técnicos de psicomotricidade, docentes e técnicos do serviço social que faziam parte destas equipas multiprofissionais;
- vii) número de horas de pediatras e dos outros técnicos de saúde dispensados à área de PND, por semana;
- viii) número de pediatras com formação em ciclo de estudos especiais em PND, ou com a sua equiparação;
- ix) número de utentes em lista de espera para primeira consulta de PND, bem como o respetivo tempo de resolução a 31 de dezembro de 2017;
- x) necessidade de recrutar recursos humanos a curto prazo, e quais.

As respostas a estas questões foram fornecidas tendo como fonte oficial os respetivos registos estatísticos hospitalares.

Dada a natureza do estudo, baseado na análise de

Tabela 1 – Movimento assistencial de consultas de Pediatria do Neurodesenvolvimento em 2016 e 2017, por regiões e ilhas

Regiões		Total	Média	DP	Mediana	Mín.	Máx.
Lisboa e Vale do Tejo	2016	33 012	2201	1578	2153	315	6919
	2017	33 271	2218	1568	2001	339	6986
Norte	2016	30 415	2172	1161	1973	200	4665
	2017	30 727	2195	1175	2130	225	4530
Centro	2016	26 158	3270	2615	2686	813	8970
	2017	26 209	3276	2531	2727	842	8793
Algarve	2016	3789	1895	1298	1895	977	2812
	2017	3704	1852	1266	1852	957	2747
Madeira	2016	2007	2007	.	2007	2007	2007
	2017	2286	2286	.	2286	2286	2286
Alentejo	2016	1915	638	305	715	302	898
	2017	1829	610	361	674	221	934
Açores	2016	1223	612	670	612	138	1085
	2017	1789	895	271	895	703	1086

DP: desvio padrão; max: máximo; min: mínimo

indicadores numéricos provenientes de fontes oficiais e em inquérito online respondido de livre e espontânea vontade, e ao facto de não terem sido trabalhados quaisquer dados clínicos pessoais, não houve necessidade de submissão à Comissão de Ética para a Saúde.

RESULTADOS

Obteve-se resposta das 45 instituições hospitalares questionadas (100%), que confirmaram prestar cuidados de PND de um modo diferenciado, estruturado e regular em regime de ambulatório. Destas 45 instituições de saúde, 43 estão integradas no SNS, e duas (4%) pertencem ao sistema de saúde privado.

Segundo os dados obtidos neste levantamento, o nú-

mero total de consultas de PND em 2016 e 2017, foi respetivamente de 98 519 (SNS-93 529; 94,9%) e de 99 815 (SNS-94 980; 95,2%). Nas diferentes regiões e ilhas, nos anos 2016/2017, estes números variaram de valores mínimos de 138/221 a máximos de 8970/8793; com médias \pm um desvio padrão de 2189/2218 \pm 1662/1630 e medianas de 1971/2001 (Tabela 1). O número total de consultas de Pediatria do Neurodesenvolvimento por regiões e ilhas, e o total em Portugal, ilustra-se na Fig. 1.

A distribuição dos rácios de primeiras consultas de PND em relação ao seu número total variou em Portugal em 2016 de 14,6% (Sul Alentejo) a 28,5% (Madeira), e em 2017 de 12,8% (Madeira) a 19,1% (Sul Lisboa e Vale do Tejo) (Tabela 2).

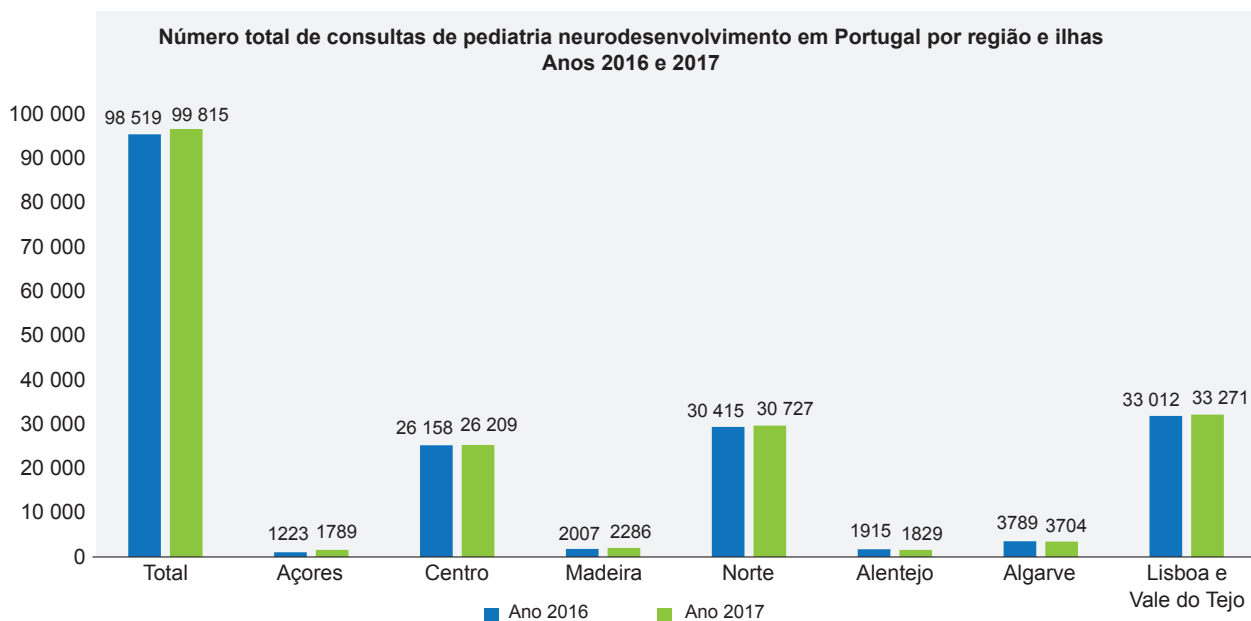


Figura 1 – Distribuição do número total de consultas de Pediatria do Neurodesenvolvimento em Portugal, por regiões e ilhas em 2016 e 2017

Tabela 2 – Relação entre primeiras consultas de Pediatria do Neurodesenvolvimento e o valor total de consultas de Pediatria do Neurodesenvolvimento por regiões e ilhas em 2016 e 2017

Região	Consultas PND 2016			Consultas PND 2017		
	Primeiras	Total	Taxa Primeiras/ Total	Primeiras	Total	Taxa Primeiras/ Total
Lisboa e Vale do Tejo	5998	33 012	18,20%	6357	33 271	19,10%
Norte	5445	30 415	17,90%	5158	30 727	16,80%
Centro	4292	26 158	16,40%	4208	26 209	16,10%
Algarve	750	3789	19,80%	686	3704	18,50%
Madeira	571	2007	28,50%	292	2286	12,80%
Alentejo	280	1915	14,60%	279	1829	15,30%
Açores	259	1223	21,20%	329	1789	18,40%
Total	17 595	98 519	17,86%	17 309	99 815	17,34%

PND: Pediatria do neurodesenvolvimento

O registo facultado nesses anos pelos hospitais, relativos ao número de consultas de Pediatria no total do país, por regiões e ilhas, bem como a proporção das consultas de PND relativamente ao valor das de Pediatria, foi refletido na Tabela 3. As consultas de PND, relativamente às de Pediatria no seu global, representaram 14,4%, com uma variação, em 2016, entre 8,5% nos Açores e 24,5% na região Centro; em 2017, o valor variou de 12,3% na região de Lisboa e Vale do Tejo a 24,2% no Centro.

Relativamente ao tipo de consultas que ofereciam à população, 31 estruturas hospitalares dispunham de consultas gerais de PND onde seguiam todas as patologias desta área. Nos restantes 14 (31%) foram criadas consultas específicas. De entre estas, oito hospitais dispunham de consultas de hiperatividade, oito de risco biológico, sete de autismo, quatro de trissomia 21, quatro de dificuldades de aprendizagem, três de paralisia cerebral, uma de neonatologia e uma de defeitos do tubo neural.

Quanto à disponibilidade desta área médica para formação em contexto de internatos de Pediatria, nove hospitais proporcionavam este estágio opcional. Em 27 (60% do total dos hospitais), por rotina, os internos de pediatria beneficiavam de formação nas consultas de PND, onde dispunham de tempo de estágio (embora não fazendo parte obrigatória do programa de formação específica em pediatria). Em nove, essa possibilidade não estava disponível.

O número de pediatras dedicados a tempo inteiro à PND era de 56 e a tempo parcial de 100, dedicando a esta

área, no total, 2279 horas por semana. Destes pediatras, vinte e nove eram detentores do ciclo de estudos especiais em PND.

No que diz respeito à integração de outros profissionais de saúde nestas equipas, apresenta-se entre parêntesis o seu número e a quantidade de horas que dedicavam por semana à PND: psicólogos (82; 1447), terapeutas da fala (64; 1325), fisioterapeutas (40; 522), terapeutas ocupacionais (28; 648), técnicos de psicomotricidade (16; 399), docentes (30; 684) e técnicos do serviço social (32; 401) (Tabelas 4 e 5).

A 31 de dezembro de 2017, uma média de 101 crianças aguardavam uma consulta de PND, variando este valor entre 4 e 387. A taxa de resolução da lista de espera, em média de três meses, variava de 1 a 10 (Tabela 6).

A necessidade de contratação a curto prazo de pediatras para a área de PND foi manifestada por 14 hospitais, que no seu conjunto recrutariam 15 profissionais (oito para o Sul, quatro para o Norte e três para o Centro). Para além destes foram solicitados, por ordem decrescente, psicólogos (25), terapeutas da fala (14), terapeutas ocupacionais (10), técnicos de psicomotricidade (9), fisioterapeutas (6) e docentes (1).

DISCUSSÃO

No enquadramento mundial, em que assistimos a um aumento da prevalência das perturbações do neurodesenvolvimento e consequente procura de cuidados de saúde

Tabela 3 – Proporção entre as consultas de Pediatria do Neurodesenvolvimento e as de Pediatria em Portugal em 2016 e 2017

Região	Nº Consultas Ped 2016	Nº Consultas PND 2016	PND/ Ped 2016 (%)	Nº Consultas Ped 2017	Nº Consultas PND 2017	PND/Ped 2017 (%)
Lisboa e Vale do Tejo	265 775	33 012	12,40%	270 364	33 271	12,30%
Norte	258 529	30 415	11,80%	259 131	30 727	11,90%
Centro	106 949	26 158	24,50%	108480	26 209	24,20%
Algarve	15 871	3789	23,90%	15 503	3704	23,90%
Madeira	13 837	2007	14,50%	12 337	2286	18,50%
Alentejo	16 560	1915	11,60%	15 523	1829	11,80%
Açores	14 351	1223	8,50%	13 751	1789	13,00%
Total	691 872	98 519	14,24%	695 089	99 815	14,36%

Ped: Pediatria; PND: Pediatria do neurodesenvolvimento

Tabela 4 – Profissionais que integravam as equipas de PND em 2017, distribuídos por regiões e ilhas, relativamente ao número de elementos e de horas por semana dedicados à área

Região	Ped TC	Ped TP	Ped H/S	Psi	Psic H/S	TF	TF H/S	Fis	Fis H/S
Lisboa e Vale do Tejo	20	33	898	32	710	22	488	9	115
Centro	16	18	479	17	300	15	394	4	70
Norte	15	33	631	22	204	13	126	18	119
Algarve	4	3	138	2	35	3	55	2	70
Alentejo	1	7	76	3	42	3	79	1	35
Açores	0	3	17	4	86	6	113	5	78
Madeira	0	3	40	2	70	2	70	1	35
Total	56	100	2279	82	1447	64	1325	40	522

Fis: fisioterapeutas; H/S: horas por semana; Ped: pediatras; Psi: psicólogos; TC: tempo completo; TF: terapeutas falas; TP: tempo parcial

Tabela 5 – Profissionais que integravam as equipas de PND em 2017, distribuídos por regiões e ilhas, relativamente ao número de elementos e de horas por semana dedicados à área

Região	TO	TO H/S	TPsi	TPsi H/S	Doc	Doc H/S	TSS	TSS H/S
Lisboa e Vale do Tejo	6	183	9	204	8	180	6	43
Norte	10	92	2	35	4	14	14	132
Centro	5	175	2	55	15	441	6	101
Algarve	3	105	0	0	1	4	1	12
Alentejo	0	0	1	35	0	0	2	35
Açores	3	58	2	70	1	10	2	43
Madeira	1	35	0	0	1	35	1	35
Total	28	648	16	399	30	684	32	401

Doc: docentes; H/S: horas por semana; TO: terapeutas ocupacionais; TC: tempo completo; TP: tempo parcial; Tpsi: técnicos de psicomotricidade; TSS: técnicos de serviço social

adequados, Portugal vem incorporando esta realidade. Em dez anos (2007 a 2017), o número total de consultas hospitalares de Pediatria do Neurodesenvolvimento aumentou de 38 238⁴ para 99 815, o que representa quase o triplo: 2,6 vezes (Tabela 7).

Este fenómeno poderia estar contextualizado no aumento, em termos globais, das consultas médicas hospitalares a que se vem assistindo, particularmente na especialidade de Pediatria. No entanto, neste período temporal, fazendo uma análise deste movimento, e tendo por base referências oficiais,^{16,17} o número de consultas de pediatria sofreu um incremento de 7%, o que está bastante abaixo do verificado nas consultas de PND, como demonstramos no nosso trabalho, reforçando o seu real aumento absoluto e relativo.

No estudo anterior, em 2007, a taxa global calculada de consultas de PND relativamente ao total das de Pediatria correspondia a 11%, sendo na região Centro a mais elevada, (próxima de 17%).⁴ Atualmente, essa relação global subiu três pontos percentuais, ultrapassando agora os 14%. Na região Centro continua a manter-se a taxa mais elevada, atingido presentemente as consultas de PND quase um quarto das de Pediatria (Tabela 3). De salientar que esta elevada proporção, comparativamente ao resto do País, poderá ter como explicação o facto de a região Centro ser a área do país onde o número de consultas hospitalares de PND no sistema privado menos se fará notar, o que pode, relativamente às outras regiões, fazer aumentar esta resposta hospitalar no contexto do SNS.

Em 2017, o número de especialistas em Pediatria dedicados a esta área era de 56 a tempo inteiro e 100 a tempo parcial. Os dados disponíveis permitem-nos concluir que o número de pediatras afetos à área da Pediatria do Neurodesenvolvimento quase duplicou (de 82 em 2007 para 156 em 2017). Em 2007, a relação de pediatras dedicados à PND (82) relativamente ao total de pediatras (1479) era de 5,5%¹⁸. Em 2017, essa proporção subiu para 7,5% (156/2085) - Tabela 7.

Nesse mesmo ano, a amostra nacional estudada, revelou que o número de horas de trabalho da especialidade hospitalar de pediatria alocada à área de PND, era de 2279 horas por semana. Considerando que o corpo clínico hospitalar trabalha cerca de 45 semanas por ano (excetua-se o

Tabela 6 – Número de crianças em lista de espera para primeira consulta de PND em Portugal a 31 dezembro de 2017

	Nº crianças lista espera (31/12/2017)	Taxa resolução lista espera (31/12/2017), meses
Média	101	3
Mediana	73	3
Desvio padrão	95	2
Minimo	4	1
Máximo	387	10
	25	40
Percentis	50	73
	75	112
		1,6
		3,0
		3,3

Tabela 7 – Dados comparativos entre os anos 2007 e 2017

Anos de estudo	Nº total Consultas PND	Nº Pediatras dedicados PND/ total pediatras (%)	Mediana de crianças em lista espera a 31 de dezembro para consulta PND (mediana de espera em meses)
2007	38.238	82/1479 (5,5%)	185 (6)
2017	99.815	156/2085 (7,5%)	101 (3)

PND: Pediatría do neurodesenvolvimento

período de férias e licença para formação sem perda de remuneração, entre outras), conclui-se que o número de horas calculado por ano reportaria a 102 555 horas. Partindo do princípio de que o número total de consultas de PND nesse ano, em Portugal, foi de 99 815, poderemos concluir que o tempo médico dedicado a cada consulta foi em média de uma hora. No regulamento recentemente publicado pela Ordem dos Médicos, relativo aos tempos padrão das consultas, o Colégio de Pediatría recomenda que as consultas de PND tenha uma duração de 60 minutos para primeiras e 45 para subsequentes.¹⁹ Tendo por base estes tempos, e considerando o número de consultas de PND neste levantamento (99 815), e o peso relativo das primeiras *versus* subsequentes (17 309/82 506), este movimento consumiria 79 188 horas por ano. Nesta projeção, restaria menos de um quarto deste tempo (23 367/102 555 horas; 22,8%) para alocar a reuniões, contactos com o exterior e elaboração de relatórios, o que seria manifestamente insuficiente.

Vários estudos evidenciam insatisfação e desmotivação profissional dos pediatras que se dedicam a esta área.¹⁴ Uma das razões é a atribuição insuficiente de horas para tarefas pós consulta, como também se verifica em Portugal. A outra é a reclamação de falta de formação específica na área.²⁰ Num estudo recente da Academia Americana de Pediatría, 65% dos questionados referia ter falta de preparação para intervir nas patologias do neurodesenvolvimento.²⁰

Em Portugal, estas questões vêm sendo acauteladas, embora ainda a carecer de melhoria.

O reforço do quadro médico atribuído a esta área tem sido evidente, a par de um esforço de formação específica na área do neurodesenvolvimento, quer a nível do internato de Pediatría, quer numa fase posterior de diferenciação.

De facto, o nosso estudo revelou que um quinto dos hospitais públicos (9/43) têm idoneidade formativa para proporcionar estágio opcional nesta área, sendo que em 27 (60%), os internos de pediatría frequentam habitualmente as consultas de PND (embora no programa de formação atual de pediatría a formação nesta área seja opcional, passando a ser obrigatória na atualização em curso).

A formação diferenciada de dois anos nesta área, através da frequência do Ciclo de Estudos Especiais (CEE) para especialistas em Pediatría, existe em Portugal desde 2009,¹⁵ o que permitiu que 29 deste 156 pediatras sejam detentores do CEE em PND (18,6%).

A pluridisciplinaridade hospitalar e a ligação destes profissionais aos da comunidade onde as crianças se encontram integradas são especificidades da PND e oneram esta área em termos de recursos humanos e de tempos diretos (consulta) e indiretos (pós consulta), como já foi salientado.

No levantamento de 2007, a escassez de recursos de saúde atribuídos à PND na área dos profissionais não médicos também era muito evidente, tendo-se verificado um elevado número de solicitações para o seu reforço. Na Tabela 8 ilustra-se o número de profissionais existentes em 2007, a solicitação de contratações então elencada e os registos de profissionais atualmente existentes. Pode verificar-se que o aumento foi positivo, em todas as áreas, sobretudo nas de pediatría (acréscimo de 90%), psicologia (26%), terapia da fala (52%) e fisioterapia (21%). Assistiu-se a uma redução de 3% no número de terapeutas ocupacionais que eventualmente deram lugar aos técnicos de psicomotricidade, não atribuídos em 2007. O número de docentes aumentou 11%, mas ficou aquém do programado, assim como os profissionais de serviço social que sofreram uma redução de 5%.

Das solicitações a curto prazo que neste levantamento

Tabela 8 – Profissionais das equipas de Pediatría do Neurodesenvolvimento em 2007 e 2017, existentes e solicitados

Profissionais	Existentes 2007	Solicitados 2007	Existentes 2017	Acréscimo 2007/2017 (%)	Solicitados curto prazo
Pediatría	82	34	156	+90%	15
Psicologia	65	21	82	+26%	25
Terapia fala	42	20	64	+52%	14
Fisioterapia	33	8	40	+21%	6
Terapia ocupacional	29	14	28	-3%	10
Psicomotricidade	-	-	16		9
Docência	27	20	30	+11%	1
Serviço social	38	6	36	-5%	-

Nota: Por limitação de dados de confiança relativamente ao regime de trabalho não se discrimina se é de tempo completo ou parcial

foram inventariadas (Tabela 8), mantém-se, sobretudo, a necessidade de reforço do quadro de Pediatria, de Psicologia e de Terapia da Fala, seguido pela Terapia Ocupacional, Psicomotricidade e Fisioterapia. Estes profissionais constituem o núcleo central das equipas pluridisciplinares hospitalares em Portugal, à semelhança do preconizado noutros países.^{2,5-7}

Apesar do aumento expressivo de profissionais dedicados à área da Pediatria do Neurodesenvolvimento a nível do SNS (somente dois hospitais pertenciam ao sistema privado), e do número de consultas quase ter triplicado, a resposta às necessidades demonstradas pela população pediátrica ainda não está devidamente acautelada. Em dezembro de 2017, a mediana do número de crianças em lista de espera era de 101 crianças (variando de 4 a 387), as quais aguardavam por primeira consulta entre um a dez meses (mediana três) - Tabela 6. Não sendo estes dados os ideais, são francamente melhores que os registados há dez anos, em que a mediana de crianças em lista de espera há seis meses (mediana) era de 185 (Tabela 7).⁴

O panorama da criança doente alterou-se nas últimas décadas, com as patologias do neurodesenvolvimento a figurarem atualmente no topo da lista das doenças crónicas, como sendo as mais frequentes. Se no passado o protótipo da criança doente era a que sofria de um quadro infeccioso e até de desnutrição, hoje será o da que sofre de perturbação do neurodesenvolvimento.⁵ Neste âmbito, destacam-se os problemas do défice de atenção e hiperatividade, da perturbação do desenvolvimento intelectual, da perturbação do espectro do autismo e das condições clínicas anteriormente fatais associadas a elevado risco de sequelas de funcionamento cerebral nos sobreviventes, como a grande prematuridade, a doença oncológica, neurológica degenerativa e as doenças crónicas em geral.^{5,21} Deste modo, as entidades hospitalares de saúde vêm-se organizando no sentido de responder às necessidades da população.

Neste estudo podemos constatar que nos hospitais nacionais referidos está refletida esta diversidade de respostas na área da PND. Em cerca de um terço dos nossos hospitais (14/45) foram criadas consultas específicas no âmbito das patologias do neurodesenvolvimento, que claramente refletem as perturbações mais comuns, ou mais complexas, ou grupos clínicos emergentes. Oito hospitais dispõem de consulta diferenciada de hiperatividade, oito de risco biológico, e sete de autismo, o que permite responder a patologias mais específicas de um modo normalizado.¹

CONCLUSÃO

Este é um trabalho de âmbito nacional, com uma taxa de respostas de 100%, baseado em registos oficiais hospitalares e dados fornecidos por colegas diretamente envolvidos na área, que permite demonstrar que a resposta hospitalar do SNS em Pediatria do Neurodesenvolvimento aumentou de um modo significativo. O movimento de consultas tripli-

cou. Em termos globais, o número de profissionais, numa perspetiva pluridisciplinar, aumentou de um modo evidente, sendo inferior o número de crianças em lista de espera e o tempo que aguardam pela consulta. Na formação dos profissionais médicos há factos que objetivam progressos, dado que cerca de um quinto dos pediatras dedicados a esta área são detentores do CEE em PND, e há dez anos essa formação não existia. Apesar de se reconhecer objetivamente esta evolução positiva, ainda assim, subsistem eixos para melhoria. Aos profissionais médicos apenas restava menos de um quarto do seu horário para trabalho após a consulta, o que é claramente insuficiente nesta área da saúde, e promotor de insatisfação.

Nessa perspetiva, os hospitais fizeram a devida reflexão, continuando a solicitar o reforço de profissionais para estas equipas, com um foco mais expressivo na área da Psicologia.

Contudo, é importante acautelar que esta é uma complexa área de doença crónica, que se manifesta na idade pediátrica, mas que, na maioria dos casos, permanecerá e continuará a necessitar de cuidados de saúde e psicossociais na idade adulta.²

AGRADECIMENTOS

A Sociedade de Pediatria do Neurodesenvolvimento da Sociedade Portuguesa de Pediatria está muito grata às Direções e Equipas do Neurodesenvolvimento dos Hospitais elencados no Apêndice 1 (ver Apêndice 1: https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/13316/Apendice_01.pdf), que de um modo altruísta, com alta qualidade e eficiência, colaboraram neste estudo de relevância elevada para a organização da Pediatria nacional.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial atualizada em 2013.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesses relacionados com o presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho não recebeu qualquer tipo de suporte financeiro de nenhuma entidade no domínio público ou privado.

REFERÊNCIAS

- Soares NS, Baum RA, Frick KD. Improving developmental-behavioral pediatric care workflow. *J Dev Behav Pediatr*. 2015;36:45-52.
- McDowell M, Lesslie J. Neurodevelopmental-behavioural paediatrics. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31:797-806.
- McDowell M. Child with multiple problems: clinical complexity and uncertainty. *J Paediatr Child Health*. 2018;54:1084-9.
- Oliveira G, Duque F, Duarte C, Melo F, Teles L, Brito M, et al. Pediatria do Neurodesenvolvimento. Levantamento nacional de recursos e necessidades. *Acta Pediatr Port*. 2012;43:1-7.
- Halfon N, Houtrow A, Larson K, Newacheck PW. Changing landscape childhood disability. *Future Child*. 2012;22:13-42.
- Houtrow AJ, Larson K, Olson LM, Newacheck PW, Halfon N. Changing trends of childhood disability, 2001-2011. *Pediatrics*. 2014;134:530-8.
- Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, et al. Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. *Pediatrics*. 2011;127:1034-42.
- Carter SM, Rogers W, Heath I, Degeling C, Doust J, Barratt. The challenge of overdiagnosis begins with its definition. *BMJ*. 2015;350:h869.
- Brodersen J. How to conduct research on overdiagnosis. A keynote paper from the EGPRN May 2016, Tel Aviv. *Eur J Gen Pract*. 2017;23:78-82.
- American Psychiatric Association. The Diagnostic and Statistical. Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington: APA Publishing; 2013.
- D'Souza H, Karmiloff-Smith A. Neurodevelopmental disorders. *Interdiscip Rev Cogn Sci*. 2017;8.
- Doernberg E, Hollander E. Neurodevelopmental disorders (ASD and ADHD): DSM-5, ICD-10, and ICD-11. *CNS Spectr*. 2016;21:295-9.
- McMillan JA, Land M Jr, Leslie LK. Pediatric residency education and the behavioral and mental health crisis: a call to action. *Pediatrics*. 2017;139:e20162141.
- Bridgemohan C, Bauer NS, Nielsen BA, DeBattista A, Ruch-Ross HS, Paul LB, et al. A workforce survey on developmental-behavioral pediatrics. *Pediatrics*. 2018;141:e20172164.
- Oliveira G. A Pediatria do Neurodesenvolvimento, o que é? *Acta Pediatr Port*. 2011;42:61-3.
- Instituto Nacional de Estatística. Anuário Estatístico de Portugal 2009. Saúde 145-169. Lisboa: INE; 2010.
- Ministério da Saúde. Relatório anual do acesso 2018. Lisboa: MS; 2018.
- Pordata. Médicos: não especialistas e especialistas por especialidade. [consultado 2019 set 09]. Disponível em: <https://www.pordata.pt/Portugal/M%C3%A9dicos+n%C3%A3o+especialistas+e+especialistas+por+especialidade>.
- Regulamento nº724/2019. Diário da República, II Série, n.º 178 (2019/09/17). p.103-18.
- Horwitz SM, Storfer-Isser A, Kerker BD, Szilagyi M, Garner A, O'Connor KG, et al. Barriers to the identification and management of psychosocial problems: changes from 2004 to 2013. *Acad Pediatr*. 2015;15:613-20.
- Moreira MC, Gomes R, Calheiros de Sá MR. Chronic diseases in children and adolescents: a review of the literature. *Cien Saude Colet*. 2014;19:2083-94.

Operacionalização para Portugal da Lista EU(7)-PIM para Identificação de Medicamentos Potencialmente Inapropriados nos Idosos



Operationalisation for Portugal of the EU(7)-PIM List for Identification of Potentially Inappropriate Medicines in Older Adults

Daniela A. RODRIGUES¹, Maria T. HERDEIRO², Petra A. THURMANN³, Adolfo FIGUEIRAS⁴, Paula COUTINHO^{1,5}, Fátima ROQUE^{✉1,5}

Acta Med Port 2021 Mar;34(3):194-200 • <https://doi.org/10.20344/amp.13618>

RESUMO

Introdução: Em 2015 foi publicada a lista EU(7)-PIM, que identifica medicamentos potencialmente inapropriados na população idosa e resultou de um consenso de peritos de sete países europeus. Portugal não fez parte deste grupo, pelo que na sua origem não foi adaptada para a realidade portuguesa. Com este trabalho pretendemos elaborar uma lista de medicamentos potencialmente inapropriados adaptada à realidade dos medicamentos comercializados em Portugal, através da operacionalização da lista EU(7)-PIM para a realidade nacional, avaliar a adequabilidade do seu uso na prática clínica.

Material e Métodos: Pesquisa, na base de dados Infomed do INFARMED, dos medicamentos incluídos na lista EU(7)-PIM que apresentam autorização de introdução no mercado, e análise de possíveis novos medicamentos para inclusão na lista. A ferramenta adaptada para a realidade Portuguesa foi aplicada a uma amostra de 1089 idosos polimedicados não institucionalizados, utentes de 38 unidades de cuidados de saúde primários da região centro.

Resultados: A lista final adaptada para a realidade portuguesa inclui 184 medicamentos potencialmente inapropriados (dos quais 178 são substâncias ativas, cinco são classes de medicamentos e um corresponde ao esquema terapêutico *sliding scale* usado nas insulinas). Dos 1089 idosos polimedicados, 83,7% tomavam pelo menos um fármaco incluído na lista final de medicamentos potencialmente inapropriados ou pertencente a um dos grupos incluídos na lista e, em média, cada doente tomava 1,74 (IQR 1 – 2).

Discussão: Apesar da disponibilidade de fármacos no mercado ser bastante diversa, a lista EU(7)-PIM tem sido utilizada em vários países europeus. Com este estudo operacionalizamos a lista europeia para a realidade portuguesa, facilitando assim a sua aplicação na prática clínica.

Conclusão: A lista elaborada apresenta-se como uma ferramenta útil para a identificação de medicamentos potencialmente inapropriados, de fácil utilização na prática clínica e em investigação.

Palavras-chave: Idoso; Lista de Medicamentos Potencialmente Inapropriados; Portugal; Prescrição Inapropriada

ABSTRACT

Introduction: In 2015, the EU(7)-PIM List was published, which identifies potentially inappropriate medicines in older patients and resulted from a consensus of experts from seven European countries. Portugal was not part of this group, so it was not originally adapted to the Portuguese reality. With this work, we intend to elaborate a list of potentially inappropriate medicines adapted to the reality of medicines marketed in Portugal, through the operationalization of the EU(7)-PIM List for the national reality and to evaluate the adequacy of its use for clinical practice.

Material and Methods: Search, in INFARMED's Infomed database, of drugs that are included in the EU(7)-PIM List that have marketing authorization, and analysis of possible new drugs for inclusion in the list. The tool adapted to the Portuguese reality was applied to a sample of 1089 outpatient, polymedicated older patients from 38 primary care units in Central Portugal.

Results: The final PIM list adapted to the Portuguese reality includes 184 potentially inappropriate medicines (from these, 178 are active substances, five are classes of drugs, and one corresponds to the sliding scale therapeutic scheme used in insulin therapy). Of 1089 polymedicated older patients, 83.7% took at least one drug included in the final potentially inappropriate medicines list or belonging to one of the groups included in the list, and, on average, each patient took 1.74 (IQR 1 – 2).

Discussion: Even though the availability of drugs on the market is quite diverse, the EU(7)-PIM List has been used in several European countries. With this study, we operationalized the European list for the Portuguese reality, which will enable its application in clinical practice.

Conclusion: The list drawn up is a useful tool for the identification of potentially inappropriate medicines, easy to use in clinical practice and research.

Keywords: Aged; Inappropriate Prescribing; Portugal; Potentially Inappropriate Medication List

1. Unidade de Investigação para o Desenvolvimento do Interior. Instituto Politécnico da Guarda (UDI-IPG). Guarda. Portugal.

2. Departamento de Ciências Médicas e Instituto de Biomedicina. Universidade de Aveiro (IBIMED-UA). Aveiro. Portugal.

3. Department of Clinical Pharmacology. Helios University Hospital Wuppertal. University Witten/Herdecke. Wuppertal. Alemanha.

4. Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBER-ESP). Santiago de Compostela. Espanha.

5. Centro de Investigação em Ciências da Saúde. Universidade da Beira Interior (CICS-UBI). Covilhã. Portugal.

✉ Autor correspondente: Fátima Roque. froque@ipg.pt

Recebido: 19 de fevereiro de 2020 - Aceite: 07 de setembro de 2020 - First published: 24 de novembro de 2020 - Online issue published: 01 de março de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021



INTRODUÇÃO

O envelhecimento mundial da população é uma realidade deste século. Pela primeira vez na história, em 2018, o número de pessoas com 65 ou mais anos de idade ultrapassou o número de crianças com menos de cinco anos, sendo que as previsões para 2050 indicam que o número de adolescente e adultos jovens seja ultrapassado pelo número de idosos.¹ O aumento da esperança média de vida das populações é sem dúvida uma das principais conquistas alcançadas. No entanto, surge um novo desafio: conseguir que ao aumento de anos de vida correspondam anos com saúde e qualidade de vida.²

O envelhecimento está muitas vezes associado a um risco aumentado de multimorbilidades, sendo que mais de metade da população idosa sofre de várias patologias, em simultâneo, com impacto na qualidade de vida e bem-estar.³⁻⁵ Assim, a população idosa consome mais medicamentos que a população mais jovem.^{6,7} Um estudo recente realizado em Portugal na população com 65 ou mais anos de idade, em unidades de cuidados de saúde primários, mostrou que 77% da amostra tomava mais de cinco medicamentos.⁸ Se, por um lado, o acesso aos cuidados de saúde e aos medicamentos, principalmente nos doentes crónicos, têm contribuído para o aumento da esperança média de vida das populações, por outro lado existe uma preocupação crescente de que muitos idosos possam estar a utilizar um número inapropriadamente elevado de medicamentos.⁷⁻¹²

Com as alterações fisiológicas que ocorrem com o envelhecimento, a farmacocinética e farmacodinâmica de muitos fármacos está alterada nos idosos, modificando a resposta farmacológica esperada para alguns medicamentos.¹³⁻¹⁶ Estas alterações, associadas à presença de comorbilidades e polimedicação, tornam a população idosa mais suscetível à ocorrência de reações adversas aos medicamentos, com relevante impacto na saúde e no bem-estar.^{13,17} O uso inadequado de medicamentos em idosos que sofrem de múltiplas doenças constitui um problema de saúde pública devido ao seu impacto na morbilidade, na qualidade de vida e no uso acrescido de recursos de saúde.^{12,15-18} Consideram-se medicamentos potencialmente inapropriados (PIM) em idosos aqueles cujo potencial risco é superior ao potencial benefício, especialmente quando existem alternativas disponíveis mais efetivas.¹⁹ O uso de PIM é um desafio à saúde pública tendo em conta as elevadas taxas de prevalência em diversos contextos de saúde, e, têm sido associados a um maior risco de reações adversas.²⁰

Com o objetivo de reduzir o uso de PIM nesta população têm sido desenvolvidos critérios de classificação que permitem avaliar a sua prevalência e desenvolver estratégias para reduzir a sua utilização.^{20,21} Os critérios criados podem ser classificados como explícitos, implícitos ou mistos.²¹ Os explícitos constituem listas de medicamentos que podem ser aplicados com a mínima informação e julgamento clínico, não abordando as diferenças individuais entre os doentes, enquanto que os critérios implícitos consideram o

regime terapêutico do doente e são baseados no julgamento de um profissional de saúde, sendo específicos para o doente.²¹

Apesar de não existirem critérios nacionais, Soares *et al* publicaram em 2008 a operacionalização dos critérios de Beers para Portugal.²² Os critérios de Beers são uma ferramenta de critérios explícitos desenvolvida pela Sociedade Americana de Geriatria, e têm vindo a sofrer diversas alterações ao longo dos anos, sendo a última atualização de 2019.²³

Em 2015, foi criada a lista EU(7)-PIM, uma ferramenta de critérios explícitos, desenvolvida por especialistas de sete países europeus (Alemanha, Finlândia, Estónia, Holanda, França, Espanha e Suécia) que permite a identificação e comparação de PIM em idosos nestes países.¹⁹ O processo de desenvolvimento da lista EU(7)-PIM teve por base a participação de vários especialistas europeus em rondas por método Delphi. A lista final é constituída por 282 PIM, sendo que 275 correspondem a substâncias ativas (código ATC - *Anatomical Therapeutic Chemical Classification* - de sete dígitos) e sete classes de medicamentos (código ATC de cinco dígitos), pertencentes a 55 classes terapêuticas e 34 grupos terapêuticos. Alguns critérios de inclusão de PIM foram definidos tendo em conta a dose, o tempo de uso ou o esquema terapêutico. Nesta lista podemos também encontrar duas categorias de medicamentos: a categoria A que define os PIM que devem ser evitados na população idosa em qualquer circunstância, e a categoria B que define substâncias ativas como PIM apenas no caso de certas condições clínicas ou comorbidades.

Apesar de haver poucos estudos sobre PIM em Portugal, os dados publicados mostram a importância de investigação nesta área. Não existem estudos anteriores, na população portuguesa, que utilizem a lista EU(7)-PIM, pelo que se torna fundamental a sua operacionalização para a realidade portuguesa, tendo em conta os medicamentos com autorização de introdução no mercado (AIM) nacional. Com este trabalho pretendemos elaborar uma lista de PIM adaptada à realidade dos medicamentos comercializados em Portugal, através da operacionalização da lista EU(7)-PIM, para a realidade nacional, e avaliar a adequabilidade do seu uso para identificação de possíveis PIM na prática clínica.

MATERIAL E MÉTODOS

1. Operacionalização da lista EU(7)-PIM para a realidade portuguesa

1.1. Pesquisa de Medicamentos incluídos na lista EU(7)-PIM comercializados em Portugal

A partir da lista EU(7)-PIM, foram identificados todos os medicamentos incluídos na lista com AIM em Portugal, usando o código ATC, através de pesquisa na base de dados Infomed, a base de dados do INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP.²⁴ A pesquisa foi realizada em maio de 2019 e confirmada em janeiro de 2020, para atualização dos dados nesta data.

1.2. Identificação de possíveis PIM comercializados em Portugal, não incluídos na lista EU(7)-PIM

Dois investigadores pesquisaram medicamentos com AIM em Portugal que tivessem mecanismos de ação semelhantes aos incluídos na lista EU(7)-PIM, mas que não estivessem aí incluídos. De seguida, verificou-se se apresentavam AIM nalgum dos sete países que participaram na elaboração da lista EU(7)-PIM, através da consulta das bases de dados oficiais das agências reguladoras de cada país. A informação foi discutida entre os investigadores, e nos casos de falta de consenso foi validada por um terceiro investigador.

2. Avaliação da aplicabilidade da lista EU(7)-PIM adaptada à realidade portuguesa

A lista de PIM obtida para a realidade portuguesa foi aplicada numa amostra de 1089 idosos polimedicados, cujos dados de consumo de medicamentos resultaram do projeto MedElderly [SAICT-POL/23585/2016] anteriormente desenvolvido. A amostra inclui utentes de unidades

de cuidados de saúde primários (faixa etária entre os 65 e os 99 anos), não institucionalizados.²⁵ O projeto obteve parecer favorável da Comissão de Ética da Administração Regional de Saúde do Centro (Parecer nº 105/2017) e autorização da Comissão Nacional de Proteção de Dados (Autorização n.º 13028/ 2017). A recolha de dados sobre os medicamentos utilizados pela população idosa decorreu entre abril e agosto de 2019, em 38 unidades de cuidados de saúde primários da região centro.

RESULTADOS

1. Operacionalização da lista EU(7)-PIM para a realidade portuguesa

Das 275 substâncias ativas da lista EU(7)-PIM, 173 estão disponíveis em Portugal. As sete classes de medicamentos na lista EU(7)-PIM contêm um total de 59 substâncias ativas na classificação ATC, das quais 22 estão disponíveis em Portugal (Tabela 1). A classe de medicamentos de quinina e derivados (M09AA) não inclui medicamentos com AIM em Portugal.

Foram identificadas 111 substâncias ativas como possíveis PIM a adicionar às 173 com AIM em Portugal que constavam na lista inicial, por apresentarem mecanismos de ação semelhantes. Destas 111 substâncias ativas, apenas sete não tinham AIM em pelo menos um dos países que participaram na elaboração da lista EU(7)-PIM. Da ronda final de avaliação dos investigadores, apenas cinco substâncias ativas permaneceram como novos PIM a adicionar à EU(7)-PIM List (Tabela 2).

A lista final de PIM adaptada para a realidade portuguesa inclui 184 PIM, sendo que desses, 178 correspondem a substâncias ativas (código ATC de sete dígitos), cinco são classes de medicamentos (código ATC de quatro ou cinco dígitos) e um corresponde ao esquema terapêutico *sliding scale* usado nas insulinas. No Apêndice 1 (ver Apêndice 1: https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/13618/Apendice_01.pdf) apresentamos tabela completa de PIM com justificação da classificação como PIM, bem como proposta de alternativas terapêuticas, para cada caso. Nesta lista estão presentes 47 classes terapêuticas (código ATC de quatro dígitos) e 30 grupos terapêuticos (código ATC de três dígitos).

Segundo a classificação ATC, os grupos anatómicos com maior número de PIM são o N – sistema nervoso (n = 72), o grupo C – sistema cardiovascular (n = 29), A – aparelho digestivo, insulinas, antidiabéticos e glucagon (incluindo insulinas em esquema terapêutico *sliding scale*) (n = 28).

2. Avaliação da aplicabilidade da lista EU(7)-PIM adaptada à realidade portuguesa

Dos 1089 idosos polimedicados da amostra em estudo, 83,7% tomavam pelo menos uma substância ativa incluída na lista final de PIM e, em média, cada doente tomava 1,74 possíveis PIM (IQR 1 – 2). Desta análise, destaca-se que 43,9% dos indivíduos da amostra toma pelo menos um medicamento do grupo dos inibidores da bomba de prótons (IBP), 35,9% toma pelo menos uma benzodiazepina

Tabela 1 – Substâncias ativas disponíveis em Portugal pertencentes às classes de medicamentos consideradas como PIM

Código ATC	Medicamentos potencialmente inapropriados (DCI)
A02AB	Antiácidos contendo alumínio
A02AB01	Hidróxido de alumínio
A02AB03	Fosfato de alumínio
A02AB04	Carbonato de di-hidróxido de alumínio e sódio
A02AD	Combinações e complexos contendo Al, Ca e Mg
A02AD02	Magaldrato
A02BC	Inibidores da bomba de prótons
A02BC01	Omeprazol
A02BC02	Pantoprazol
A02BC03	Lansoprazol
A02BC04	Rabeprazol
A02BC05	Esomeprazol
A02BC06	Dexlansoprazol
B03AA	Preparações orais de ferro bivalente
B03AA03	Gluconato ferroso
B03AA07	Sulfato ferroso
G03C	Estrogénios
G03CA03	Estradiol
G03CC07	Bazedoxifeno + estrogénios conjugados
G03CX01	Tibolona
N02CC	Triptanos
N02CC01	Sumatriptano
N02CC02	Naratriptano
N02CC03	Zolmitriptano
N02CC04	Rizatriptano
N02CC05	Almotriptano
N02CC06	Eletriptano
N02CC07	Frovatriptano

Tabela 2 – Substâncias ativas classificadas como novos PIM a adicionar à lista EU(7)-PIM

Código ATC	Novo medicamento potencialmente inapropriado (DCI)	Motivo pelo qual é um PIM	Ajuste de dose/considerações especiais de uso	Medicamentos e/ou terapias alternativas
J01MA17	Prulifloxacin^{a,b}	O tempo de semi-vida pode ser prolongado com concentrações séricas elevadas em idosos; aumento do risco de <i>torsade de pointes</i> e tendinite ou rutura do tendão.	Risco aumentado de aneurisma da aorta e dissecação da aorta após a administração de fluoroquinolonas, particularmente na população idosa. A tendinite, raramente observada com quinolonas, pode ocasionalmente levar à rutura, principalmente envolvendo o tendão de Aquiles. Pacientes idosos são mais propensos a tendinite. Idosos e mulheres podem ser mais sensíveis a medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT.	Outros antibióticos de acordo com testes de suscetibilidade e resistência.
M01AB08	Etodolac^b	Elevado risco de sangramento, ulceração ou perfuração gastrointestinal, que pode ser fatal.	Os idosos têm uma frequência mais elevada de reações adversas com AINEs, principalmente hemorragias e perfurações gastrointestinais, que podem ser fatais.	Paracetamol; ibuprofeno ($\leq 3 \times 400$ mg/d ou durante menos de uma semana); naproxeno ($\leq 2 \times 250$ mg/d ou durante menos de uma semana). Opióides com menor risco de delírio (por exemplo, naloxona, morfina, oxycodona, buprenorfina, hidromorfona).
M01AX17	Nimesulida^c	Alto risco de hepatotoxicidade. Não oferece vantagem terapêutica ou melhor segurança gastrointestinal em comparação com outros AINEs, ao passo que expõe os pacientes a um risco maior de distúrbios hepáticos fatais.	A nimesulida está associada a um risco ligeiramente aumentado de hepatotoxicidade, que aumenta com o tempo de exposição e a dosagem. Recomenda-se a restrição do seu uso ao tratamento da dor aguda, tratamento sintomático da osteoartrite dolorosa e dismenorrea primária.	Paracetamol; ibuprofeno ($\leq 3 \times 400$ mg/d ou durante menos de uma semana); naproxeno ($\leq 2 \times 250$ mg/d ou durante menos de uma semana). Opióides com menor risco de delírio (por exemplo, naloxona, morfina, oxycodona, buprenorfina, hidromorfona).
N05BA22	Cloxacolam^b	Risco de queda com fratura de quadril; tempos de reação prolongados; reações psiquiátricas (paradoxais, por exemplo, agitação, irritabilidade, alucinações, psicose); comprometimento cognitivo; depressão.	Em pacientes idosos, é recomendada a redução da dose. As reações psiquiátricas e paradoxais ocorrem com maior frequência ou mais severidade nos idosos. Estes podem ser mais suscetíveis ao efeito dos benzodiazepínicos, relativamente a quedas e fraturas de quadril.	Tratamento não farmacológico; doses baixas de benzodiazepínicos de ação curta ($\leq 0,5$ mg/dia), brotizolam ($\leq 0,125$ mg/dia); antidepressivos com perfil ansiolítico (ISRS). Se usado como hipnótico/sedativo: zolpidem (≤ 5 mg/d), zopiclona ($\leq 3,75$ mg/d); Trazodona.
N06BX02	Pirritinol^d	Nenhuma eficácia comprovada; perfil de risco/benefício desfavorável.	O seu uso clínico não é recomendado.	Tratamento não farmacológico; considerar a farmacoterapia para a doença de Alzheimer: acetilcolinesterase, memantina.

^a Pasternak B, Inghammar M, Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: Nationwide cohort study. *BMJ* 2018;360:k678.^b INFARMED. Infomed: Resumo das Características do Medicamento. [consultado 2020 fev 03]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml>.^c Donati M, Conforti A, Lenti MC, Capuano A, Bortolami O, Motola D, et al. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82:238-248.^d INFARMED. Prontuário Terapêutico Online- [consultado 2020 fev 03]. Disponível em: <https://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>

incluída na lista de PIM, e 14,4% dos idosos da amostra está a tomar alprazolam. Na Fig. 1 apresentam-se os 10 medicamentos que são possivelmente os PIM mais prevalentes na amostra em estudo.

DISCUSSÃO

Da operacionalização da lista EU(7)-PIM para a realidade portuguesa obteve-se uma lista de critérios explícitos, dividida em três categorias: (i) substâncias ativas (código ATC de sete dígitos) com 178 PIM, (ii) classes de medicamentos (código ATC de quatro ou cinco dígitos) com cinco PIM, e, (iii) esquema terapêutico *sliding scale* usado nas insulinas, identificado como um PIM. Pretende-se que esta ferramenta, publicada em português e adaptada para o mercado português de medicamentos, seja útil para a prática clínica dos profissionais de saúde e para realização de estudos de investigação, permitindo a comparação com estudos e populações de outros países europeus que utilizem os mesmos critérios. Outro aspeto a salientar é que um elevado número (cerca de 39,7%) de PIM, na lista operacionalizada, são fármacos associados a efeitos no sistema nervoso, muito provavelmente devido às propriedades anticolinérgicas destes fármacos, responsáveis por causar, no idoso, tonturas, dificuldade de concentração, perda de memória, confusão, deterioração da função cognitiva, delírio e alterações no equilíbrio.^{13,26,27}

A disponibilidade no mercado de substância ativas é bastante diversa entre os diferentes países europeus, verificando-se, por isso, a existência de diferentes listas de PIM em função da realidade de cada país. Um estudo recente avaliou a disponibilidade de medicamentos incluídos como PIM na lista EU(7)-PIM e mostrou que o número de medicamentos com AIM, listados como PIM, é bastante diferen-

te em cada país, variando entre 42,8% na Sérvia e 71,4% em Espanha.²⁸ Num estudo belga,²⁹ os autores mostraram que, das 275 substâncias ativas incluídas na lista original, apenas 157 estavam disponíveis no mercado. Dentro das sete classes de medicamentos, 21 substâncias ativas eram comercializadas naquele país. No mesmo estudo, os autores concluíram que a prevalência de PIM era de 72,8% de acordo com a lista operacionalizada. No nosso estudo, registámos que 83,7% dos idosos tomava pelo menos um medicamento incluído na lista operacionalizada para a realidade portuguesa. No entanto, em alguns casos, não podemos afirmar que se tratava de PIM, pois não tínhamos dados sobre o período de administração dos fármacos. Apesar de 43,9% da amostra estar a tomar IBP, não podemos concluir que estavam a tomar um PIM pois o período de administração poderia ser inferior a oito semanas. No entanto, estudos recentes têm demonstrado, que os IBP são sobreutilizados e que 25% a 70% das prescrições não têm indicação de utilização.³⁰ As indicações de utilização como terapêutica crónica são³¹: (i) doença regurgitante (DRGE) com esofagite, (ii) DRGE sem esofagite, mas com sintomas persistentes, (iii) no esófago de Barrett; iv) na úlcera péptica com episódios recorrentes e, (v) na síndrome de Zollinger-Ellison. Uma meta-análise recente³² concluiu que, apesar de o uso de IBP ter benefícios terapêuticos a curto prazo, o seu uso prolongado está associado a eventos adversos que podem ser potencialmente graves. Nos diferentes estudos incluídos nesta meta-análise foi reportada a possível associação entre o uso de IBP e doença renal crónica, pneumonia, cancro, demência, fratura, anemia, hipomagnesemia e alterações cardíacas. Assim, na população idosa, é ainda mais relevante um cuidado acrescido na monitorização da prescrição de IBP e na sua utilização

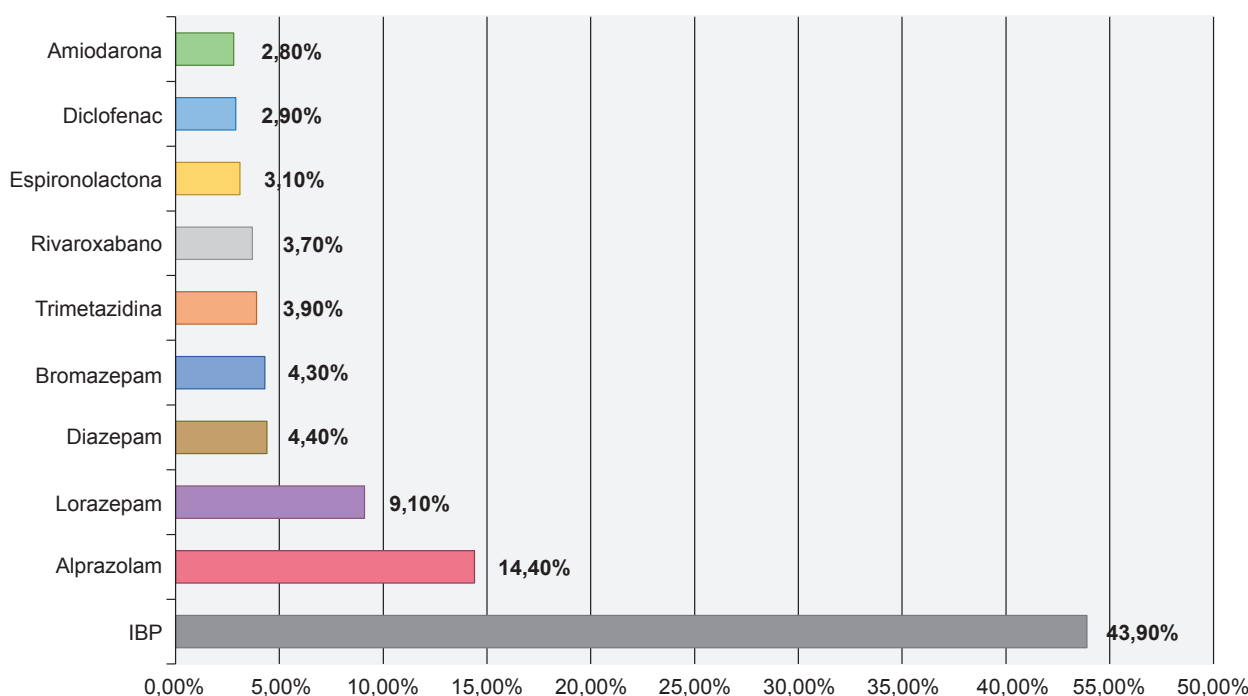


Figura 1 – Possíveis PIM mais prevalentes na amostra em estudo

como terapêutica crónica, pelo risco acrescido de ocorrência de eventos adversos potencialmente graves.

A lista EU(7)-PIM tem sido utilizada como ferramenta de pesquisa de PIM em alguns estudos europeus. Na Finlândia, 73% dos doentes idosos consumiram pelo menos um PIM.³⁶ No norte da Suécia, um estudo realizado através de registos médicos de doentes idosos chegou à conclusão de que 40,9% dos doentes tinha pelo menos um PIM prescrito de acordo com a lista EU(7)-PIM.³⁷ Na Lituânia foram encontrados 57,2% de PIM e os autores verificaram que apenas 45% dos medicamentos listados na lista EU(7)-PIM estavam disponíveis no mercado.³⁸

Em Portugal, não existem estudos anteriores que avaliem a prevalência de PIM utilizando a lista EU(7)-PIM. No entanto, num estudo recente que utilizou os critérios de Beers, versão de 2015, observou-se que 68,6% dos idosos incluídos na amostra em cuidados de saúde primários tomavam pelo menos um PIM e que 46,1% tomavam mais de dois.⁸ Outros estudos em Portugal mostraram que a prevalência de PIM em idosos institucionalizados, aplicando os critérios STOPP (*Screening Tool of Older Person's Prescriptions*), era de 75,4%,³³ e que em cuidados de saúde primários, utilizando os critérios de Beers versão 2012, a prevalência de PIM foi 37%.³⁴ Um estudo mais antigo, realizado em farmácias comunitárias, utilizou os critérios de Beers versão de 1997 e versão de 2003, e registou uma prevalência de 27,7% e 38,5%, respetivamente.³⁵

Nos estudos de prevalência de PIM que comparam os resultados obtidos utilizando diferentes ferramentas, tem-se observado que através da aplicação da lista EU(7)-PIM, o número total de PIM identificados é superior.³⁹⁻⁴²

A utilização de critérios comuns entre países, mas com a operacionalização para a realidade de cada país, permite a criação de uma ferramenta fundamental e indispensável que poderá auxiliar os profissionais de saúde na sua prática clínica, garantindo um aumento da segurança e da eficácia terapêutica. Para além disso, este tipo de ferramentas também é importante para a realização de estudos de investigação permitindo a comparação entre países. A tabela em apêndice (ver Apêndice 1: https://www.actamedica-portuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/13618/Apendice_01.pdf), com a operacionalização da lista EU(7)-PIM, constitui uma ferramenta disponível em português que poderá ser utilizada por todos os profissionais e investigadores para a realização de estudos epidemiológicos em Portugal.

Uma importante limitação deste estudo foi a amostra utilizada para avaliar a aplicabilidade da lista operacionalizada. É uma amostra não aleatória de uma região de Portugal, não permitindo a extrapolação dos resultados para outras regiões. Por outro lado, os dados disponíveis não permitiram a aplicação de todos os critérios. No entanto,

o principal objetivo deste trabalho não era avaliar a prevalência de PIM em Portugal, mas sim disponibilizar uma ferramenta útil para a sua identificação, e, através deste estudo perceber que é uma ferramenta de fácil utilização na prática clínica e em investigação.

CONCLUSÃO

A exposição da população idosa a medicamentos PIM é uma realidade, com elevado consumo essencialmente de medicamentos do grupo dos IBP e do grupo das benzodiazepinas. A utilização de ferramentas de identificação de PIM, com informação sobre alternativas terapêuticas durante a prática clínica, será certamente uma mais valia na decisão de prescrição, podendo contribuir para desencorajar a prescrição de alguns destes medicamentos, conforme orientações da Direção Geral de Saúde.

Este trabalho resultou de uma análise exaustiva e rigorosa das AIMs de todos os medicamentos classificados como PIM pela lista EU(7)-PIM, com o objetivo de corresponder da melhor forma à operacionalização adaptada à realidade nacional, e assim constituir uma ferramenta útil para os profissionais de saúde. A integração desta lista, adaptada à realidade portuguesa, em sistemas de apoio à decisão clínica, constituirá uma ferramenta importante para o apoio à decisão da prescrição na população idosa e para a melhoria e segurança dos cuidados de saúde.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial atualizada em 2013.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesses relacionados com o presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho foi financiado pelo projeto APIMedOlder [PTDC/MED-FAR/31598/2017], através do COMPETE 2020 – Programa Operacional Competitividade e Internacionalização (POCI-01-0145-FEDER-031598), na sua componente FEDER, e por fundos nacionais através da FCT/MCTES e pelo projeto MedElderly [SAICT-POL / 23585/2016], cofinanciado pela FCT / MCTES, Portugal 2020, Centro 2020 e FEDER.

REFERÊNCIAS

1. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Population Division (2019). World Population Prospects 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/423). Nova Iorque: UN; 2019.
2. World Health Organization. Summery World Report on Ageing and Health (WHO/FWC/ALC/15.01). Luxemburgo: WHO; 2015.
3. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen

- A, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev.* 2011;10:430–9.
4. Divo MJ, Martinez CH, Mannino DM. Ageing and the epidemiology of multimorbidity. *Eur Respir J.* 2014;44:1055–68.
 5. Arokiasamy P, Uttamacharya U, Jain K, Biritwum RB, Yawson AE, Wu F, et al. The impact of multimorbidity on adult physical and mental health in low- and middle-income countries: what does the study on global ageing and adult health (SAGE) reveal? *BMC Med.* 2015;13:178.
 6. Morin L, Johnell K, Laroche ML, Fastbom J, Wastesson JW. The epidemiology of polypharmacy in older adults: register-based prospective cohort study. *Clin Epidemiol.* 2018;10:289–98.
 7. Hosseini SR, Zabihi A, Jafarian Amiri SR, Bijani A. Polypharmacy among the elderly. *J Midlife Health.* 2018;9:97–103.
 8. Simões PA, Santiago LM, Simões JA. Prevalence of potentially inappropriate medication in the older adult population within primary care in Portugal: a nationwide cross-sectional study. *Patient Prefer Adherence.* 2019;13:1569–76.
 9. Opondo D, Eslami S, Visscher S, de Rooij SE, Verheij R, Korevaar JC, et al. Inappropriateness of medication prescriptions to elderly patients in the primary care setting: a systematic review. *PLoS One.* 2012;7:e43617.
 10. Hedna K, Hakkarainen KM, Gyllenstein H, Jonsson AK, Petzold M, Hagg S. Potentially inappropriate prescribing and adverse drug reactions in the elderly: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71:1525–33.
 11. Belfrage B, Koldestam A, Sjöberg C, Wallerstedt SM. Number of drugs in the medication list as an indicator of prescribing quality: a validation study of polypharmacy indicators in older hip fracture patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71:363–8.
 12. Wastesson JW, Morin L, Tan EC, Johnell K. An update on the clinical consequences of polyarmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17:1185–96.
 13. Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Curr Med Chem.* 2010;17:571–84.
 14. Waring RH, Harris RM, Mitchell SC. Drug metabolism in the elderly: a multifactorial problem? *Maturitas.* 2017;100:27–32.
 15. Koren G, Nordon G, Radinsky K, Shalev V. Clinical pharmacology of old age. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019;12:749–55.
 16. Thürmann PA. Pharmacodynamics and pharmacokinetics in older adults. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2020;33:109–13.
 17. Naveiro-Rilo JC, Díez-Juárez D, Flores-Zurutuza ML, Javierre Pérez P, Alberte Pérez C, Molina Mazo R. La calidad de vida en ancianos polimedicados con multimorbilidad. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2014;49:158–64.
 18. Davies LE, Spiers G, Kingston A, Todd A, Adamson J, Hanratty B. Adverse outcomes of polypharmacy in older people: systematic review of reviews. *J Am Med Dir Assoc.* 2019;21:e15385.
 19. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71:861–75.
 20. Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN, Paniz EV, Paniz VM. Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74:679–700.
 21. Aguiar JP, Brito AM, Martins AP, Leufkens HG, da Costa FA. Potentially inappropriate medications with risk of cardiovascular adverse events in the elderly: a systematic. *J Clin Pharm Ther.* 2019;44:349–60.
 22. Soares MA, Fernández-Llímós F, Lança C, Cabrita J, Morais JA. Operacionalização para Portugal: critérios de Beers de medicamentos inapropriados nos doentes idosos. *Acta Med Port.* 2008;21:441–52.
 23. American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. Updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67:674–94.
 24. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Infomed - Base de dados de medicamentos. [consultado 2019 maio 20 a 24 e 2020 jan 31]. Disponível em: <http://app7.infarmed.pt/infomed/>.
 25. Gomes D, Plácido AI, Mó R, Simões JL, Amaral O, Fernandes I, et al. Daily medication management and adherence in the polymedicated elderly: a cross-sectional study in Portugal. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:pii: E200.
 26. Hesser K, Luck T, Röhr S, Wiese B, Kaduszkiewicz H, Oey A, et al. Potentially inappropriate medication: association between the use of antidepressant drugs and the subsequent risk for dementia. *J Affect Disord.* 2018;226:28–35.
 27. Cross AJ, George J, Woodward MC, Ames D, Brodaty H, Wolfe R, et al. Inappropriate medication, anticholinergic burden, and mortality in people attending memory clinics. *J Alzheimers Dis.* 2017;60:349–58.
 28. Fialová D, Brkić J, Laffon B, Reissigová J, Grešáková S, Dogan S, et al. Applicability of EU(7)-PIM criteria in cross-national studies in European countries. *Ther Adv Drug Saf.* 2019;10:1–22.
 29. Wauters M, Elseviers M, Azermat M, Vander Stichele R. Availability and actual use in the Belgian market of potentially inappropriate medications (PIMs) from the EU(7)-PIM list. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72:243–5.
 30. Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf.* 2018;10:1–13.
 31. Direção-Geral da Saúde. Norma DGS: Supressão Ácida: Utilização dos Inibidores da Bomba de Prótons e das suas Alternativas Terapêuticas. Lisboa: DGS; 2011.
 32. Islam MM, Poly TN, Walther BA, Dubeyd NK, Ningrum DN, Shabbir SA, et al. Adverse outcomes of long-term use of proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30:1395–405.
 33. da Costa FA, Periquito C, Carneiro MC, Oliveira P, Fernandes AI, Cavaco-Silva P. Potentially inappropriate medications in a sample of Portuguese nursing home residents: Does the choice of screening tools matter? *Int J Clin Pharm* 2016;38:1103–11.
 34. Eiras A, Teixeira MA, González-Montalvo JI, Castell MV, Queipo R, Otero Á. Consumo de medicamentos en mayores de 65 años en Oporto (Portugal) y riesgo de prescripción de medicamentos potencialmente inapropiados. *Aten Primaria.* 2016;48:110–20.
 35. De Oliveira Martins S, Soares MA, Foppe Van Mil JW, Cabrita J. Inappropriate drug use by Portuguese elderly outpatients - effect of the Beers criteria update. *Pharm World Sci.* 2006;28:296–301.
 36. Bobrova V, Heinämäki J, Honkanen O, Desselle S, Airaksinen M, Volmer D. Older adults using multi-dose dispensing exposed to risks of potentially inappropriate medications. *Res Soc Adm Pharm.* 2018;9:1102–6.
 37. Sönnnerstam E, Sjölander M, Gustafsson M. An evaluation of the prevalence of potentially inappropriate medications in older people with cognitive impairment living in Northern Sweden using the EU(7)-PIM list. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73:735–42.
 38. Grina D, Briedis V. The use of potentially inappropriate medications among the Lithuanian elderly according to Beers and EU(7)-PIM list – a nationwide cross-sectional study on reimbursement claims data. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42:195–200.
 39. Muhlack DC, Hoppe LK, Stock C, Haefeli WE, Brenner H, Schöttker B. The associations of geriatric syndromes and other patient characteristics with the current and future use of potentially inappropriate medications in a large cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74:1633–44.
 40. Almeida TA, Reis EA, Pinto IV, Ceccato MD, Silveira MR, Lima MG. Factors associated with the use of potentially inappropriate medications by older adults in primary health care: an analysis comparing AGS Beers, EU(7)-PIM List, and Brazilian Consensus PIM criteria. *Res Soc Adm Pharm.* 2019;15:370–7.
 41. Stojanović M, Vuković M, Jovanović M, Dimitrijević S, Radenković M. Potentially inappropriate medications in nursing home residents: a comparison of two approaches. *Eval Health Prof.* 2020;163278719900653.
 42. Muhlack DC, Hoppe LK, Saum KU, Haefeli We, Brenner H, Schöttker B. Investigation of a possible association of potentially inappropriate medication for older adults and frailty in a prospective cohort study from Germany. *Age Ageing.* 2019;49:20–5.

Analysis of Medical Device Alerts Issued by the Portuguese Medicines Agency: Scoping the Purpose of New Regulatory Recommendations



ARTIGO ORIGINAL

Análise dos Alertas Sobre os Dispositivos Médicos Emitidos pela Agência Portuguesa do Medicamento: Delineando o Propósito de Novas Recomendações Regulatórias

Carla PIRES^{✉1}, Dinah DUARTE¹, Afonso CAVACO²
Acta Med Port 2021 Mar;34(3):201-208 • <https://doi.org/10.20344/amp.13419>

ABSTRACT

Introduction: Medical devices are healthcare technologies with a significantly growing market worldwide. This study aims to analyze medical device alerts issued by the Portuguese Medicines Agency, INFARMED, I.P. during 2017, as well as to identify the respective regulatory actions and to suggest additional recommendations.

Material and Methods: All alerts on medical device alerts publicly available in the website of INFARMED, I.P. were identified and analyzed, including actions taken. Additionally, reports on medical devices from the Portuguese national competent authorities were compared with reports from other European Union member states such as Germany.

Results: A total of 32 safety alerts were identified: 18 (56%) related with devices without identified records of commercialization in Portugal, six (19%) related with devices voluntarily withdrawn from the market, such as counterfeit products, and eight (25%) categorized as 'other'. In both Portugal and Germany, 0.28 and 4.53 reports of national competent authorities per million inhabitants were identified, respectively. Diverse regulatory actions were taken, such as six compulsory indications to not acquire or use devices.

Discussion: Considering that the European Union is an open market where citizens should have equal access to medical devices, the Portuguese system of medical device safety alerts seems to be functioning normally. The identified safety alerts seemed relevant, with Portugal registering a proportionally slightly lower number of alerts when compared with higher sales volume markets, which may be explained by an underreporting of this type of problems. Further studies are needed to confirm these preliminary results, although the development of databases comprising data on patients using medical devices is recommended in order to generate automatic email and text message alerts.

Conclusion: A limited number of safety alerts on medical devices was identified in Portugal, with few reported cases of counterfeit or falsified devices. The Portuguese Medicines Agency contributes to the citizens' access to quality medical devices, by issuing safety alerts, recommendations and mandatory market withdrawals for unsuitable or unsafe medical devices.

Keywords: Equipment and Supplies; Patient Safety/legislation & jurisprudence

RESUMO

Introdução: Os dispositivos médicos são tecnologias de saúde com um significativo crescimento a nível mundial. Foi objetivo deste trabalho analisar os alertas sobre dispositivos médicos emitidos pela Agência Portuguesa do Medicamento: INFARMED, I.P. durante 2017, identificar as respetivas ações regulatórias e sugerir recomendações.

Material e Métodos: Todos os alertas e ações sobre dispositivos médicos publicamente disponíveis no website do INFARMED, I.P. foram identificados e analisados. Adicionalmente, os relatórios da autoridade competente nacional sobre dispositivos médicos foram comparados com relatórios de outros países da União Europeia como a Alemanha.

Resultados: Identificou-se um total de 32 alertas de segurança de dispositivos médicos: 18 (56%) sem registos de comercialização em Portugal, seis (19%) voluntariamente retirados do mercado, como produtos contrafeitos, e oito (25%) categorizados como 'outros'. Em Portugal e na Alemanha foram identificados 0,28 e 4,53 relatórios de autoridades competentes por milhão de habitantes, respetivamente. Diversas ações regulamentares foram tomadas, como seis indicações obrigatórias para não adquirir ou utilizar dispositivos médicos.

Discussão: Considerando que a União Europeia é um mercado aberto no qual os cidadãos detêm igual acesso à utilização de dispositivos médicos, o sistema Português de alertas de segurança sobre estes dispositivos parece ter uma atividade normal. Os alertas de segurança identificados aparentam ser relevantes, com Portugal a registar um número ligeiramente inferior de alertas quando proporcionalmente comparado com outros mercados de maior volume de vendas, o que eventualmente pode ser explicado por uma subnotificação deste tipo de problemas. São necessários estudos adicionais para confirmar estes resultados preliminares, sendo o desenvolvimento de bases de dados sobre o uso de dispositivos médicos pelos doentes recomendado de forma a gerar emails e alertas telefónicos automáticos.

Conclusão: Foi identificado um número limitado de alertas de segurança em dispositivos médicos em Portugal, com escassas notificações de contrafação ou falsificação. A Agência Portuguesa de Medicamentos contribui para o acesso dos cidadãos a dispositivos médicos de qualidade, através da emissão de alertas de segurança, recomendações e retirada obrigatória de dispositivos médicos

1. Research Center for Biosciences and Health Technologies. Universidade Lusófona. Lisboa. Portugal.

2. Departamento de Sócio-Farmácia. Faculdade de Farmácia. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Carla Pires. p5558@ulusofona.pt

Recebido: 11 de janeiro de 2020 - Aceite: 12 de maio de 2020 - Online issue published: 01 de março de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021



inadequados ou inseguros do mercado.

Palavras-chave: Equipamentos e Suprimentos; Segurança do Doente/legislação & jurisprudência

INTRODUCTION

The Portuguese Law-Decree 145/2009 is based on the corresponding European Union (EU) directive 93/42/EEC.¹ This Law-Decree defines a medical device (MD) as “any instrument, apparatus, appliance, equipment, material or another article, whether used alone or in combination, including the software necessary for its proper application intended by the manufacturer, to be used for human beings for the purpose of diagnosing, preventing, controlling, treating or attenuating a disease; diagnosing, controlling, treating, attenuating or compensating for a lesion or a deficiency; studying, substituting or altering the anatomy of one physiologic process; and birth control.”

MDs are classified as (i) MDs of class I or low-risk devices (e.g., diapers, incontinence pads, elastic stockings, walking aids, etc.); (ii) MDs with a medium risk belong to classes IIa (e.g., hydrophilic gauze, urinary catheters, syringes, etc.) or IIb (e.g., insulin pens, diaphragms, contact lenses), with a likely higher risk in IIb when compared with IIa; and (iii) MDs of class III or MDs of high risk (e.g., condoms with spermicides, intrauterine device that does not release progestogens, etc.). This classification is based on risk criteria, such as the time, degree or location of contact between a MD and the human body, since some MDs are more invasive than others or are meant for chronic use.² Considering the regulation 2017/746 of the European Parliament and of the Council of the 5th April 2017 on *in vitro* diagnostic medical devices (preliminary point 10): “all tests that provide information on the predisposition to a medical condition or a disease, such as genetic tests, and tests that provide information to predict treatment response or reactions, such as companion diagnostics, are *in vitro* diagnostic MDs”.³

Additionally, MDs must have a *conformité européenne* (CE) mark, which is a conformity sign proving the device is compliant with the relevant directives. Devices with this mark may be marketed in any EU country.^{1,4} The conformity assessment procedures of MDs may be carried out under the responsibility of the manufacturers for Class I devices (general rule). Class IIa devices require the intervention of a notified body (NB), i.e. bodies responsible for the conformity assessment of MDs after production. NBs are designated by the EU member states and each member state shall notify the Commission, as well as the remaining member states about the designated bodies. NBs may ask the manufacturer for information or data for establishing/maintaining the attestation of conformity of MDs. Classes IIb and III necessarily require the inspection by a NB concerning the design and manufacture of MDs. Class III products explicitly require prior authorization regarding conformity before being placed on the market.¹

In the EU, the market of MDs comprises around 27 000 companies: 95% small and medium-sized enterprises, with great innovation efforts: on average, a new patent is issued

every 40 minutes and the product lifecycle is approximately of 18 months. These companies employ over 675 000 workers, participating in a growing market (over €110 billion). The key trend of MD industries on cost efficiency is based on the compulsory creation of value for payers and patients, which is intended to ensure that users of MDs benefit in terms of the product's efficacy, safety, efficiency, and cost. For instance, Australian importers are specifically oriented to acquire cost-effective MDs, which can improve patient health outcomes and reduce healthcare costs due to the increasing number of an aging population.⁵

The regulations on MDs cover diverse aspects of product development and vigilance systems, from design to manufacture, clinical testing, authorization and post-market surveillance.⁶ Although post-marketing surveillance is essential in the detection of non-conformities, quality issues, adverse events, or the presence of falsified devices in the market,^{7,8} a specific post-market surveillance system for medical devices was only defined through a recent/new European Commission regulation (EC 2017/745) on medical devices in the EU (Chapter VII).⁹ The 520/2012 EC Regulation established a specific pharmacovigilance system for medicinal products,¹⁰ although a previous Council Directive (93/42/EEC) stated that the protection of health and the associated controls should be more effective by means of medical device vigilance systems, integrated at Community level.^{1,9} In this sense, the European Database on Medical Devices (EUDAMED) is the information system for exchanging legal information related to the application of EU Directives on MDs.^{7,11,12}

According to the publicly available information of the EU, the overall number of registered adverse MD events has been stable for the last five years, despite the constant market growth.¹²

In Portugal, it the following notifications of incidents and safety corrective actions related to MDs are reported in the official medicines statistics from INFARMED, I.P. (n = MDs registered/notified until the end of the year): 1542 (n = 199 823) in 2014, 1479 (n = 207 443) in 2015, 1790 (n = 226 948) in 2016, 1645 (n = 244 138) in 2017 and 1741 (n = 277 834) in 2018.¹³

Considering the NCAR (National Competent Authorities Reports) from 17 EU countries, a total of 981 relevant events with MDs were notified in 2017.^{7,12} NCARs are “intended for dissemination between National Competent Authorities and the Commission”; their qualitative information is not public. NCAR should be created in accordance with a regulated form/template: “This form should be completed by NCAR participants only when exchanging safety information about relevant measures and/or recommendations relating with the prevention of adverse incidents concerning medical devices. This form is designed for exchanging information between NCAR participants; it should not be passed directly

on to patients, users, third persons or the public.”. Among the examples of incidents and field safety corrective actions which the manufacturer should report are “patient dies after the use of a defibrillator and there is an indication of a problem with the defibrillator”, “loss of sensing after a pacemaker has reached end of life; elective replacement indicator did not show up in due time, although it should have according to device specification” or “an infusion pump stops, due to a malfunction of the pump, but fails to give an appropriate alarm; there is no patient injury”, i.e. severe (or potentially severe) incidents with MDs.¹⁴ In 2017, Germany (population = 82 521 653 inhabitants), United Kingdom (population = 65 884 142 inhabitants), and France (population = 66 809 816 inhabitants) had the highest prevalence of such serious incidents (981 (100%) NCARS exchanged between 17 Countries): 363 NCARs (37.0%), 190 NCARs (19.3%), and 115 NCARs (11.7%), respectively, while only 3 NCARs (0.3%) such incidents were specifically reported in Portugal (population = 10 309 573 inhabitants). As for countries with a similar population size to Portugal, 2017 data (981 (100%) NCARs exchanged between 17 countries), the number of NCARs and inhabitants: Czech Republic 4 NCARs (0.4%) (population = 10 578 820 inhabitants), Austria four NCARs (0.4%) (population = 8 772 865 inhabitants), Belgium 40 NCARs (4.1%) (population = 11 351 727 inhabitants) and Sweden 44 (4.1%) NCARs (4.5%) (population = 9 995 153 inhabitants).^{7,12,15}

Besides registering incidents with MDs, national medicines agencies (one in each EU country) are responsible for other functions, namely designation of MDs, inspection of manufacturers or MDs, including the collection of MDs samples, proceedings of infringement (e.g. application of fines) or implementing and monitoring the implementation of national and international regulations on MDs, including the publication of MD safety alerts.¹ These are directed to healthcare professionals and patients.¹⁶

Given that MDs may be associated with severe or potential severe incidents/events and patients may under-use safety information on MDs,^{7, 12-14} the aims of this study were: (i) to identify and categorize all alerts on MDs issued by the Portuguese Medicines Agency, INFARMED, I.P. during 2017 and published in its official website, (ii) to compare the occurrence of Portuguese safety alerts with the rates in other EU countries and, (iii) to discuss measures to mitigate the risks associated with safety concerns on MDs, i.e., to discuss possible new regulatory safety recommendations, which may be globally accepted, knowing medicines agencies and health authorities have a collaborative framework towards public health safety.

MATERIAL AND METHODS

Descriptive study: safety alerts on MDs were collected through the web address of the Portuguese medicines agency (INFARMED, I.P.): <http://www.INFARMED.pt/web/INFARMED/alertas/dispositivos-medicos> during January 2018. These alerts also cover incidents with MDs marketed in the remaining EU countries. Thus, it is possible to obtain

an indirect indicator of all significant incidents with MDs in the EU.

Inclusion and exclusion criteria

All Portuguese national safety alerts on MDs published by INFARMED, I.P. on the official website in 2017 (inclusion criteria) were analyzed because it was the most recently available information when the present study was carried out. Exclusion criteria: publications describing other types of safety issues.

Portuguese safety alerts on MDs

Study data were extracted and processed as follows: (i) firstly, safety alerts were identified i.e. all safety alerts on MDs published in the official site of INFARMED, I.P. between January 1st 2017 and December 31st 2017, (ii) secondly, they were registered i.e. all online available information was collected in a word document and the original information was archived in digital format; and (iii) thirdly, these safety alerts were analyzed as follows: type of required action taken by the national competent authority (NCA) (devices that are voluntarily withdrawn from the market *versus* ‘other situations’) or identification of MDs marketed in Portugal *versus* MDs not marketed in Portugal. In the group of devices voluntarily withdrawn from the market, counterfeit or falsified devices were also quantified. The ‘other situations’ were based on qualitative classifications attributed by the researchers after reading the full content of each identified safety alert (please see ‘Portuguese safety alerts on MDs’ in the section of results). The present analysis was double-checked by two researchers.

Study variables were conveniently selected based on the publicly available information in the safety alert (published alert). Other variables were not available in these published safety alerts (e.g. the severity of a possible incident, class of device, possible year of commercialization in Portugal, the existence of Field Safety Actions).

Actions taken by the regulatory authority

The actions taken by INFARMED, I.P. are presented in Table 1.

Estimated proportions of NCARs per million of inhabitants

A sub-analysis about NCARs was carried out because it seems these reports are related with severe or potentially severe safety events.^{7,12-14} Besides Portugal, the selected countries for this comparison were Germany, United Kingdom and France because they are considered leading European economies with a much larger population and MDs market than Portugal, thus potentially appropriate to detect emerging safety issues. Moreover, the Czech Republic, Austria, Belgium and Sweden were evaluated, since they present a similar population size to Portugal.^{15,17}

According to the official reports, the number of NCARs sent by each country were Portugal (n = 3), Czechia (n = 4), Austria (n = 7), Belgium (n = 40), Sweden (n = 44),

Table 1 – Actions taken by the Portuguese national medicines agency after a safety alert on MDs (n = 32; 100% safety alerts)*

Type of action	Description
Recommendations $n_1 = 26$ (81.2%)	<ul style="list-style-type: none"> - contacting the retail seller to receive a new safety alert 6.3% (2 in 32) - contacting the distributors to receive a software update 9.3% (3 in 32) - recommendations to not purchase or use a certain MD, concerning MDs without records of commercialization in Portugal 56.3% (18 in 32) - using the MD according to the instructions 9.3% (3 in 32)
Mandatory Decisions $n_2 = 6$ (1.8%)	- immediately suspend commercialization and return all devices to the manufacturer and not acquire or use the MD 18.8% (6 in 32)
Total ($n_1 + n_2$)	32 (100%)

* The same MD can issue different safety alerts simultaneously

Germany (n = 363), United Kingdom (n = 190), and France (n = 115).¹²

The number of NCARs per million inhabitants in each of the evaluated countries was calculated considering: (i) the data of European 2011 census and the demographic data of Eurostat (2017 data) and (ii) the data of 2017 NCAR; please see the public reports here: https://ec.europa.eu/health/md_sector/market-surveillance-and-vigilance_en.^{12,15,17}

RESULTS

Portuguese safety alerts on MDs

A total of 32 (100%) safety alerts on MDs were identified in the official website of INFARMED, I.P.. Overall, 18 out of 32 (56%) devices without records of commercialization at a national level; eight out of 32 (25%) other situations and six out of 32 (19%) devices voluntarily withdrawn from the market (Table 1).

Actions taken by the regulatory authority

The main actions taken by INFARMED, I.P. are presented in Table 1.

Regarding, the devices without records of commercialization at a national level (18 in 32), INFARMED, I.P. has recommended not to purchase or use the MD. These alerts were disseminated by NCAs from the United Kingdom, Germany, Denmark, and Poland. Particularly, one alert from the 18 alerts without records of commercialization at national level was about in vitro diagnostic medical devices: a CE marking was not affixed in reagents for in vitro diagnostics (these reagents were withdrawn from the market by the German authorities). Due the free movement of goods in the European Union, INFARMED, I.P. has specifically recommended that these reagents should not be purchased or used since, there is no evidence of their safety, quality or performance.

The 'other situations' (eight alerts) concerned limitations on the functioning of the MDs (e.g., software or instruction updates to overcome function issues, such as the limited capacity of a battery; suspension of commercialization and return of all devices to the manufacturer; or new instructions due to a quality issue). The cases of counterfeit or falsified devices are included in the group of alerts from devices voluntarily withdrawn from the market (six alerts).

Estimated proportions of NCARs per million of inhabitants

Overall, at least three out of 32 MDs safety alerts were related to serious incidents, which is in line with the three NCARs notified in Portugal during 2017.¹² A rate of 0.28 NCARs (i.e. reports of relevant incidents, such as severe or potentially severe incidents) per million inhabitants in Portugal was calculated using 2011 census data and/or of 0.29 NCARs per million inhabitants using 2017 Eurostat data.^{12,15,17} The EU countries with the highest proportion of NCARs were: Germany with 4.53 NCARs per million inhabitants, UK with 3.0 NCARs per million inhabitants, and France with 1.77 NCARs per million inhabitants. Regarding the countries with a similar number of inhabitants (population size) to Portugal: Czech Republic with 0.38 NCARs per million inhabitants; Austria with 0.46 NCARs per million inhabitants; Belgium with 3.52 NCARs per million inhabitants and Sweden with 4.40 NCARs per million inhabitants.^{7,12,15}

The German, French, UK and Portuguese markets accounted for 26; 14.5; 9.8 and 1.2 billion euros in sales of MDs, respectively (2015 data).^{18,19} Regarding exports and imports respectively of MDs (2017 data), the studied countries accounted for: German (25 811 and 16 676 million of euros), France (6984 and 9785 million of euros), United Kingdom (5513 and 7334 million of euros), Czechia (1053 and 974 million of euros), Austria (1909 and 1930 million of euros), Belgium (12 071 and 9689 million of euros) and Sweden (1441 and 1595 million of euros).²⁰

DISCUSSION

Overall, the number of public alerts on MDs in the official website of INFARMED, I.P. (32 safety alerts in 2017) is clearly below the total number of notifications of incidents and safety corrective actions concerning MDs in Portugal (n = 1645 out of 244 138 registered MDs in 2017).¹³ In this sense, it is likely that INFARMED, I.P. has specifically published these alerts based on safety and potential risk criteria. For instance, the medicines agencies of the USA and Australia [Food and Drug Administration (FDA) and the Therapeutics Goods Administration (TGA), respectively] have also only published 11 and around 20 safety communications about MDs, respectively (2017 publications),^{21,22} which seems to be aligned with the number of safety alerts on MDs published by INFARMED, I.P.. It seems MDs industry is safely operating, considering the limited number of

safety alerts published on the websites of medicines agencies, such as INFARMED, I.P., FDA and TGA.^{21,22} However, more studies on the present topic are recommended. On the other hand, 981 NCARS were exchanged between 17 EU Countries during 2017,¹² although these NCARs may be about the same type of MDs.

Portuguese safety alerts on MDs and actions taken by the regulatory authority

Concerning the 32 safety alerts identified in the official website of INFARMED, I.P., more than half of these alerts were related with devices without identified records of commercialization at a national level. This can be considered very encouraging regarding the dissemination of safety information, since people and products can circulate within the EU and citizens living in Portugal may be using an MD not marketed in this territory. Alternatively, it may be an indicator of lower usage of MDs within the Portuguese population due to a more limited budget (i.e. economic restrictions), enforcement of narrow criteria to select/buy MDs at hospital level or different population health needs. Interestingly, only one alert about an *in vitro* MDs not marketed in Portugal was detected. This may reflect the lower proportion of *in vitro* MDs in relation to the global number of marketed MDs. For instance, the total healthcare expenditure in Europe is as follows: 76.9% inpatient & outpatient care, other; 15.9% pharmaceuticals & other medical non-durables and 7.2% medical technology (6.5% medical devices, including imaging and 0.7% *in vitro* diagnostics) (2017 data).²⁰

The types of actions taken by the national medicines agency (recommendations or mandatory decisions) were dependent on the severity of the alert. This was the case for the six mandatory decisions related with quality issues, e.g., counterfeit devices receiving market suspension and recall of default MDs, which were involved in the three incidents. Relevant information is lacking on the alerts of studied MDs, such as the severity of a possible incident, class of a device, possible year of commercialization, the existence of field safety actions, etc. These could be related with confidentiality issues and/or the information format. National medicines agencies are legally required to present this information in a structured way (NCAR), and some regulatory information should remain confidential (see Annex VII of MEDDEV 2.12/1 rev.8).¹⁴

Aside from the alerts on the EU websites, national medicines agencies and the compulsory MDs incident reporting system (Eudamed),¹² computer-based systems integrated into MDs or in apps for patients may contribute to increase the safe use of MDs. For instance, electronic means (e.g., automated emails), or software platforms, which are based on individual data and suitable algorithms and are programmed to simulate the use of MDs. Other applications are currently under development to assist the selection of the safest device for a certain patient.^{23,24}

Actions to increase the awareness of healthcare professionals and patients are also needed. Moreover, differences in the proportions of notified safety alerts between countries

could be justifiable by a potential underreporting of cases, although there is no data to confirm this assumption. Users of MDs should be motivated to provide active feedback on how to improve MDs and how to anticipate possible incidents. Even though end-users are theoretically unable to acquire MDs (at least from the high-risk categories), since these MDs are acquired/purchased by hospitals, patients should remain informed on the content of MDs alerts, especially if consumers carry one MDs inside the body (or directly contacting with the body). Only MDs coded by INFARMED, I.P. and included in the respective database may be purchased by the National Health Service (SNS) in Portugal.²⁵ In this sense, a unique ID code for each MD in the EU market would be an important step to ensure traceability and to establish causality in both positive and negative patient outcomes.²⁶

Estimated proportions of NCARs per million of inhabitants

The estimated proportion of NCARs per million inhabitants in Portugal is below the values registered by the other evaluated EU counterparts, including the analyzed countries with similar population sizes to Portugal (i.e. Czech Republic, Austria, Belgium and Sweden).¹² This situation may be explained by the fact that Portugal and the Czech Republic are among the countries with the lowest number of sales of MDs, thus being more likely to present a small number of NCARs per million inhabitants.^{15,18-20} Additionally, this seems to be a low proportion of reports looking at the German market, which is approximately 23 times more valuable than the Portuguese one; however, Germany registered a rate of MD safety alerts only 16 times higher than Portugal.¹⁸⁻²⁰ Finally, at least some MDs safety problems may not have been notified by users/patients or healthcare professionals (i.e., underreporting of safety problems of MDs) and the number of inspections to identify falsified or unsafe MDs may be limited in our country. In this sense, vigilance and inspections system on the safety of MDs should be strengthened by the national medicines agency, since monitoring safety of MD is paramount.

New EU regulation on MDs

Recent EU legislation on medical devices has come into force recently: the Regulation 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5th April 2017 (not yet transposed).⁹ The data and/or analysis in the present study have not emerged from the application of this new regulation, considering this regulation will only be transposed or applied by each of the European countries in the next few years (transition period). Importantly, it seems that the old concepts and definitions are considered in this new regulation; however, Regulation 2017/745 is broader, and among others, it includes more designations regarding medical devices and/or medical purposes. For instance, implants and reagents have been specifically considered MDs, as well as, additional medical purposes have been specifically considered such as monitoring an injury or disability;

investigation, replacement or modification of the anatomy of a pathological process or state; or “providing information by means of *in vitro* examination of specimens derived from the human body, including organ, blood and tissue donations, and which does not achieve its main intended action by pharmacological, immunological or metabolic means, in or on the human body, but which may be assisted in its function by such means”.⁸ Thus, as expected, the risk classification was also updated, although MDs are still classified in the same number of classes: I e.g., non-invasive devices not included in the other classes such as non-invasive devices intended to be used as a mechanical barrier, for compression or for absorption of exudates; IIa e.g., non-invasive devices intended for channelling or storing blood, body fluids, cells or tissues, liquids or gases for the purpose of eventual infusion, administration or introduction into the body or invasive devices intended for short-term use – and not included in another class; IIb e.g., non-invasive devices intended for modifying the biological or chemical composition of human tissues or cells, blood, other body liquids or other liquids intended for implantation or administration into the body or invasive devices intended for long-term use – and not included in other class; and III e.g., surgically invasive devices intended specifically to control, diagnose, monitor or correct a defect of the heart or the central circulatory system through direct contact with those parts of the body, or total or partial joint replacements. It seems like class I MDs remain, respectively, classified as low-risk devices, IIa and IIb medium-risk devices and class III high-risk devices in accordance with article 51 and Annex VIII of Regulation 2017/745. Another relevant point in this document is the prevision of a specific post-market surveillance system on MDs (Chapter VII), which states that, “for each device, manufacturers shall plan, establish, document, implement, maintain and update a post-market surveillance system in a manner that is proportionate to the risk class and appropriate for the type of device” (article 83).⁹

Among the possible consequences of the application of Regulation 2017/745 are a higher number of registered MDs and safety alerts on MDs in the EU, since the scope of application of the new Regulation is broader. On the other hand, it is likely that the use of MDs in the EU will tend to become safer because more types of MDs and its respective applications are covered by this new regulation and manufacturers are required to define a post-market surveillance system in accordance with Chapter VII.⁹

Additional regulatory recommendations on MDs

The development of databases comprising patient data from MDs use is recommended because it may ensure the generation of automatic alerts, e.g., email and/or phone warnings. Other types of web-based applications may be developed to ensure safe use of MDs in patients. Among others, new applications may be disseminated in the websites of regulatory agencies, which are commonly used to disseminate vigilance information. Social networks may be used to disseminate information on safety or efficacy alerts

of MDs, although more studies on the use of social networks as a way of disseminating safety information on MDs are required. National medicines agencies may recommend that national medicines agencies support/strengthen the publication of more dedicated information about the safety alerts of MDs intended for patients and consumers, since the analyzed safety alerts and EU statistics only provide limited information. For instance, it was not possible to find specific information about the severity of incidents, possible causes, class of device, etc. This information is particularly relevant for healthcare professionals, and the general public in order to increase patient safety.²⁷

As far as the regulatory recommendations on MDs here proposed are concerned, the scope of intervention of the national medicines agencies may need to be extended and amplified, for instance with the enforcement of regulation 2017/745.⁹ Moreover, private or semi-public organizations may be created in order to supervise the intervention of medicines agencies, NB and/or manufacturers, namely with compulsory enrollment of patients and providers.

Study limitations

The MDs from the safety alerts were not checked against the Portuguese Code of the Medical Device (CMD) and its respective Portuguese Nomenclature for Medical Devices (NPDM),²⁸ because either CMDs or NPDMs were not made available in the safety alerts published by INFARMED, I.P.. However, brands and/or producer names of MDs were presented in the published safety alerts, and almost all of these brands and/or producers were no more available in the CMD Portuguese database (<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/pesquisa-dispositivos>)²⁸ (e.g. PRIMEDIC DefiMonitor XD®, Afvasningsset EPI-SPINAL Pack®, Fenix Facet Resurfacing System® or Thomas Monitor Systems).

Similarly, the existence of a possible combination of devices and the Classes of the MDs of the safety alerts were not specifically investigated, which was due to the limited information on the published alerts. The websites of other competent medicines agencies (European or non-European) were not checked regarding the safety alerts on MDs, although comparative analyses on relevant incidents based on NCARS reports were not carried out.¹² Finally, specific comparisons (e.g., between different MD classes or different severities of events) or safety follow-ups were not specifically carried out.

CONCLUSION

The Portuguese Medicines Agency contributes to the citizens' access to quality medical devices, by issuing safety alerts, recommendations and mandatory market withdrawals for unsuitable or unsafe MDs. Despite the limited number of safety alerts in Portugal, cases of counterfeit or falsified MDs have been identified. These situations were followed by corrective actions to ensure public health. The low number of safety alerts in Portugal, compared to other EU countries may be explained by the following potential reasons: (i) some MDs safety problems may have not been

notified by users/patients or healthcare professionals (i.e., underreporting of safety problems with MDs), (ii) limited number of MDs marketed in Portugal probably due to economic restrictions, (iii) the number of inspections to identify falsified or unsafe MDs may be limited or (iv) MDs in the national market may be less prone to safety problems, since not all MDs marketed in the EU are available in Portugal.

Among others, reinforcing vigilance and inspection systems regarding the safety of MDs is recommended and new regulatory safety recommendations may comprise the compulsory delivery of electronic alerts, such as emails to ensure the reception of safety information by all patients. Moreover, the development of apps or other applications to assist patient use, including optimization of MDs in real-time or the existence of a unique ID code in the EU to ensure the traceability of MDs. Further studies are required to confirm these preliminary results.

DISCLOSURE

A chapter on a similar topic was published in: Pires C, Duarte D. A regulatory and safety perspective on medical devices. In: Mehdi Khosrow-Pour DB, editor. Encyclopedia

of Information Science and Technology - Chapter 125. 5th ed. IGI Global; 2021:1815-26. doi: 10.4018/978-1-7998-3479-3.ch125.

PROTECTION OF HUMANS AND ANIMALS

The authors declare that the procedures were followed according to the regulations established by the Clinical Research and Ethics Committee and to the 2013 Helsinki Declaration of the World Medical Association.

DATA CONFIDENTIALITY

The authors declare having followed the protocols in use at their working center regarding patients' data publication.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors report no conflicts of interest.

FUNDING SOURCES

Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) project UID/DTP/04567/2016.

REFERENCES

- Council of The European Communities. Council Directive 93/42/EEC concerning MDs. Off J Eur Communities. 1993;169:1-43. [accessed 2012 Feb 10]. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31993L0042&from=PT>.
- INFARMED. Medical devices in Pharmacy; 2016. [accessed 2018 Feb 13]. Available from: http://www.INFARMED.pt/web/INFARMED/entidades/dispositivos-medicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos_medicos_farmacia.
- European Parliament, Council of the European Union. Regulation 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical device. Off J Eur Union. 2017;117:176-332. [accessed 2020 Mar 28]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0746&from=pt>).
- Council of The European Communities. Council Directive 90/385/EEC active implantable MDs. Off J Eur Communities. 1990;189:17-36. [accessed 2018 Feb 13]. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31990L0385&from=EN>.
- International Trade Administration. 2016 Top Markets Report Medical Devices. [accessed 2019 Feb 4]. Available from: https://www.trade.gov/topmarkets/pdf/Medical_Devices_Top_Markets_Report.pdf.
- Geremia F. Quality aspects for MDs, quality system and certification process. Microchem J. 2018;136:300-6.
- European Commission. EUDAMED: European Database on MDs; 2001. [accessed 2018 Apr 8]. Available from: <http://ec.europa.eu/idabc/en/document/2256/5637.html>.
- Kramer DB, Tan YT, Sato C, Kesselheim AS. Postmarket surveillance of MDs: a comparison of strategies in the US, EU, Japan, and China. PLoS Med. 2013;10:e1001519.
- European Parliament, Council of the European Union. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices. [accessed 2019 Feb 02]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745>.
- European Commission. Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council. [accessed 2019 Feb 7]. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:EN:PDF>.
- European Commission. Medicinal Products for Human Use: The EU Pharmacovigilance System. [accessed 2018 Apr 8]. Available from: http://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/index_en.htm.
- European Commission. Market surveillance (NCARs sent by country - EU statistics): vigilance statistic on medical devices 2007 to 2017. 2017. [accessed 2020 Mar 28]. Available from: http://C:/Users/cmbpi/Downloads/stats_2017_en.pdf.
- INFARMED. Statistics of Medicines and Health Products. 2018. [accessed 2020 Mar 28]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1229727/Estat%C3%ADstica+do+medicamento+2018+%28pdf%29/343a8ff0-40fe-0be3-be6d-82c79be3f680?version=1.3>.
- European Commission. Guidance document - Market surveillance - Guidelines on a Medical Devices Vigilance System - MEDDEV 2.12/1 rev.8. 2013. [accessed 2019 Feb 10]. Available from: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/32305/attachments/1/translations>.
- Eurostat. EU Population: demographic data. 2020. [accessed 2020 Mar 28]. Available from: <https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/tps00001/default/table?lang=en>.
- Food and Drug Administration. Mandatory reporting requirements: manufacturers, importers and device user facilities. [accessed 2021 Feb 04]. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/postmarket-requirements-devices/mandatory-reporting-requirements-manufacturers-importers-and-device-user-facilities>.
- Eurostat. Census data 2011. 2018. [accessed 2018 May 19]. Available from: <http://ec.europa.eu/eurostat/data/statistics-a-z/abc>.
- EMERGO. UK - Overview of medical device industry and healthcare statistics, 2019. [accessed 2019 Dec 22]. Available from: <https://www.emergobyul.com/resources/market-united-kingdom>.
- Mauritti M. Dispositivos médicos fundamentais para ganhos em saúde. In QUEM é QUEM nos Dispositivos Médicos em Portugal. J Económico. [accessed 2018 May 19]. Available from: http://leitor.jornaleconomico.pt/download?token=e1a42e6930648fcaa9ec009629ddf456&file=QQ_2017_MED.pdf.
- MedTech Europe. The European Medical Technology Industry - in figures 2019. [accessed 2020 Mar 28]. Available from: <https://www.medtecheurope.org/wp-content/uploads/2019/04/The-European-Medical-Technology-Industry-in-figures-2019-2.pdf>.
- U.S. Food and Drug Administration. Medical Devices 2017 Safety Communications. 2017. [accessed 2020 Mar 28]. Available from: <http://wayback.archive-it.org/7993/20171114005153/https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm553873.htm>.
- Therapeutics Goods Administration - Australian Government, Department of Health. Medical Devices Safety Update: 2017. 2020. [accessed 2020 Mar 28]. Available from: <https://www.tga.gov.au/publication/medical-devices-safety-update>.
- Dahria K, Gonga Y, Loewen P. A quantitative and qualitative assessment

- of the utilization of mobile computing devices by clinical pharmacists. *Health Policy Technol.* 2016;5:285–90.
24. Stine I, Rice M, Dunlap S, Pecarina J. A cyber risk scoring system for MDs. *Int J Crit Inf Proct.* 2017;19:32–46.
25. Gabinete da Secretária de Estado da Saúde. Despacho n.º 860/2018. *Diário da República, II Série, n.º 15* (2018/01/22). p.2659.
26. Bayraka T, Çopurb F. Evaluation of the unique device identification system and an approach for MD tracking. *Health Policy Technol.* 2017;6:234–41.
27. Pires C, Rosa P, Vigário M. Short assessment of Health Literacy (SAHL) in Portugal: development and validation of a self-administered tool. *Prim Health Care Res Dev.* 2018;20:1–18.
28. CDM – Codificação de Dispositivos Médicos. Portuguese Code of the Medical Device. [accessed 2020 Mar 28]. Available from: <http://extranet.infarmed.pt/cdm/CdmPublic.aspx>.

Benzodiazepine Use in an Opioid Maintenance Program in Portugal: Risks and Clinical Outcomes

Uso de Benzodiazepinas em Programa de Manutenção Opióide em Portugal: Riscos e Características Clínicas



Catarina OLIVEIRA¹, Rita FILIPE², João MEIRA³, Lara SAMPAIO³, Leonor TEIXEIRA³, Júlio RODRIGUES³, Inês NUNES³, João TAVARES³

Acta Med Port 2021 Mar;34(3):209-216 • <https://doi.org/10.20344/amp.13181>

ABSTRACT

Introduction: The co-association of benzodiazepines and opioids is associated with an increased risk of overdose, death, and poorer psychosocial prognosis. The aim of this study is to characterize the prevalence, pattern of use, and primary clinical outcomes in benzodiazepines users in a public opioid maintenance treatment unit.

Material and Methods: We conducted a cross-sectional study involving 236 patients treated with opioid substitutes (methadone and buprenorphine). We conducted a descriptive, bivariable, and multivariable analysis to determine clinical differences between benzodiazepines users and non-users.

Results: The prevalence of consumption of benzodiazepines was 25.4% (60). The benzodiazepines were obtained with a medical prescription (49.8%) or on the black market (42.6%). The most prescribed benzodiazepine was diazepam (29.1%), and the main reasons were to relieve insomnia (27.7%) or anxiety (26.9%) and to enhance the psychoactive effects of other drugs (19.7%). Regarding the clinical outcomes, we highlight: a very high prevalence of hepatitis C (51.7%); severe ongoing consumption of psychoactive drugs (73.7%); and a high rate of depression and anxiety (> 60%), significantly higher in the benzodiazepines-user group. In the multivariable analysis of benzodiazepine use, we found alcohol consumption (OR 0.482; IC 95% 0.247, 0.238) had a negative association and having hepatitis C (OR 2.544, IC 95% 1.273, 5.084) or anxiety symptoms (OR 5.591; IC 95% 2.345, 13.326) had positive associations.

Discussion: Our results suggest the BZD users had a complex drug addiction problem and underline the importance of adequately addressing BZD use, contemplating psychological and psychiatric approach in this particular population.

Conclusion: Past or current use of benzodiazepines is associated with poor clinical and psychiatric outcomes. A multidisciplinary approach with a focus on infectious diseases and mental health is critical in order to enhance the treatment effectiveness and overall prognosis.

Keywords: Benzodiazepines; Buprenorphine; Methadone; Opiate Substitution Treatment

RESUMO

Introdução: A co-associação entre benzodiazepinas e opióides associa-se a risco aumentado de *overdose*, morte e pior prognóstico psicossocial. Pretendemos determinar a prevalência, o padrão de consumo e as principais co-morbilidades do uso de benzodiazepinas, em utentes sob tratamento de manutenção opióide.

Material e Métodos: Conduzimos um estudo transversal, envolvendo 236 doentes tratados com substitutos opióides (metadona e buprenorfina). Realizou-se uma análise descritiva, bivariável e multivariável das características clínicas entre os usuários de benzodiazepinas e os não-usuários de benzodiazepinas.

Resultados: A prevalência do uso de benzodiazepinas foi de 25,4% (60). A obtenção de benzodiazepinas foi através de prescrição médica (49,8%) ou mercado negro (42,6%). A substância mais prescrita foi o diazepam (29,1%), e as principais razões para a toma foi insónia (27,7%), ansiedade (26,9%), e para potenciar os efeitos psicoativos de outras drogas (19,7%). No que respeita aos resultados clínicos sublinhamos: prevalência elevada de hepatite C (51,7%); elevado consumo continuado de substâncias psicoativas (73,7%); elevada taxa de depressão e ansiedade (> 60%), significativamente mais elevada nos utilizadores de benzodiazepinas. Na análise multivariável para o uso de benzodiazepinas, verificámos que o consumo de álcool (OR 0,482; IC 95% 0,247, 0,238) tem associação negativa; a hepatite C (OR 2,544; IC 95% 1,273, 5,084) e a ansiedade (OR 5,591; IC 95% 2,345, 13,326) tiveram associações positivas.

Discussão: Os resultados obtidos sugerem que os utilizadores de BZD têm um problema complexo de dependência de drogas e sublinham a importância de abordar adequadamente o uso de BZD, contemplando uma abordagem psicológica e psiquiátrica nesta população em particular.

Conclusão: O uso de benzodiazepinas, no passado ou atualmente, associa-se a piores indicadores físicos e psiquiátricos. A abordagem multidisciplinar com foco nas doenças infecciosas e na saúde mental é uma necessidade crítica para a efetividade do tratamento e prognóstico global.

Palavras-chave: Benzodiazepinas; Buprenorfina; Metadona; Tratamento de Substituição de Opiáceos

INTRODUCTION

Benzodiazepines (BZD) were introduced into clinical medicine in the early 1960s, and since then they have been used to treat many conditions, including insomnia, anxiety

disorders, alcohol dependence, and epilepsy.¹ Buprenorphine (BUP) and methadone (MET) are effective options used in opioid maintenance treatment (OMT) for opioid

1. Psychiatry Department. Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca. Amadora. Portugal.

2. Public Health Unit. Health Group Unit of Western Lisbon and Oeiras. Oeiras. Portugal.

3. Drug Addiction Treatment Centre. Agualva-Cacém. Cacém. Portugal.

✉ Autor correspondente: Catarina Oliveira. catarinafo@gmail.com

Recebido: 24 de dezembro de 2019 - Aceite: 27 de fevereiro de 2020 - Online issue published: 01 de março de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021



abstinence and treating opioid dependence.^{2,3} The practice of prescribing BZD to OMT patients is causing concern, since the combination of opioids with BZD is significantly associated with overdose death,³ higher risk behaviours, and drug-related harm, such as using high doses of drugs, needle sharing, and intoxication-related accidents.³⁻⁶ The prevalence of BZD use in OMT patients is not well established, and it is described between 13% and 47%.^{4,7,8} The higher risk behaviours associated with opioid and BZD co-consumption seem to translate into many physical and psychological health problems, including a higher risk of human immunodeficiency virus (HIV) infection, psychopathology, and poorer treatment and social outcomes.⁹⁻¹² According to the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), this topic should be addressed seriously due to the potential risks to both the individual and public health.¹³

Historically, in the 1980s – 1990s, Portugal faced an opioid crisis, with high rates of drug-related deaths and HIV infection rates. To combat this public health emergency, Portugal decriminalized the possession of all drugs for personal use in 2001, and shifted towards a more healthcare-centred approach to drug use, as well as broader health and social policy changes.¹⁴ Notably, Portugal coupled its decriminalization with a public health reorientation that directed additional resources towards treatment and harm reduction.¹⁵ Surprisingly, due to the dramatic success with a massive reduction of HIV infections and drug-related deaths, Portugal has become an international model for drug policy reform.^{14,15}

However, new challenges have emerged, as the International Narcotics Control Board and other studies identify Portugal as one of the European countries with the highest rates of BZD consumption in Europe.¹⁶⁻²⁰ Nonetheless, we did not find any data characterizing BZD use in OMT.

The aim of this study is to characterize the prevalence and consumption pattern of BZD in a public OMT unit and the primary clinical outcomes regarding physical and psychiatric comorbidities in BZD users.

MATERIAL AND METHODS

Study design

We conducted a cross-sectional study. Our sample included patients who attended a public OMT program in a drug addiction treatment unit. In 2018, 496 patients attended this public OMT program. The unit offers medical and psychosocial treatment to patients provided by a multidisciplinary team that includes psychiatrists, general practitioners, psychologists, social workers, and nurses. A psychiatrist or a nurse administers the opioid medication (BUP or MET), and the psychology team monitors adherence.

Entering the study was entirely voluntary, and all the participants provided written informed consent. The inclusion criteria were: individuals 18 years old and over; being enrolled in OMT for at least one month; individuals providing free, informed consent. The exclusion criteria were: participation in the pilot study; being less than 18 years old; being

enrolled in the OMT program for less than one month; and 4) individuals declining to participate in this study. A total of 236 participants met the inclusion criteria (47.6%).

Data collection was performed between April and September 2018. The attending psychologist or nurse filled out a questionnaire about BZD during the patients' visit to the unit. The applied questionnaire was structured, replicated, and adapted from the literature, and it was pre-tested randomly in 10 patients attending the public opioid treatment program in the drug addiction treatment unit in order to assess face validity. Minor adjustments were made.

This study was approved by the Ethics Committee of the Regional Health Administration of Lisbon and Tagus Valley (authorization number 11086 / CES / 2017).

Background variables

The questionnaire was divided in four sections and assessed the following variables:

1) Sociodemographic characterization (gender, age, education level, professional status, civil status, living conditions, and forensic background);

2) BZD prevalence and pattern use (route of drug administration, frequency, type, and daily dose of BZD concerning past and current use; the acquiring methods and the main reasons for taking BZD; the evolution of BZD consumption during the OMT program; the subjective perspective about BZD dependence and motivation for stopping BZD use, divided into two levels: a high level of motivation: 'want to stop', 'want to try and will probably succeed', and a low level of motivation: 'don't want to stop', 'could try to stop but will probably fail');

3) Physical factors (prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C; overdose episodes; psychoactive drug consumption in the last 30 days);

4) Psychiatric factors (application of a Likert scale (0 – 5: always/very often/sometimes/rarely/never). In order to assess the intensity of depression, suicidal thoughts, anxiety, irritability, and anger symptoms, we considered a low rate of psychiatric symptoms when answering 'rarely/never' and a high rate of psychiatric symptoms when answering 'always/very often/sometimes'.

Statistical analysis

The data obtained from the questionnaire were recorded in a data matrix developed for this purpose in the IBM SPSS Statistics® version 24.0 and analyzed using the features of this program.

The statistical analysis consists of two parts: descriptive analysis and comparative bivariable analysis. In the descriptive analysis, we calculated the binary variables, mean, standard deviation, and minimum and maximum. For the categorical variables, the absolute and relative frequencies were calculated. When the numerical variables did not follow a normal distribution, we used the median.

In the bivariable analysis, for the categorical variables, we used the chi-square test, and when not applicable, we used Fisher's exact test; for the binary variables, we used

the *t*-student test for independent samples or, if not applicable, the Mann–Whitney test. We calculated the *p* - value for the statistical test associated with each independent variable of the study.

We developed cross-tables containing absolute and relative frequencies for categorical variables and the mean and the mean deviation for numerical variables. All the numerical variables followed a normal distribution.

For the binary variables, the magnitude of the association was calculated through the difference of means and the respective 95% confidence interval (CI), while for the categorical variables we calculated the respective 95% CI. All analyses were performed with a significance level of 0.05.

In the multiple regression analysis, we included the variables that, in the bivariate analysis, had statistically significant results (*p* value < 0.05) and the variables with *p* values under 0.20. The magnitude of the associations was obtained by calculating the exponential value of the regression coefficients, resulting in the adjusted odds ratios (OR). In order to reach the final value of each adjusted OR for each variable, throughout the multivariate analysis process, the variable with the highest *p* value was removed each time, obtaining an optimized model with a final table with the variables whose association with the use of BZD was statistically significant (*p* value < 0.05). For the analysis of the fit quality of the logistic regression model, we used the area under the receiver operator characteristic (ROC) curve.

RESULTS

Sociodemographic characterization: a descriptive analysis

Of the 236 participants, 91.1% (215) were male, with a median age of 47 years (range: 27 – 64 years). Regarding the education level, 67.8% (160) had nine years or less of

education. Concerning the professional status, 33.9% (80) were unemployed, 52.5% (124) held a full-time job, 6.4% (15) had a part-time job, and 7.2% (17) were retired.

Regarding the civil and paternity status, 67.4% (159) were not married, and 57.6% (136) had at least one child. The majority (69.9%, 165) of the participants lived with someone (family or friends) and owned a house (50.8%, 120). Regarding the legal background, 66.5% (157) had legal problems in the past, and from that group, 28.4% (67) were convicted and received prison sentences.

The psychiatric diagnoses were coded by the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) from the World Health Organization Version for 2016. All the participants had an opioid dependence syndrome (F11.2), and 38.1% (90) had a comorbid psychiatric diagnosis. The most frequent diagnoses were specific personality disorder (F60) (27.8%, 25), other anxiety disorders (F41) (25.6%, 23), and depressive episodes (F32) (22.2%, 20), followed by bipolar affective disorder (F31) (18.9%, 17) and schizophrenia (F20) (5.6%, 5).

Table 1 shows that BZD users and non-users do not differ in relevance regarding sociodemographic characterization.

BZD pattern of use

a) Current BZD users

The prevalence of current BZD consumption was 25.4% (60). Of these, 69.4% (43) used BZD for at least 24 months, and 85.0% (51) took only one BZD type. The types of BZD prescribed were diazepam (29.1%, 23), alprazolam (15.2%, 12), oxazepam (12.6%, 10), ethyl loflazepate (11.4%, 9), clonazepam (10.1%, 8), midazolam (6.3%, 5), lorazepam (5.1%, 4), bromazepam (5.1%, 4), dipotassium clorazepate (2.5%, 2), clobazepam (1.3%, 1), and flurazepam (1.3%, 1).

Table 1 – Bivariate statistical analysis for sociodemographic characterization

Variable in analysis	Categories of the variable	BZD users	Non-BZD users	Odds ratio (IC 95%)	<i>p</i> -value
Age	Mean ± SD Min - max	46.7 ± 6.8 31 - 61	46.8 ± 7.1 27 - 64	0.083 (-1.977, 2.144)	0.937
Gender	Male Female	54 (90.0%) 6 (10.0%)	161 (91.5%) 15 (8.5%)	1.193 (0.441, 3.228)	0.729
Civil status	Not married Married	46 (76.7%) 14 (23.3%)	113 (64.2%) 63 (35.8%)	0.546 (0.279, 1.070)	0.075
Educational level	≤ 9 years > 9 years	39 (65.0%) 21 (35.0%)	121 (69.9%) 52 (30.1%)	1.253 (0.673, 2.234)	0.477
Parental status	No Yes	21 (35.0%) 39 (65.0%)	79 (44.9%) 97 (55.1%)	1.513 (0.823, 2.778)	0.181
Professional status	Not employed Employed/retired	25 (41.7%) 35 (58.3%)	55 (31.3%) 121 (68.8%)	0.639 (0.348, 1.164)	0.141
Legal issues	No Yes	20 (33.3%) 40 (66.7%)	59 (33.5%) 117 (66.5%)	1.009 (0.542, 1.877)	0.979
Convicted to prison sentence	No Yes	42 (70.0%) 18 (30.0%)	127 (72.2%) 49 (27.8%)	1.111 (0.584, 2.113)	0.749

BZD: benzodiazepine

We calculated the mean daily doses of BZD using a conversion table of BZD equivalent doses to diazepam,²⁰ finding a result of 33.82 mg (S.D. = 51.9) of diazepam per day. In the bivariable analysis, we found a higher average daily dose of MET in the BZD-user group compared with the non-BZD users (79.66 mg vs 62.81 mg; p -value = 0.047). Although in the BUP patients the BUP doses were slightly higher in the BZD-user group (6.61 mg vs 6.13 mg), this difference was not statistically significant (p -value = 0.625) (Table 2).

b) History of BZD use

Addressing the previous BZD consumption, 71.2% (168) of the sample admitted having a regular consumption (> 3 times/week) in the past. Of these, the majority, 94.6% (177), used BZD in the oral formulation, 3.2% (6) took BZD by intravenous form, and the remaining 2.2% (4) administered BZD by inhalation.

The selected ways to obtain BZD (209 in total, because more than one option could be selected) were mostly through a medical prescription (49.8%, 104) and from the black market (42.6%, 89), followed by friends/family (7.6%, 16).

The reasons identified for BZD intake (249 in total, because more than one reason could be selected) were because of its hypnotic effect (27.7%, 79), its anxiolytic effect (26.9%, 67), the intention to enhance other psychoactive drugs' effects (19.7%, 49), the intention to reduce hangover symptoms related with other drug abuse (13.3%, 33), medical indication (15.0%, 6), the desire to feel happier (4.4%, 11), and the intention to enhance the MET/BUP effect (2.0%, 5).

By performing a bivariable analysis we found that BZD users with regular BZD use in the past have 5x higher odds to consume BZD currently than those who did not consume BZD in the past ($p < 0.001$) (Table 2).

c) BZD use evolution during the OMT

We found that 69.4% (43) of participants were in a substitution program for at least 24 months. At OMT admission, the prevalence of BZD consumption was 47.9% (113), and at the time of the survey this prevalence was 25.4% (60), which means that 46.9% (53) stopped, 35.4% (40) decreased, 13.3% (15) maintained, and only 4.4% (5) increased BDZ use.

d) Potential BZD dependence risk acknowledgment and evaluation

From the 236 participants, 85.5% (201) acknowledged the potential BZD dependence risk, but only 53.3% (32) of the current regular BZD users consider themselves as having BZD dependency. From the current users ($n = 60$), 63.3% (38) expressed a high level of motivation to stop the BZD intake, choosing the option 'I want to stop' or 'I want to try and will probably succeed'. The remaining 36.7% (22) marked the option 'I could try to stop but will probably fail' or 'I do not want to stop', expressing a low level of motivation for stopping BZD intake.

Health and risk behavior factors

a) Physical factors

Regarding the information available in the literature, we identified infectious diseases (HIV, hepatitis B, and hepatitis C) and overdose episodes as the main negative physical factors related with BZD intake. In this context, we found the following infectious disease prevalence estimates: hepatitis C: 51.7% (122); HIV: 15.7% (37); and hepatitis B: 8.5% (20). Moreover, 15.8% (35) of individuals had at least two or more of these diseases combined.

In the bivariable analysis, we found that the BZD users had a higher prevalence of hepatitis C when compared with the non-user group (70.0% vs 46.2%, $p = 0.001$). The same was not found regarding HIV (20.0% vs 14.5%, $p = 0.311$)

Table 2 – Bivariate statistical analysis for BZD pattern use and physical outcomes

Variable in analysis	Categories of the variable	BZD users	Non-BZD users	Odds ratio or difference of means (IC 95%)	p -value
Daily dose of BUP (mg)	Mean \pm SD Min - max	6.61 \pm 3.20 2.0 - 16.0	6.13 \pm 3.67 1.5 - 16.0	0.483 (- 1.483, 2.250)	0.625
Daily dose of MET (mg)	< 60 > 60	14 (23.3%) 46 (76.7%)	61 (34.7%) 115 (65.3%)	1.743 (0.888, 3.420)	0.111
History of BZD intake	No Yes	6 (10.0%) 54 (90.0%)	62 (35.2%) 114 (64.8%)	4.895 (1.993, 12.019)	< 0.001
HIV	No Yes	48 (80.0%) 12 (20.0%)	148 (85.5%) 25 (14.5%)	1.480 (0.691, 3.169)	0.311
Hepatitis B	No Yes	52 (86.7%) 8 (13.3%)	164 (93.2%) 12 (6.8%)	2.103 (0.815, 5.423)	0.118
Hepatitis C	No Yes	18 (30.0%) 42 (70.0%)	93 (53.8%) 80 (46.2%)	2.713 (1.448, 5.082)	0.001
History of overdose variable in analysis	No Yes	48 (80.0%) 12 (20.0%)	144 (81.8%) 32 (18.2%)	1.125 (0.537, 2.357)	0.755

SD: standard deviation; BZD: benzodiazepine

or hepatitis B (13.3% vs 6.8%, $p = 0.118$) (Table 2).

From the 236 individuals, 18.6% (44) had at least one overdose episode. We did not find a statistically significant difference between BZD users and non-users concerning having a history of overdose episodes (20.0% vs 18.2%, $p = 0.755$) (Table 2). However, we found that lifelong regular consumption of BZD was associated with an increased risk of overdose (90.9% vs 9.1%, $p = 0.001$; OR 5.000; 95% CI: 1714 – 14 587).

When asked about the type of drug associated with the overdose episodes, heroin was the most identified drug (17.8%; 42), followed by BZD (4.2%; 10), alcohol (3.4%; 8), and cocaine (2.9%; 7). In four cases (4.7%), the overdose occurred in a polydrug context: heroin with BZD and alcohol (3), and heroin with guanfacine (1). From those who had an overdose episode, 85.2% (201) of the individuals acknowledged the increased risk of overdose related with BZD abuse when associated with other drugs.

b) Psychiatric factors

As described previously, the main psychiatric factors associated with BZD intake in OMT populations were a higher consumption of other drugs and a higher level of psychiatric symptoms.

o In order to characterize those domains, we asked about the consumption of other drugs in the last 30 days and applied a Likert scale, considering a high rate of psychiatric symptoms when answering 'always/very often/sometimes'. On the other hand, a low rate of symptoms corresponded to 'rarely/never' answers.

Our results showed a prevalence of other psychoactive

drug consumption (cannabinoids, cocaine, heroin, alcohol) in the last 30 days of 73.7% (174). The main type of substance of abuse was alcohol (58.9%; 139), followed by cannabinoids (31.4%; 74) and cocaine (17.4%; 41). Polydrug abuse was found in more than half of the individuals (52.9%; 92), consuming two or more drugs combined in the last 30 days.

By applying a bivariable analysis, we found that BZD users had a higher consumption of cannabinoids (41.7% vs 27.8%, $p = 0.046$) and lower consumption of alcohol in the last 30 days when compared with non-users (46.7% vs 63.1%, $p = 0.026$) (Table 3).

Regarding psychiatric symptoms, we found a high rate of psychopathology, such as depression (62.3%; 147), anxiety (63.6%; 150), irritability and anger (29.2%; 69), and suicidal thoughts (8.1%; 19). In the bivariable analysis, we found that BZD users had a higher rate of psychopathology, such as depression (81.7% vs 55.7%, $p = < 0.001$), suicidal thoughts (18.3% vs 4.5%, $p = 0.002$), and anxiety (88.3% vs 55.1%, $p = < 0.001$), when comparing with non-users (Table 3).

Optimized logistic regression model

The following variables were included in the logistic regression model: daily dose of MET, history of BZD intake, civil status, parental status, professional status, hepatitis C, hepatitis B, alcohol consumption in the last 30 days, cannabinoid consumption in the last 30 days, depression symptoms in the last 30 days, suicidal thoughts in the last 30 days, and anxiety symptoms in the last 30 days (Table 4).

Table 3 – Bivariate statistical analysis for psychiatric outcomes

Variable in analysis (in the last 30 days)	Categories of the variable	BZD users	Non-BZD users	Odds ratio or difference of means (IC 95%)	p-value
Alcohol consumption	No	32 (53.3%)	65 (36.9%)	0.512 (0.283, 0.927)	0.026
	Yes	28 (46.7%)	111 (63.1%)		
Cocaine consumption	No	50 (83.3%)	145 (82.4%)	0.935 (0.428, 2.045)	0.867
	Yes	10 (16.7%)	31 (17.6%)		
Heroin consumption	No	55 (91.7%)	162 (92.0%)	1.052 (0.362, 3.054)	1.000
	Yes	5 (8.3%)	14 (8.0%)		
Cannabinoid consumption	No	35 (58.3%)	127 (72.2%)	1.851 (1.006, 3.407)	0.046
	Yes	25 (41.7%)	49 (27.8%)		
Amphetamine consumption	No	60 (100.0%)	176 (100.0%)	-	-
	Yes	0 (0.0%)	0 (0.0%)		
Depressive symptoms	Low rate	11 (18.3%)	78 (44.3%)	3.545 (1.729, 7.272)	< 0.001
	High rate	49 (81.7%)	98 (55.7%)		
Suicidal thoughts	Low rate	49 (81.7%)	168 (95.5%)	4.714 (1.797, 12.370)	0.002
	High rate	11 (18.3%)	8 (4.5%)		
Anxiety	Low rate	7 (11.7%)	79 (44.9%)	6.166 (2.656, 14.317)	< 0.001
	High rate	53 (88.3%)	97 (55.1%)		
Irritability and anger	Low rate	40 (66.7%)	127 (72.2%)	1.296 (0.690, 2.433)	0.419
	High rate	20 (33.3%)	49 (27.8%)		

BZD: benzodiazepine

Table 4 – Optimized logistic regression model

Variable in analysis	Categories of the variable	Odds ratio (IC 95%)	p-value
History of BZD intake	No	3.726	0.007
	Yes	(1.444, 9.617)	
Alcohol consumption in the last 30 days	No	0.482	0.032
	Yes	(0.247, 0.238)	
Anxiety	Low rate	5.591	< 0.001
	High rate	(2.345, 13.326)	
Hepatitis C	No	2.544	0.008
	Yes	(1.273, 5.084)	

BZD: benzodiazepine

The logistic regression model obtained was statistically significant (Omnibus test < 0.001), with a good fit (Hosmer and Lemeshow test 0.741 and area under the ROC curve 80.2%), achieving 76.8% of predictions. The optimized logistic regression model included the variables related with consumption of BZD in the past, hepatitis C, alcohol consumption in the past 30 days, and anxiety symptoms in the last 30 days.

We concluded that alcohol consumption in the last 30 days has a negative association with BZD use, with a relative reduction of 51.8% in BZD use (adjusted OR 0.482, $p = 0.032$). On the other hand, having a history of BZD intake increases 4x the odds of BZD use (adjusted OR 3.726, $p = 0.007$); having hepatitis C increases 2.5x the odds of BZD use (adjusted OR 2.544, $p = 0.008$); and having anxiety symptoms increases 6x the odds of BZD use (adjusted OR 5.591, $p < 0.001$). These three variables have a positive association with BZD.

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first Portuguese study to examine BZD use in an OMT population. Our analyses showed that despite clinical guidelines cautioning against prescribing BZD in patients using opioids, about a quarter (25.6%) of the 236 patients in OMT had regular BZD consumption. This percentage is lower compared to most studies described in the literature.^{4,7,8,22-24} We also found that 69.4% (43) took BZD for at least 24 months, suggesting a high prevalence of chronic BZD use, which is not recommended in BZD use and prescription guidelines.^{1,20}

By analyzing the BZD pattern of use variables and comparing with the literature, we found that:

1. The EMCDDA explained the most common BZD types are the ones with a faster onset of action (e.g., diazepam, alprazolam),¹³ and our study found concordant facts, with diazepam, alprazolam, and oxazepam as the top three most used BZD.
2. Concerning the ways of obtaining BZD, our results showed a high percentage of street-level marketing, described in 42% of the cases. The available data suggests an increase of BZD purchase at the street level and online,¹³ which seems to represent an uncontrolled and unclarified problem for health authorities.

On the other hand, we found a high percentage of medical prescriptions (49.8%), which should warn practitioners to be more aware of possible abusive BZD consumption.

3. Our findings were also in agreement with the main reasons given for taking BZD in the literature.²³⁻²⁶ Nearly a quarter of the participants found BZD helpful for relieving psychiatric symptoms, such as insomnia and anxiety. Jones *et al* (2012) explain that BZD was also used to enhance the opioid effects of reducing the withdrawal symptoms associated with underdosing on the substitution treatment. In our study, this was found in only 2% of the cases, which could indicate a reasonable control of opioid doses.
4. Finally, evidence shows that entering an OMT program has a positive impact on reducing the intake of other drugs, including BZD.^{23,26} Our study showed the same results. We found that almost half (46.9%) of the participants completely stopped BZD use, and more than one-third (35.4%) reduced the daily dose intake. These findings suggest that a reasonable control of opioid dependence and being enrolled in an OMT unit have a significant impact on the misuse of other drugs, even when not directly addressed.

Regarding physical factors, our study revealed a substantial prevalence of hepatitis C of 51.7%, probably reflecting high-risk drug-related behaviors, such as needle sharing. As described by many authors, this percentage was higher in BZD users,^{5,6,9,12} highlighting the risks associated with BZD misuse by opioid users. In this context, BZD use also seems to be related with overdose episodes and drug-related deaths.^{3,24} Our data revealed that BZD was identified in 10 of the 44 overdose cases, which underlines the importance of adequately addressing BZD use in this particular population.

Considering psychiatric factors, specifically polydrug consumption, known to be present in individuals with opioid and BZD co-use,^{3,27} we found an almost three-quarter prevalence (73.7%) of consumption of other psychoactive drugs (cannabinoids, cocaine, heroin, alcohol) in the last 30 days. Comparing the BZD users with the non-users, the BZD users had a higher consumption of cannabinoids and needed a higher daily MET dose, suggesting that these

individuals probably have a severe and complex drug addiction problem.

Finally, as explained before, the BZD intake seemed to be related with psychological suffering, generalized anxiety disorder, and major depressive disorder in significant percentages.^{3,28} We found that more than 60% of the patients felt depressed or anxious, with significantly higher rates in the BZD-user group, suggesting that a proper psychological approach and psychiatric evaluation are necessary for the treatment of dual disorders.

Strengths and limitations

As far as we know, this is the first Portuguese study to assess the BZD use prevalence and characterize, the BZD consumption and related factors in a public OMT unit. We achieved a reasonable participation rate, and our results match the international published data.

Nevertheless, this study had several limitations. First, besides the use of a structured questionnaire replicated and adapted from the literature, we did not apply any validated scale to characterize psychiatric symptoms or disorders. Second, being a retrospective study with some items related with past experiences, the information is vulnerable to the subjectivity inherent to individual memory bias. In order to address concerns about measurement bias, we used both prescription- and patient-level analyses to assess the concomitant use of BZD and opioid substitutes. Finally, the use of self-report introduces the possibility of bias; however, self-report in non-coercive circumstances by this population is generally accepted as a reliable and valid form of evidence.^{29,30}

REFERENCES

1. Longo LP, Johnson B. Addiction: part I Benzodiazepines — side effects, abuse risk and alternatives. *Am Fam Physician*. 2012;61:2121–8.
2. Mariolis T, Bosse J, Martin S, Wilson A, Chiodo L. A systematic review of the effectiveness of buprenorphine for opioid use disorder compared to other treatments: implications for research and practice. *J Addict Res Ther*. 2019;10:379.
3. Ding KY, Mosdøl A, Hov L, Staumann GH, Vist GE. The effects of concurrent prescription of benzodiazepines for people undergoing opioid maintenance treatment: a systematic review. Report 2016. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; 2016.
4. Abrahamsson T, Berge J, Ojehagen A, Håkansson A. Benzodiazepine, z-drug and pregabalin prescriptions and mortality among patients in opioid maintenance treatment: a nation-wide register-based open cohort study. *Drug Alcohol Depend*. 2017;174:58–64.
5. Lavie E, Fatséas M, Denis C, Auriacombe M. Benzodiazepine use among opiate-dependent subjects in buprenorphine maintenance treatment: correlates of use, abuse and dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2009;99:338–44.
6. Rooney S, Kelly G, Bamford L, Sloan D, O'Connor JJ. Co-abuse of opiates and benzodiazepines. *Ir J Med Sci*. 1999;168:36–41.
7. Zhu Y, Coyle DT, Mohamoud M, Zhou E, Eworuke E, Dormitzer C, et al. Concomitant use of buprenorphine for medication-assisted treatment of opioid use disorder and benzodiazepines: using the Prescription Behavior Surveillance System. *Drug Alcohol Depend*. 2018;187:221–6.
8. Marzo JN, Rotily M, Meroueh F, Varastet M, Hunault C, Obradovic I, et al. Maintenance therapy and 3-year outcome of opioid-dependent prisoners: a prospective study in France (2003–2006). *Addiction*. 2009;104:1233–40.
9. Ford C, Law F. Guidance for the use and reduction of misuse of benzodiazepines and other hypnotics and anxiolytics in general practice. London: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction; 2014.
10. Lader M. Benzodiazepine harm: how can it be reduced? *Br J Clin Pharmacol*. 2012;77:295–301.
11. Darke SG, Ross JE, Hall WD. Benzodiazepine use among injecting heroin users. *Med J Aust*. 1995;162:645.
12. Vogel M, Knopfli B, Schmid O, Prica M, Strasser J, Prieto L, et al. Treatment or “high”: benzodiazepine use in patients on injectable heroin or oral opioids. *Addict Behav*. 2013;38:2477–84.
13. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Perspectives on drugs: the misuse of benzodiazepines among high-risk opioid users in Europe. [accessed 2018 Nov 14]. Available from: http://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/benzodiazepines_en.
14. Domoslawski, A. Drug policy in Portugal: the benefits of decriminalizing drug use. Open Society Foundations Global Drug Policy Program, 2011. [accessed 2018 Nov 14]. Available from: <http://www.opensocietyfoundations.org/sites/default/files/drug-policy-in-portugalenglish-20120814.pdf>.
15. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Drug policy profiles – Portugal. Lisbon; 2011. [accessed 2018 Nov 14]. Available

CONCLUSION

We found a prevalence of regular BZD consumption of 25.6%. The primary outcomes of this population were a higher prevalence of psychiatric symptoms and higher poly-drug use in the BZD-user group. This study also found a reduction of BZD intake in half of the cases.

We concluded that alcohol consumption in the last 30 days has a negative association with BZD use. However, having a history of BZD intake, having hepatitis C, and having anxiety symptoms had a positive association with BZD use.

This aspect reinforces the need to address BZD intake in OMT patients. Due to infectious diseases, a high level of prescribed BZD, and a high prevalence, it also seems appropriate to have a proper articulation with primary and secondary medical care services.

PROTECTION OF HUMANS AND ANIMALS

The authors declare that the procedures were followed according to the regulations established by the Clinical Research and Ethics Committee and to the Helsinki Declaration of the World Medical Association updated in 2013.

DATA CONFIDENTIALITY

The authors declare having followed the protocols in use at their working center regarding patients' data publication.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors reported no potential conflict of interest.

FUNDING SOURCES

Nothing to declare. The work described in this paper did not receive any grant or funding from the public, commercial, or non-profit sector and was fully supported by the authors.

- from: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-policy-profiles/Portugal>.
16. International Narcotics Control Board. Psychotropic substances 2017-statistics for 2016. Assessments of annual medical and scientific requirements. United Nations. [accessed 2018 Nov 14]. Available from: https://www.incb.org/documents/Psychotropics/technical-publications/2017/Technical_Publication_2017_English_04042018.pdf.
 17. Furtado C, Teixeira I. Evolução da utilização das benzodiazepinas em Portugal Continental entre 1999 e 2003. Lisboa: INFARMED; 2005.
 18. International Narcotics Control Board. Report of the International Narcotics Control Board for 2015. Vienna: INCB, 2016.
 19. Organization for Economic Co-operation and Development. OECD Health Data: pharmaceutical market. Paris: OECD; 2017.
 20. Direção de informação e planeamento estratégico - INFARMED. Benzodiazepinas e Análogos. Lisboa: INFARMED; 2016.
 21. Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry*. 2005;18:249–55.
 22. Martin SA, Chiodo LM, Bosse JD, Wilson A. The next stage of buprenorphine care for opioid use disorder. *Ann Intern Med*. 2018;169:628–62.
 23. Chen KW, Berger CC, Forde DP, D'Adamo C, Weintraub E, Gandhi D. Benzodiazepine use and misuse among patients in a methadone programme. *BMC Psychiatry*. 2011;11:3–7.
 24. Jones JD, Mogali S, Comer SD. Polydrug abuse: a review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug Alcohol Depend*. 2012;125:8–18.
 25. McHugh RK, Votaw VR, Bogunovic O, Karakula SL, Griffin ML, Weiss RD. Anxiety sensitivity and nonmedical benzodiazepine use among adults with opioid use disorder. *Addict Behav*. 2017;65:283–8.
 26. Darke S, Ross J, Mills K, Teesson M, Williamson A, Havard A. Benzodiazepine use among heroin users: Baseline use, current use and clinical outcome. *Drug Alcohol Rev*. 2010;29:250–5.
 27. Darker CD, Sweeney BP, Barry JM, Farrell MF, Donnelly-Swift E. Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;5:CD009652.
 28. Meiler A, Mino A, Chatton A, Broers B. Benzodiazepine use in a methadone maintenance programme: patient characteristics and the physician's dilemma. *Schweiz Arch Neurol Psychiatry*. 2005;156:310–7.
 29. Darke S. Self-report among injecting drug users: a review. *Drug Alcohol Depend*. 1998;51:253–63.
 30. Morrison A, Elliott L. Injecting-related harm and treatment-seeking behaviour among injecting drug users. *Addiction*. 1997;92:1349–52.

Derma-Hipodermite Bacterianas Agudas Não Necrotizantes: Erisipela e Celulite Infeciosa

Non-Necrotizing Acute Dermo-Hypodermal Infections: Erysipela and Infectious Cellulitis



Maria Alexandra RODRIGUES¹, Mónica CAETANO^{1,2}, Isabel AMORIM¹, Manuela SELORES^{1,2}
Acta Med Port 2021 Mar;34(3):217-228 • <https://doi.org/10.20344/amp.12642>

RESUMO

As dermo-hipodermite bacterianas agudas não necrotizantes são processos infecciosos que incluem a erisipela e a celulite infecciosa, e são geralmente causadas por estreptococos β -hemolíticos do grupo A. Em mais de 80% dos casos situam-se nos membros inferiores e são fatores predisponentes a existência de solução de continuidade na pele, o linfedema crónico e a obesidade. O seu diagnóstico é essencialmente clínico e o quadro típico baseia-se na presença de placa inflamatória associada a febre, linfangite, adenopatia e leucocitose. Os exames bacteriológicos têm baixa sensibilidade ou positividade tardia. Nos casos atípicos é importante o diagnóstico diferencial com a fascíte necrotizante e a trombose venosa profunda. A flucloxacilina ou a cefradina são os fármacos de primeira linha. A recidiva constitui a complicação mais frequente, sendo fundamental o correto tratamento dos fatores de risco.

Palavras-chave: Celulite/diagnóstico; Celulite/prevenção e controlo; Celulite/tratamento; Erisipela/diagnóstico; Erisipela/prevenção e controlo; Erisipela/tratamento; Infecções dos Tecidos Moles/diagnóstico; Infecções dos Tecidos Moles/prevenção e controlo; Infecções dos Tecidos Moles/tratamento

ABSTRACT

Non-necrotizing acute dermo-hypodermal infections are infectious processes that include erysipela and infectious cellulitis, and are mainly caused by group A β -haemolytic streptococcus. The lower limbs are affected in more than 80% of cases and the risk factors are disruption of cutaneous barrier, lymphoedema and obesity. Diagnosis is clinical and in a typical setting we observe an acute inflammatory plaque with fever, lymphangitis, adenopathy and leucocytosis. Bacteriology is usually not helpful because of low sensitivity or delayed positivity. In case of atypical presentations, erysipela must be distinguished from necrotizing fasciitis and acute vein thrombosis. Flucloxacillin and cefradine remain the first line of treatment. Recurrence is the main complication, so correct treatment of the risk factors is crucial.

Keywords: Cellulitis/diagnosis; Cellulitis/prevention and control; Cellulitis/therapy; Erysipelas/diagnosis; Erysipelas/prevention and control; Erysipelas/therapy Soft Tissue Infections/diagnosis; Soft Tissue Infections/therapy

DEFINIÇÃO, ASPECTOS HISTÓRICOS E TERMINOLOGIA

As dermo-hipodermite bacterianas agudas são processos infecciosos que podem ser divididos em dermo-hipodermite bacterianas agudas não necrotizantes (DHBANN) - a erisipela e a celulite infecciosa - e dermo-hipodermite bacterianas agudas necrotizantes (DHBAN) - a fascíte necrotizante (Tabela 1).¹ A distinção tem importantes implicações na abordagem e no prognóstico, uma vez que a fascíte necrotizante (com uma mortalidade de cerca de 30%) para além de antibioterapia adequada necessita de tratamento cirúrgico o mais precocemente possível. A presente revisão tem como âmbito as DHBANN, pela sua frequência e por permanecerem um desafio diagnóstico e terapêutico.

As DHBANN apresentam uma etiologia infecciosa previsível, sendo causadas maioritariamente por cocos gram-positivos (estreptococos e estafilococos). Apesar da resolução do episódio infeccioso, a recidiva é frequente.^{1,2} Mesmo na era pré-antibiótica, verificava-se geralmente uma evolução espontânea para a cura em uma a três semanas, associando-se, porém, a importantes sequelas e significativa taxa de mortalidade. O advento da antibioterapia permitiu o quase desaparecimento de casos fatais, pelo que

atualmente se orientam todos os esforços o controlo efetivo dos fatores de risco, responsáveis pela elevada taxa de recidiva, notável morbilidade e considerável dispêndio de recursos económicos e sociais associados a esta infeção.

Na literatura, sobretudo a anglo-saxónica, é frequente o uso indiscriminado dos termos erisipela e celulite para classificar diferentes processos inflamatórios que afetam a pele. Classicamente, o primeiro sugere uma localização mais superficial e uma etiologia exclusivamente infecciosa (bacteriana). O segundo aponta para a localização no tecido celular subcutâneo, e é utilizado para classificar as diversas situações inflamatórias dos tecidos moles, independentemente da sua etiologia: desde a inestética 'celulite' às celulites infecciosas (erisipela, fascíte necrotizante, celulite estreptocócica peri-anal), às celulites assépticas (celulite eosinofílica de Wells, celulite dissecante do couro cabeludo) e a entidades ambíguas como a celulite de estase venosa e/ou linfática. No contexto específico das infeções bacterianas da pele, o termo celulite tem vindo a ser abandonado pelos dermatologistas a favor da designação 'infeção dermo-hipodérmica' ou dermohipodermite.

1. Serviço de Dermatovenereologia. Centro Hospitalar e Universitário do Porto. Porto. Portugal.

2. Departamento de Dermatovenereologia. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Porto. Portugal.

✉ Autor correspondente: Mónica Caetano. caetanomonica@netcabo.pt

Recebido: 03 de agosto de 2019 - Aceite: 24 de janeiro de 2020 - Online issue published: 01 de março de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021



Tabela 1 – Dermo-hipodermite bacterianas agudas (DHBA) - classificação

Dermo-hipodermite bacterianas agudas não necrotizantes (DHBANN)	Dermo-hipodermite bacterianas agudas necrotizantes (DHBAN)
Início súbito (febre, arrepios) Lesões com bordos bem definidos Dor Estase linfática e linfangite Antibioterapia Mortalidade 0,5%	Igual Lesões mal delimitadas Inicialmente: Dor desproporcional aos achados cutâneos e que ultrapassa os limites da lesão; Tardio: Hipoestesia Necrose e trombozes venosas Antibioterapia e Cirurgia Mortalidade 30,0%

Tabela 2 – Dermo-hipodermite bacterianas agudas não necrotizantes (DHBANN)

Erisipela (DHBANN típica)	Celulite infecciosa (DHBANN atípica)
Infeção dérmica	Infeção dermo-hipodérmica
Lesões de bordos bem definidos	Lesões mal delimitadas
Linfedema	Envolvimento linfático inconstante
Evolução curta	Evolução prolongada
Complicações locais raras	Complicações locais frequentes (por exemplo abscesso)

As DHBANN incluem a erisipela e a celulite infecciosa. O quadro clássico de erisipela (DHBANN típica) caracteriza-se por um início súbito com febre e arrepios, seguido pelo aparecimento de placa eritematosa, edematosa, quente e dolorosa, de limites bem definidos e geralmente localizada num membro inferior. A celulite infecciosa (DHBANN atípica) é geralmente associada a um quadro clínico mais inespecífico, com ou sem febre, com placa eritematosa e quente, de limites mal definidos e dor variável (Tabela 2).

Historicamente, acreditava-se que a distinção entre erisipela e celulite infecciosa teria importância na abordagem terapêutica. A primeira seria uma entidade unicamente causada por estreptococos do grupo A, enquanto que a celulite infecciosa poderia também ter etiologia estafilocócica (com as respetivas implicações terapêuticas). No entanto, sucessivos estudos etiológicos vieram a demonstrar que em ambas o estreptococo do grupo A (*Streptococcus pyogenes*) é o agente etiológico mais frequente, e que o *Staphylococcus aureus* é responsável por cerca de 15% dos casos.³⁻⁵ No mesmo sentido, a distinção baseada unicamente nos critérios clínicos (Tabela 2) nem sempre é possível, pelo que se dá hoje preferência a um termo que inclua as duas entidades - DHBANN.⁶

Importa reforçar que o diagnóstico das DHBANN é clínico, assentando maioritariamente na história e exame físico, pelo que um dos grandes desafios é o diagnóstico diferencial. Por este motivo, o conhecimento das características do quadro típico de uma DHBANN (tal como a apresentação clássica da erisipela) mantém utilidade clínica, pois permite um diagnóstico com elevado grau de probabilidade, evitando a realização de exames e procedimentos desnecessários, e permitindo a instituição do tratamento empírico o mais precocemente possível. Nos casos de DHBANN com apresentações atípicas importa equacionar outras entidades clínicas, uma vez que entre os diagnósticos diferenciais se encontram patologias associadas a morbilidade e mortalidade elevadas, tais como a fascíte necrotizante e a trombose venosa profunda.⁷

EPIDEMIOLOGIA

As DHBANN são uma patologia frequente. A taxa de incidência varia entre 0,2/1000 a 24,6/1000 pessoas-anos em diferentes populações. Afetam o membro inferior em cerca de 80% dos casos, podendo também ocorrer nos membros superiores, face, e tronco.⁸

As DHBANN do membro superior estão associadas a utilizadores de drogas intravenosas e mulheres submetidas a esvaziamento ganglionar axilar por neoplasia da mama (com uma incidência que pode atingir os 24%).^{8,9}

BACTERIOLOGIA

Tal como em qualquer processo de natureza infecciosa, o isolamento do agente responsável é o argumento definitivo para o diagnóstico. No entanto, nas DHBANN a contribuição diagnóstica da bacteriologia é limitada pela sua baixa sensibilidade e ausência de resultados em tempo útil.¹⁰ Este facto pode ser explicado, em parte, porque a carga bacteriana é baixa, apesar da resposta inflamatória intensa associada.^{11,12}

Os agentes etiológicos mais frequentes das DHBANN são constituintes do microbiota normal da pele. Normalmente, são causadas por estreptococos grupo A (raramente grupo B, C ou G),⁵ embora a infeção por *Staphylococcus aureus* também seja possível (15%),³⁻⁵ sendo mais frequente após cirurgia, trauma penetrante ou feridas.¹³⁻¹⁵ Os resultados de um estudo realizado em 42 doentes com DHBANN através de cultura e imunofluorescência direta de biópsias cutâneas estão descritos na Tabela 3.¹⁶

Tabela 3 – Agentes etiológicos das dermo-hipodermite bacterianas agudas não necrotizantes (DHBANN)¹⁷

Infeção estreptocócica	88,0%
- Streptococcus Grupo A	57,0%
- Streptococcus Grupo G	11,0%
- Streptococcus Grupo D	3,0%
<i>Staphylococcus aureus</i>	7,1%

Tabela 4 – Agentes etiológicos de dermo-hipodermite bacterianas agudas não necrotizantes (DHBANN) atípicas

Úlceras crónicas em diabéticos	Anaeróbios e bactérias gram-negativas
Antecedentes de dissecação de nódulo linfático pélvico	<i>Streptococcus agalactiae</i>
Imunossupressão Doença hepática crónica Síndrome nefrótica	Bactérias gram-negativas, <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Mordeduras de cão e gato	<i>Pasteurella multocida</i> e <i>Capnocytophaga canimorsus</i>
Mordeduras de humano	<i>Eikenella corrodens</i>
Climas tropicais, exposição a água salgada	<i>Vibrio vulnificus</i>
Exposição a água doce	Espécies de <i>Aeromonas</i>
Exposição a carne ou peixe cru	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>

A *Pseudomonas aeruginosa* também se encontra associada a infeções de tecidos moles, sobretudo em populações vulneráveis (com imunossupressão ou antibióterápia de largo espectro prévia) ou em expostos a jacuzzis e esponjas contaminadas.^{17,18} Em doentes com baixa reserva fisiológica pode conduzir a choque séptico e morte.¹⁹

Agentes etiológicos incomuns incluem *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, bacilos gram negativos e anaeróbios. Geralmente, encontram-se associados a mecanismos de lesão específicos (ferida, queimadura) ou comorbilidades (diabetes, neoplasia, malnutrição).¹⁹⁻²¹ A exposição a água salgada associa-se a infeção por *Vibrio vulnificus*, enquanto que a água doce está associada à *Aeromonas hydrophila*.²² *Pasteurella multocida* e *Capnocytophaga canimorsus* estão associadas a mordeduras de cães e gatos, enquanto que a *Eikenella corrodens* se associa a mordeduras humanas⁶ (Tabela 4).

FATORES DE RISCO

As DHBANN associam-se a vários fatores de risco locais e sistémicos que, quando presentes, elevam a probabilidade do diagnóstico. A sua correção, por outro lado, diminui o risco de recidiva.

O linfedema crónico e a existência de uma porta de entrada (intertrigo interdigital fúngico, úlcera crónica, lesão traumática) são os mais importantes e muito frequentes nas DHBANN do membro inferior. Em quase 80% dos doentes é possível identificar uma porta de entrada, que em metade dos casos é uma infeção fúngica superficial (*tinea pedis*).²³ Os espaços interdigitais estão frequentemente colonizados por estreptococos e *Staphylococcus aureus*,^{24,25} explicando o acesso às camadas mais profundas da pele e desenvolvimento de infeção.

Entre os fatores sistémicos, destaca-se a obesidade.²⁶ De referir também a doença vascular periférica, assim como cirurgias locais prévias com compromisso da drenagem linfática.²² O aumento do risco com imunossupressão, álcool, diabetes e tabaco não foi verificado em séries de casos.²⁶

Nas DHBANN da face a infeção tem diversas origens, tais como a presença de um abscesso/ furúnculo manipulado ou sobreinfeção bacteriana de lesões herpéticas, eczema, *piercing*s e, nos casos específicos de localização peri-orbitária ou orbitária, a existência de ferida traumática,

infeção do trato respiratório superior ou, mais raramente, a bacteriemia.^{27,28}

QUADRO CLÍNICO

As DHBANN têm uma apresentação aguda, com sinais



Figura 1 – Erisipela do membro inferior



Figura 2 – Erisipela bolhosa do membro inferior

inflamatórios locais, mais frequentemente no membro inferior e quase invariavelmente unilaterais. Geralmente, o estado geral está preservado.

A apresentação típica de DHBANN é o quadro clássico de erisipela, que se caracteriza por um início súbito com febre (38,5° - 40°C) e arrepios, seguido pelo aparecimento de placa eritematosa (vermelha viva), edematosa, quente e dolorosa, de limites bem definidos e geralmente localiza-

Tabela 5 – Dermo-hipodermite bacterianas agudas não necrotizantes (DHBANN) - diagnóstico diferencial

Patologias infecciosas	Patologias não infecciosas
Fasceíte necrosante	Trombose venosa profunda
Osteomielite	Síndrome de compartimento
Bursite	Intolerância próteses ortopédicas
Miosite	Celulite de Wells
Herpes Zoster (Zona)	Síndrome de Sweet
	Febre mediterrânica familiar
	Carcinomas inflamatórios
	Dermite de contacto

da num membro inferior, entre as 12 e as 14 horas subseqüentes (Fig. 1). A lesão cutânea é habitualmente única, e estende-se de forma centrífuga atingindo, em média, 10 a 15 cm no seu maior eixo. Podem desenvolver-se vesículas e bolhas de conteúdo translúcido, geralmente flácidas, e, por vezes, com dimensões significativas (erisipela bolhosa, que ocorre em cerca de 5% dos casos) - Fig. 2.^{29,30} Uma discreta púrpura petequial pode ser observada, mas sem necrose, e, mais raramente, pústulas. A existência de adenopatia dolorosa e linfangite ipsilaterais, embora inconstantes, favorecem o diagnóstico.^{2,20,31} Está também descrita uma variante clínica de erisipela dos membros inferiores – erisipela hemorrágica – caracterizada pela presença de intenso eritema, aspeto equimótico acentuado e bolhas hemorrágicas.^{32,33} Outras formas de apresentação de DHBANN podem ocorrer (DHBANN atípica).

A lista de diagnósticos diferenciais de um quadro das DHBANN é extensa e inclui patologias infecciosas e não infecciosas (Tabela 5). A incerteza diagnóstica é bastante frequente, conduzindo a internamento e administração desnecessária de antibioterapia. Num estudo americano recente, 31% dos doentes admitidos no serviço de urgência diagnosticados com DHBANN do membro inferior estavam mal diagnosticados, e 92% iniciou antibioterapia desnecessariamente.³⁴ Do ponto de vista prático, são essencialmente três os diagnósticos diferenciais a considerar durante a avaliação inicial destes doentes: a fasceíte necrotizante e a trombose venosa profunda, pelas suas importantes implicações terapêuticas, e a dermite de contacto, dada a sua elevada incidência na população geral.

Fasceíte necrotizante (FN)

Trata-se de uma infeção rara, mas letal em cerca de 30% dos casos. É rapidamente progressiva, com envolvimento de estruturas profundas, constituindo uma urgência médica com necessidade de reconhecimento precoce e abordagem cirúrgica. Caracteriza-se pela existência de necrose da hipoderme, presença de trombose vascular, necrose da aponevrose superficial (fasceíte) e secundariamente necrose da derme (Fig. 3). O estreptococo do grupo A é o agente mais frequentemente implicado, mas não é rara a presença de uma flora polimicrobiana (*S. aureus*, anaeróbios, enterobactérias).^{20,22,35}

A nível cutâneo, assemelha-se a uma apresentação atípica de DHBANN, havendo também casos em que a superfície cutânea está inicialmente poupada. O sintoma-



Figura 3 – Fasceíte necrosante do membro inferior (aspecto de necrose)

-chave que deve levantar a suspeita clínica, e está presente inicialmente, é a dor num grau desproporcional aos achados clínicos, e que ultrapassa os limites da lesão. O estado geral do doente é com frequência afetado, com evolução para disfunção de órgãos-alvo. Com a evolução do quadro clínico, poderão surgir necrose cutânea, formação de bolhas, hipostesia e crepitação.

A maioria dos casos associa-se a, pelo menos, um dos

seguintes fatores de risco: imunossupressão, utilização de drogas injetáveis, cirurgia ou trauma recente, diabetes, úlcera sobre-infectada do pé, doença arterial periférica, desnutrição, alcoolismo.³⁶

O diagnóstico diferencial entre DHBANN e fascíte necrotizante (Tabela 6) é crucial, já que a realização de desbridamento cirúrgico em tempo útil é essencial em termos de prognóstico. Wong CH *et al* propõem a utilização de uma pontuação, baseada em indicadores laboratoriais de risco (proteína C reativa, contagem de leucócitos, hemoglobina, natremia, creatininemia e glicemia) para facilitar o diagnóstico de FN, com um valor máximo de 13. Um valor igual ou superior a seis seria suspeito de FN, e igual ou superior a oito, fortemente preditor. (Tabela 7). Outros autores propõem esquemas mais simplificados, incluindo apenas a leucocitose e a hiponatremia. Porém, estes esquemas de pontuação, exclusivamente laboratoriais, não entram em linha de conta com outros dados de natureza clínica e imagiológicos, importantes na decisão diagnóstica.³⁷⁻³⁹

Trombose venosa profunda (TVP)

Dentro das patologias não infecciosas, a trombose venosa profunda é o diagnóstico diferencial mais frequentemente evocado.³¹ A presença de febre elevada, associada a placa eritematosa de limites bem definidos, característicos da erisipela, contrasta geralmente com o aspeto pouco inflamatório da TVP (*phlegmasia alba dolens*) (Fig. 4); a presença de linfangite e adenopatia associadas é também menos frequente (Tabela 8).

Dermatite de contacto (DC)

A dermatite de contacto é uma patologia inflamatória cutânea comum que resulta do contacto da pele com um agente físico ou químico. Divide-se em DC irritativa (80% dos casos) e DC alérgica. A primeira resulta da ativação do sistema imunitário inato pelo efeito citotóxico direto, enquanto que a segunda resulta de uma reação de hipersensibilidade retardada mediada por células T após contacto com o alergéneo.³¹

Surge geralmente como complicação da aplicação de medicamentos tópicos (antissépticos ou antimicrobianos) no contexto do tratamento de feridas traumáticas ou úlceras crónicas, e caracteriza-se, na fase aguda, pela presença no local de aplicação de prurido intenso e lesões cutâneas eritemato-vesico-exsudativas (Fig. 5).⁴⁰ No diagnóstico diferencial entre dermatite de contacto e DHBANN é particularmente relevante a história clínica sugestiva, com

Tabela 6 – Dermo-hipodermite bacterianas agudas não necrotizantes (DHBANN) versus fascíte necrotizante

DHBANN típica	Fasceíte necrotizante
Início súbito (febre, arrepios)	Igual
Bom estado geral	Atingimento do estado geral
Lesões com bordos bem definidos	Lesões mal delimitadas
Dor	Inicialmente: Dor desproporcional aos achados cutâneos e que ultrapassa os limites da lesão; Tardio: Hipostesia
Estase linfática e linfangite	Necrose e trombozes venosas
Antibioterapia	Antibioterapia e Cirurgia
Mortalidade 0,5%	Mortalidade 30,0%

Tabela 7 – SCORE de risco de fascíte necrotizante⁴³

Dados analíticos	Valores	Pontuação
Proteína C reactiva (mg/dL)	< 15 mg/dL	0
	> 15 mg/dL	+4
Leucócitos (x 10 000/ μ L)	< 15	0
	15 - 25	+ 1
	> 25	+ 2
Hemoglobina (g/dL)	> 13,5	0
	11 - 13,5	+ 1
	< 11	+ 2
Sódio (mEq/L)	> 135	0
	< 135	+ 2
Creatinina (mg/dL)	< 1.6	0
	> 1.6	+ 2
Glicose (mg/dL)	> 180	0
	< 180	+ 1

Tabela 8 – Dermo-hipodermite bacterianas agudas não necrotizantes (DHBANN) versus trombose venosa profunda

	DHBANN típica	Trombose venosa profunda
Temperatura	Quente	Normal ou fria
Cor	Eritema	Normal ou cianótica
Superfície	'Pele de laranja'	Lisa
Adenopatia	Frequente	Ausente
Linfangite	Frequente	Ausente

o aparecimento das lesões no local de aplicação de um tópico suspeito. Por vezes as duas patologias coexistem, pelo que são necessários testes epicutâneos para o diagnóstico definitivo de dermatite de contacto alérgica.

As demais entidades incluídas no diagnóstico diferencial de DHBANN devem ser equacionadas num quadro de resposta insatisfatória à terapêutica antibiótica inicial e, em alguns casos, quando na presença de contexto clínico específico.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de uma DHBANN é geralmente fácil e essencialmente clínico. Os parâmetros clínicos e analíticos considerados encontram-se resumidos na Tabela 9. Nos casos em que a apresentação inicial é típica, e na ausência de comorbilidades, a avaliação diagnóstica adicional é desnecessária e o doente pode ser tratado em regime de ambulatório.^{2,41}

Perante um quadro de DHBANN com atingimento sistémico (febre, hipotensão, taquicardia), é importante a realização de hemoculturas, hemograma e bioquímica (função renal e ionograma, creatina fosfocinase, proteína C reactiva e lactato) para diagnosticar disfunções orgânicas e considerar os diagnósticos diferenciais. A presença de leucocitose importante, hiponatremia e elevação da creatina fosfocinase, aumenta o risco de fascíte necrotizante.

Exames bacteriológicos

O papel dos exames bacteriológicos é muito limitado. Para além de uma sensibilidade baixa, estes métodos colo-



Figura 4 – Trombose venosa profunda do membro inferior direito

cam também problemas de interpretação, dada a possibilidade de contaminação por flora comensal e, de uma forma geral, não são indicados.^{10,11}

As hemoculturas, se positivas, definem o agente etiológico, porém a incidência de bacteriemia é relativamente baixa (2% a 18,5%),⁴² o que explica que somente em 5% dos casos as hemoculturas sejam positivas.^{10,20,43} Podem ser úteis quando o risco de bacteriemia é elevado (tal como na sépsis ou nos casos secundários a linfedema),⁴⁴ assim como em doentes com neoplasia sob quimioterapia, neutropenia, imunodeficiência mediada por células grave, história de contacto com água ou mordeduras animais na origem do processo infeccioso.

A serologia estreptocócica, que deve incluir a determinação seriada dos títulos de anti-estreptolisina O e anti-desoxirribonuclease B, com 10 a 15 dias de intervalo para garantir a sua especificidade, só permite um diagnóstico retrospectivo.⁴⁵



Figura 5 – Eczema de contacto do membro inferior direito

A cultura das amostras de pele afetada pode ser obtida por aspiração de bolhas, aspiração por agulha após injeção de soro fisiológico, ou por biópsia cutânea. As amostras de aspirados por agulha são positivas em apenas 10% dos casos, não estando indicadas.⁴⁶ As culturas de amostras de pele obtidas por biópsia são positivas em cerca de 20% a 33%.^{13,47,48}

Para além das técnicas de microbiologia clássicas, a pesquisa de antígenos por imunofluorescência direta,⁴⁹ ou pela técnica de aglutinação em látex,⁵⁰ a partir de amostras

Tabela 9 – Dermo-hipodermite bacterianas agudas não necrotizantes (DHBANN) - critérios de diagnóstico

Início súbito
Febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), arrepios, mal-estar
Placa eritematosa, edematosa, dolorosa e de limites bem definidos
Ausência de necrose
Adenopatia e/ou linfangite
Estado geral conservado
Leucocitose com neutrofilia
Hemoculturas positivas

de pele permite aumentar esta sensibilidade, embora não sejam utilizadas na prática clínica.

Hemograma e marcadores de fase aguda

A presença de leucocitose neutrofílica (geralmente entre 13 000 - 15 000 leucócitos/ μL) é o único exame biológico não bacteriológico considerado como critério diagnóstico da erisipela; no entanto, está ausente em cerca de metade dos casos.^{31,51,52}

O aumento significativo da velocidade de sedimentação e da proteína C reativa são frequentes mas desprovidos de especificidade.^{51,52}

A procalcitonina é uma hormona peptídica secretada por células parenquimatosas não-neuroendócrinas, com níveis séricos tipicamente inferiores a 0,05 ng/mL num indivíduo saudável e níveis que podem atingir os 50 a 800 ng/mL em doentes com sepsis grave por infeção bacteriana.⁵³ Vários estudos demonstram que o valor da procalcitonina está aumentado na fascíte necrotizante, ao contrário das DHBANN, onde permanece baixo. Parece, por isso, promissora para auxiliar no diagnóstico diferencial entre DHBANN e fascíte necrotizante. Após o desbridamento cirúrgico nesta última patologia, pode também prever a erradicação cirúrgica dos focos infecciosos, estando o seu doseamento recomendado um a dois dias após o procedimento cirúrgico.⁵⁴⁻⁵⁷

Exame histopatológico de pele

A realização de uma biópsia cutânea para análise histológica não está indicada no contexto da investigação diagnóstica de uma DHBANN. Em primeiro lugar, carece de especificidade, mostrando uma inflamação neutrofílica intensa da derme e, em menor grau, da hipoderme com envolvimento linfático. É rara a observação dos agentes patogénicos.⁵⁸ Por outro lado, a realização desta técnica invasiva acarreta um risco iatrogénico não desprezível em face da possibilidade de ulceração secundária em área de pele já severamente afetada. Pode ser importante apenas para o diagnóstico diferencial com outras dermatoses, podendo justificar-se nos casos atípicos e com resposta inadequada à antibióterápia.

Imagiologia

Os exames imagiológicos podem ter um papel para

avaliação de complicações ou no diagnóstico diferencial.

Nos casos de apresentação atípica, em que se considere o diagnóstico diferencial com a TVP, pode ser útil realizar ecodoppler venoso dos membros inferiores. O risco de TVP é baixo em doentes hospitalizados por DHBANN e, na ausência de suspeita clínica documentada, não está indicada a sua pesquisa sistemática através deste exame.^{31,59}

A ecografia é uma técnica imagiológica adequada para identificar abscessos ocultos, com um estudo a demonstrar que os achados ecográficos alteraram a abordagem terapêutica em 50% dos doentes diagnosticados com abscesso (uma vez que o ponto-chave na abordagem é, nestes casos, a incisão e drenagem).⁶⁰ Num estágio inicial da infeção, e nos casos em que estão presentes à admissão sinais e sintomas de elevada suspeição clínica de FN (tais como necrose e hipostesia), a ecografia tem vindo a provar a sua utilidade ao identificar alterações altamente sugestivas, nomeadamente espessamento do tecido subcutâneo e acumulação de fluído ao nível da fáscia por mais de 4 mm, com ou sem a presença da 'cauda de cometa' do gás em tecidos infetados.⁶¹

A ressonância magnética (RM) também constitui uma boa opção, por permitir a identificação de alterações ao nível do tecido adiposo da hipoderme e fáscias musculares profundas (coleções líquidas, espessamento e captação de contraste), embora na prática clínica raramente se encontre disponível de forma imediata.^{22,62}

Importa salientar que a realização de um estudo imagiológico não deve atrasar a atitude cirúrgica, que é fundamental quando a probabilidade de FN é elevada.

Testes epicutâneos

A realização de provas epicutâneas pode justificar-se nos casos em que se verifica aplicação prévia de tópicos, existência de prurido e/ou resposta insatisfatória à antibioterapia. A associação de uma DC é frequente no contexto das infeções cutâneas, devido à comercialização de diversos produtos com elevado potencial sensibilizante e aos marcados hábitos de auto-medicação da nossa população. Estes testes devem ser efetuados após a fase aguda, utilizando alérgenos padronizados e os medicamentos suspeitos.

TERAPÊUTICA

Na ausência de complicações, o tratamento das DHBANN é exclusivamente médico e consiste, no essencial, na instituição de antibioterapia empírica tendo em conta a epidemiologia conhecida desta infeção.⁴¹ Adicionalmente, devem ser implementadas medidas de carácter geral (repouso com elevação do membro afetado, punção de bolhas sem retirar o teto, de forma a acelerar a re-epitelização, evitar a utilização de anti-sépticos com potencial sensibilizante e de pensos compressivos). A utilização de anti-microbianos tópicos (ácido fusídico a 2%, mupirocina 20 mg/g ou sulfadiazina argêntica a 1%) pode ser útil nas formas bolhosas.⁶³

A avaliação da necessidade de hospitalização constitui um importante passo na delineação da abordagem terapêutica (Tabela 10). O internamento deve ser considerado em doentes com sinais de gravidade locais ou sistémicos, imunossupressão, exacerbação de comorbilidades, ausência de via oral, incapacidade de cumprimento terapêutico, ausência de resposta após 48 a 72 horas de antibioterapia adequada.⁶⁴

Antibioterapia

O agente etiológico mais frequente das DHBANN é, sem dúvida, o *Streptococcus pyogenes* (grupo A), com alguns casos a poderem ser causados por estreptococos grupo G e grupo D ou *Staphylococcus aureus*. Sabe-se que a maioria dos doentes responde ao tratamento com penicilina,⁶⁵ apesar deste antibiótico não cobrir *Staphylococcus aureus* metilino-sensíveis (MSSA). Contudo, a maioria dos clínicos seleciona antibioterapias empíricas com cobertura de MSSA, uma vez que poderão ser o agente etiológico em cerca de 15% dos casos.^{66,67} A flucloxacilina e as cefalosporinas de primeira geração deverão ser a primeira opção terapêutica, já que permitem a cobertura de estreptococos e MSSA, o que evita um espectro demasiado alargado.⁴⁶ Perante uma DHBANN típica sem critérios de internamento, a primeira opção terapêutica é a instituição empírica de flucloxacilina 500 mg oral de seis em seis horas.⁶⁸ A cefradina oral é uma alternativa. Nos doentes alérgicos à penicilina, a claritromicina ou a clindamicina poderão ser utilizadas.^{20,22,41} Geralmente, um curso de sete dias é suficiente para a resolução da infeção.⁶⁸ Após a instituição da antibioterapia espera-se uma rápida resolução da febre

Tabela 10 – Dermo-hipodermite bacterianas agudas não necrotizantes (DHBANN) - critérios de internamento

Idade superior a 60 anos
Localização facial
Sinais de gravidade:
locais (bolhas, púrpura, necrose, hipostesia)
gerais (confusão, agitação, oligúria, hipotensão)
Fatores de comorbilidade: imunodepressão, neutropenia, asplenia, cirrose, insuficiência cardíaca ou renal
Ausência de via oral
Terapêutica em ambulatório ineficaz (após 48 a 72 horas)
Incapacidade de cumprimento terapêutico

Tabela 11 – Dermo-hipodermite bacterianas agudas não necrotizantes (DHBANN) - antibioterapia

Ambulatório	Internamento
Flucloxacilina 500 mg 6/6 horas PO Cefradina 500 mg 6/6 horas PO Amoxicilina/ácido clavulânico 875 mg + 125 mg 12/12 horas PO Clindamicina 300 mg 6/6 horas PO Ciprofloxacina 750 mg 12/12 horas PO* Alergia a penicilina Claritromicina 500mg 12/12 horas PO Clindamicina 600 mg 8/8 horas PO	Flucloxacilina 2 g 6/6 horas IV Cefazolina 1 g 6/6 horas IV Amoxicilina/ácido clavulânico 1000 mg + 100 mg 12/12 horas IV Imipenem 1 - 2 g 8/8 horas IV* MRSA Vancomicina 1 - 2 g/dia IV Linezolida Alergia a penicilina Claritromicina 500 mg 12/12 horas IV Clindamicina 900 mg 8/8 horas IV

* Se suspeita de agentes mistos (p.e. diabéticos)

(24 - 48 horas) e diminuição da dor. A resolução dos achados cutâneos é mais lenta, ainda que não seja esperada uma expansão das dimensões da lesão sob antibioterapia. Na ausência de resposta às 48 horas (febre, aumento da dor, expansão da lesão), o doente deverá ser observado novamente para exclusão de complicação precoce (abcesso) ou alteração de antibioterapia.⁶⁸

A cobertura empírica de *Staphylococcus aureus* metilino-resistentes (MRSA) apenas deve ser considerada nos casos de ferida traumática, e em doentes com antecedentes de infeção por MRSA ou utilizadores de drogas intravenosas injetáveis.⁶⁸ A cobertura oral de MRSA é conseguida adicionando cotrimoxazol ou doxiciclina ao beta-lactâmico, ou com a alteração para clindamicina.⁴⁶

Nos casos de DHBANN com critérios de internamento está indicada a antibioterapia intravenosa, e as primeiras opções terapêuticas são a flucloxacilina ou a cefazolina. Nos doentes alérgicos à penicilina, a claritromicina ou a clindamicina são, mais uma vez, as opções terapêuticas.

Em ambiente nosocomial e forte suspeita de infeção MRSA, a vancomicina é a escolha indicada, sendo o linezolida uma alternativa.

Nas DHBANN atípicas de provável etiologia polimicrobiana, como nos casos do pé diabético, pode justificar-se a associação de antibióticos ou a utilização de fármacos com espectro mais alargado.²²

Os diferentes antibióticos e doses aconselhadas encontram-se resumidos na Tabela 11.

Anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e corticosteroídes

Com base em estudos clínicos retrospectivos,^{69,70} diversas publicações sugerem, nos últimos anos, uma ligação potencial entre o tratamento de uma erisipela com AINE e a evolução para fascíte necrotizante. As possíveis explicações para este fenómeno são a possibilidade de atenuação dos sinais e sintomas clínicos, o que retarda o momento do diagnóstico e de interferência com os mecanismos moleculares de combate à infeção (inibição das funções granulocitárias e aumento da produção de citocinas). No entanto, nenhum estudo permitiu, até à data, estabelecer uma relação causa-efeito definitiva. Deste modo, parece ser mais

prudente evitar o uso destes fármacos no contexto das DHBANN. Nos casos de febre de difícil controlo ou queixas algícas intensas, o paracetamol é uma alternativa adequada.

Pelo mesmo receio associado à utilização dos AINEs, o uso de corticosteróides não está indicado no tratamento da erisipela, excetuando na forma particular de erisipela hemorrágica. Nesta forma, por vezes existe apenas uma resposta parcial após instituição de antibioterapia adequada, com observações clínicas³³ a demonstrarem o benefício de corticoterapia sistémica em esquema adjuvante (prednisona 0,5 mg/kg/dia com redução rápida num total de oito dias).

Anticoagulantes

Tendo em conta o baixo risco de ocorrência de TVP (4,9%), o uso sistemático de anti-coagulação profilática não está indicado no tratamento da erisipela. Somente a existência de contexto clínico que condicione um risco trombo-embólico moderado a alto justificam a sua utilização.⁵⁹

COMPLICAÇÕES

Com a instituição de terapêutica adequada, a evolução de uma DHBANN típica é geralmente favorável (80%), com apirexia nas 48 a 72 horas após o início da antibioterapia, seguida pela melhoria progressiva dos sinais locais e resolução completa em duas semanas. Nas formas de erisipela bolhosa, a evolução é geralmente mais lenta, sendo necessários, em média, 20 dias, para a completa re-epitelização

Tabela 12 – Dermo-hipodermite bacterianas agudas não necrotizantes (DHBANN) - complicações

Precoces	Tardias
Locais	Recidiva
Abcesso e/ou necrose	Linfedema crónico
Trombose venosa profunda	
Gerais	
Bacteriemia/Septicemia	
Toxidermia	
Descompensação de doença crónica	
Morte	

ser atingida.⁷¹

As complicações dividem-se em precoces, observadas à data do diagnóstico ou nos primeiros dias de hospitalização, e tardias, do tipo recidiva ou sequelas (Tabela 12).

As complicações precoces são raras, e a nível local destacam-se o abscesso e/ou necrose (3% - 12%), cujo reconhecimento é importante por requerer frequentemente tratamento cirúrgico, e a TVP que, embora rara (2% - 7,8%), deve ser considerada quando a resposta à antibioterapia não for favorável. Entre as complicações de carácter geral são de referir a toxidermia (5%), a bacteriemia/septicemia (2%) e o agravamento de doenças associadas (0,6%), nomeadamente: diabetes *mellitus*, insuficiência renal ou cardíaca.^{2,71} A taxa de mortalidade é de 0,5% e, na grande maioria dos casos, resulta da descompensação irreversível de patologias crónicas do doente.⁷¹

As recidivas representam a complicação tardia mais frequente (cerca de 30% aos três anos),⁸⁰ sendo responsáveis pela elevada taxa de morbilidade. Alguns estudos apontam como fatores responsáveis a persistência do intertrigo interdigital, o linfedema crónico, a presença de agente que não o estreptococo do grupo A e a terapêutica antibiótica insuficiente.⁷²

O linfedema crónico é também uma complicação frequente, afetando um em 10 doentes hospitalizados com DHBANN do membro inferior.⁷³

PREVENÇÃO

As DHBANN são uma infeção bacteriana com prognóstico imediato extremamente favorável, fazendo com que a principal preocupação na abordagem resida no efetivo controlo e tratamento dos fatores que condicionam a sua elevada taxa de recidivas (prevenção primária).

Em primeiro lugar, deve assegurar-se o rigoroso cumprimento do tratamento, estimando-se que a insuficiente duração da antibioterapia seja responsável pela recidiva em 65% dos casos.⁷¹

A redução de peso, o tratamento adequado das patologias cardiovasculares que condicionam linfedema crónico (insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência venosa crónica, etc.) e a identificação e tratamento adequado de soluções de continuidade na pele constituem as medidas a considerar, de acordo com cada caso específico.

A correta abordagem terapêutica do intertrigo interdigital de etiologia fúngica, infeção com elevada prevalência na população geral, assume particular importância, uma vez que a sua erradicação permitiria evitar cerca de 60% das erisipelas.²⁷ Na grande maioria dos casos, a etiologia é dermatofítica e o seu tratamento inclui medidas de higiene (secagem das pregas interdigitais, uso de calçado arejado e meias de algodão), eliminação dos reservatórios de dermatófitos (tratamento de onicomicose) e tratamento

antifúngico tópico ou sistémico.^{2,22,27}

Uma meta-análise recente demonstrou que, em doentes com dois ou mais episódios de DHBANN do membro inferior, a instituição de antibioterapia profilática (penicilina benzatínica 2.4 UM ou 1.2 UM de 4/4 semanas por via intramuscular; alternativamente, eritromicina 250 mg/dia em casos de alergia à penicilina) diminui em 70% o risco de recidiva durante a duração do tratamento.⁷⁴ A profilaxia deve ser prolongada, dado que o seu efeito é unicamente supressivo.⁷⁴ Todavia, doentes com um índice de massa corporal de 33 ou mais, elevado e com história de múltiplas recidivas ou linfedema, demonstram pior resposta ao tratamento profilático.⁷⁵

CONCLUSÃO

As DHBANN constituem uma patologia comum, com um diagnóstico sobretudo clínico (com base na história e exame físico) e, na maioria dos casos, o tratamento é realizado em ambulatório com evolução favorável. Contudo, no seu diagnóstico diferencial incluem-se entidades associadas a morbilidade e mortalidade importantes, nomeadamente TVP e FN. Os agentes etiológicos das DHBANN são geralmente previsíveis, permitindo a escolha de uma antibioterapia empírica de espectro estreito, o que possibilita minimizar tanto os efeitos secundários como o desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos. Sendo a recidiva relativamente frequente, a profilaxia antibiótica prolongada deverá ser instituída em determinados tipos de doentes.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial atualizada em 2013.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

CONSENTIMENTO INFORMADO

Obtido.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse relativamente ao presente artigo.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não foi utilizada nenhuma bolsa ou subsídio para a realização do trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Grosshans E. Erysipelas. Clinopathological classification and terminology. Ann Dermatol Venereol. 2001;128:307-11.
2. Bonnetblanc JM, Bédane C. Erysipelas. Am J Clin Dermatol. 2003;4:157-63.
3. Gunderson CG, Martinello RA. A systematic review of bacteremias in cellulitis and erysipelas. J Infect. 2012;64:148-55.

4. Bläckberg A, Trell K, Rasmussen M. Erysipelas, a large retrospective study of aetiology and clinical presentation. *BMC Infect Dis.* 2015;15:402.
5. Bruun T, Oppegaard O, Kittang BR, Mylvaganam H, Langeland N, Skrede S. Etiology of cellulitis and clinical prediction of streptococcal disease: a prospective study. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3:ofv181.
6. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59:e10–52.
7. Weng QY, Raff AB, Cohen JM, Gunasekera N, Okhovat JP, Vedak P, et al. Costs and consequences associated with misdiagnosed lower extremity cellulitis. *JAMA Dermatol.* 2017;153:141.
8. Ellis Simonsen SM, Van Orman ER, Hatch BE, Jones SS, Gren LH, Hegmann KT, et al. Cellulitis incidence in a defined population. *Epidemiol Infect* 2006;134:293–9.
9. Simon MS, Cody RL. Cellulitis after axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast. *Am J Med.* 1992;93:543–8.
10. Denis F, Martin C, Ploy MC. L'érysipèle: données microbiologiques et pathogéniques. *Ann Dermatol Venereol.* 2001;128:317–25.
11. Sachs MK. The optimum use of needle aspiration in the bacteriologic diagnosis of cellulitis in adults. *Arch Intern Med.* 1990;150:1907–12.
12. Sachs MK. Cutaneous cellulitis. *Arch Dermatol.* 1991;127:493–6.
13. Eriksson B, Jorup-Rönström C, Karkkonen K, Sjöblom AC, Holm SE. Erysipelas: clinical and bacteriologic spectrum and serological aspects. *Clin Infect Dis.* 1996;23:1091–8.
14. Jorup-Rönström C. Epidemiological, bacteriological and complicating features of erysipelas. *Scand J Infect Dis.* 1986;18:519–24.
15. Siljander T, Karppeinen M, Vahakuopus S, Syrjänen J, Toropainen M, Kere J, et al. Acute bacterial, nonnecrotizing cellulitis in Finland: microbiological findings. *Clin Infect Dis.* 2008;46:855–61.
16. Bernard P. Streptococcal cause of erysipelas and cellulitis in adults. *Arch Dermatol.* 1989;125:779.
17. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:244–69.
18. Eron LJ. Managing skin and soft tissue infections: expert panel recommendations on key decision points. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52:3i–17.
19. Carratalà J, Rosón B, Fernández-Sabé N, Shaw E, del Rio O, Rivera A, et al. Factors associated with complications and mortality in adult patients hospitalized for infectious cellulitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22:151–7.
20. Bisno AL, Stevens DL. Streptococcal infections of skin and soft tissues. *N Engl J Med.* 1996;334:240–6.
21. Brook I, Frazier EH. Clinical features and aerobic and anaerobic microbiological characteristics of cellulitis. *Arch Surg.* 1995;130:786–92.
22. Swartz MN. Cellulitis. *N Engl J Med.* 2004;350:904–12.
23. Morris A. Cellulitis and erysipelas. *Clin Evid.* 2006;2207–11.
24. Björnsdóttir S, Gottfredsson M, Thorisdóttir AS, Gunnarsson GB, Ríkardsdóttir H, Kristjánsson M, et al. Risk factors for acute cellulitis of the lower limb: a prospective case-control study. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1416–22.
25. Semel JD, Goldin H. Association of athlete's foot with cellulitis of the lower extremities: diagnostic value of bacterial cultures of ipsilateral interdigital space samples. *Clin Infect Dis.* 1996;23:1162–4.
26. Raff AB, Kroshinsky D. Cellulitis. *JAMA* 2016;316:325.
27. Dupuy A. Descriptive epidemiology and knowledge of erysipelas risk factors. *Ann Dermatol Venereol.* 2001;128:312–6.
28. Givner LB. Periorbital versus orbital cellulitis. *Pediatr Infect Dis. J.* 2002;21:1157–8.
29. Vinh DC, Embil JM. Rapidly progressive soft tissue infections. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:501–13.
30. Edwards J. A blistering disease: bullous erysipelas. *CMAJ.* 2006;175:244.
31. Vaillant L. Critères diagnostiques de l'érysipèle. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:326–33.
32. Estines O, Coste N, Perceau G, Becker S, Leberrier P, Bernard P. Hemorrhagic erysipelas of the lower limbs: 5 cases. *Ann Dermatol Venereol.* 2004;131:833.
33. Estines O, Coste N, Perceau G, Becker S, Leberrier P, Bernard P. Erysipèle hémorragique: intérêt d'une courte corticothérapie adjuvante (3 cas). *Ann Dermatol Venereol.* 2003;130:523–6.
34. Weng QY, Raff AB, Cohen JM, Gunasekera N, Okhovat JP, Vedak P, et al. Costs and consequences associated with misdiagnosed lower extremity cellulitis. *JAMA Dermatol.* 2017;153:141.
35. Stone DR, Gorbach SL. Necrotizing fasciitis. The changing spectrum. *Dermatol Clin.* 1997;15:213–20.
36. Roujeau J. Necrotizing fasciitis. Clinical criteria and risk factors. *Ann Dermatol Venereol.* 2001;128:376–81.
37. Wong CH, Khin LW, Heng KS, Tan KC, Low CO. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med.* 2004;32:1535–41.
38. Wall DB, Klein SR, Black S, de Virgilio C. A simple model to help distinguish necrotizing fasciitis from nonnecrotizing soft tissue infection. *J Am Coll Surg.* 2000;191:227–31.
39. Barie PS. The laboratory risk indicator for necrotizing fasciitis (LRINEC) score: useful tool or paralysis by analysis? *Crit Care Med.* 2004;32:1618–9.
40. Descamps V, Lejoyeux F, Marck Y, Bouscarat F, Crickx B, Belaich S. Erysipelas-like mercury exanthem. *Contact Dermatitis.* 1997;36:277–8.
41. Lucht F. Quelle prise en charge pour l'érysipèle? Traitement antibiotique: molécules, voies d'administration. *Ann Dermatol Venereol.* 2001;128:345–7.
42. Lee GC, Hall RG, Boyd NK, Dallas SD, Du LC, Treviño LB, et al. A prospective observational cohort study in primary care practices to identify factors associated with treatment failure in *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2016;15:58.
43. Perl B, Gottehrer NP, Raveh D, Schlesinger Y, Rudensky B, Yinnon AM. Cost-effectiveness of blood cultures for adult patients with cellulitis. *Clin Infect Dis.* 1999;29:1483–8.
44. Woo PC, Lum PN, Wong SS, Cheng VC, Yuen KY. Cellulitis complicating lymphoedema. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19:294–7.
45. Leppard BJ, Seal DV, Colman G, Hallas G. The value of bacteriology and serology in the diagnosis of cellulitis and erysipelas. *Br J Dermatol.* 1985;112:559–67.
46. ACUTE Medicine. Guidelines on the management of cellulitis in adults. CREST Clin Resour Effic Support Team (CREST)2005. [consultado 2021 Feb 08]. Available from: [https://www.rcem.ac.uk/docs/External%20Guidance/10n.%20Guidelines%20on%20the%20management%20of%20cellulitis%20in%20adults%20\(CREST,%202005.pdf](https://www.rcem.ac.uk/docs/External%20Guidance/10n.%20Guidelines%20on%20the%20management%20of%20cellulitis%20in%20adults%20(CREST,%202005.pdf)
47. Hook EW, Hooton TM, Horton CA, Coyle MB, Ramsey PG, Turck M. Microbiologic evaluation of cutaneous cellulitis in adults. *Arch Intern Med.* 1986;146:295–7.
48. Duvanel T, Auckenthaler R, Rohner P, Harms M, Saurat JH. Quantitative cultures of biopsy specimens from cutaneous cellulitis. *Arch Intern Med.* 1989;149:293–6.
49. Bernard P. Streptococcal cause of erysipelas and cellulitis in adults. *Arch Dermatol.* 1989;125:779.
50. Bernard P, Toty L, Mounier M, Denis F, Bonnetblanc JM. Early detection of streptococcal group antigens in skin samples by latex particle agglutination. *Arch Dermatol.* 1987;123:468–70.
51. Lazzarini L, Conti E, Tositti G, Lalla F de. Erysipelas and cellulitis: clinical and microbiological spectrum in an Italian tertiary care hospital. *J Infect.* 2005;51:383–9.
52. Krasagakis K, Valachis A, Maniatakis P, Krüger-Krasagakis S, Samonis G, Tosca AD. Analysis of epidemiology, clinical features and management of erysipelas. *Int J Dermatol.* 2010;49:1012–7.
53. Saeed K, Ahmad N, Dryden M. The value of procalcitonin measurement in localized skin and skin structure infection, diabetic foot infections, septic arthritis and osteomyelitis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2014;14:47–54.
54. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2006;34:1996–2003.
55. Zil-E-Ali A, Naqvi S, Tariq M. Procalcitonin: a powerful rescuer on surgical floors. *Cureus.* 2017;9: e1446.
56. Friederichs J, Hutter M, Hierholzer C, Novotny A, Friess H, Bühren V, et al. Procalcitonin ratio as a predictor of successful surgical treatment of severe necrotizing soft tissue infections. *Am J Surg.* 2013;206:368–73.
57. Wilson MP, Schneir AB. A case of necrotizing fasciitis with a LRINEC score of zero: clinical suspicion should trump scoring systems. *J Emerg Med* 2013;44:928–31.
58. Elder D. Lever's histopathology of the skin. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
59. Perrot JL, Perrot S, Laporte Simitsidis S. Existe-t-il une place pour les anticoagulants dans le traitement de l'érysipèle? *Ann Dermatol Venereol.* 2001;128:352–7.
60. Tayal VS, Hasan N, Norton HJ, Tomaszewski CA. The effect of soft-tissue ultrasound on the management of cellulitis in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2006;13:384–8.
61. Castleberg E, Jensen N, Dinh VA. Diagnosis of necrotizing fasciitis with

- bedside ultrasound: the STAFF exam. *West J Emerg Med*. 2014;15:111–3.
62. Schmid MR, Kossmann T, Duewell S. Differentiation of necrotizing fasciitis and cellulitis using MR imaging. *Am J Roentgenol*. 1998;170:615–20.
 63. Guberman D, Gilead LT, Zlotogorski A, Schamroth J. Bullous erysipelas: a retrospective study of 26 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:733–7.
 64. Lane S, Johnston K, Sulham KA, Syed I, Pollack CV, Holland T, et al. Identification of patient characteristics influencing setting of care decisions for patients with acute bacterial skin and skin structure infections: results of a discrete choice experiment. *Clin Ther*. 2016;38:531–44.e9.
 65. Jorup-Rönström C, Britton S, Gavlevik A, Gunnarsson K, Redman AC. The course, costs and complications of oral versus intravenous penicillin therapy of erysipelas. *Infection*. 1984;12:390–4.
 66. Madaras-Kelly KJ, Remington RE, Oliphant CM, Sloan KL, Bearden DT. Efficacy of oral β -Lactam versus non- β -Lactam treatment of uncomplicated cellulitis. *Am J Med*. 2008;121:419–25.
 67. Wells RD, Mason P, Roarty J, Dooley M. Comparison of initial antibiotic choice and treatment of cellulitis in the pre- and post-community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* eras. *Am J Emerg Med*. 2009;27:436–9.
 68. Hirschmann J V, Raugi GJ. Lower limb cellulitis and its mimics. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:163.e1–12.
 69. Chosidow O, Saiag P, Pinquier L, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cellulitis: a cautionary note. *Arch Dermatol*. 1991;127:1845–6.
 70. Holder EP, Moore PT, Browne BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and necrotising fasciitis. *Drug Saf*. 1997;17:369–73.
 71. Crickx B. Erysipèle: évolution médicale sous traitement. Complications. *Ann Dermatol Venerol*. 2001;128:358–62.
 72. Pavlotsky F, Amrani S, Trau H. Recurrent erysipelas: risk factors. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2004;2:89–95.
 73. Cox NH, Colver GB, Paterson WD. Management and morbidity of cellulitis of the leg. *J R Soc Med*. 1998;91:634–7.
 74. Dalal A, Eskin-Schwartz M, Mimouni D, Ray S, Days W, Hodak E, et al. Interventions for the prevention of recurrent erysipelas and cellulitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD009758.
 75. Thomas KS, Crook AM, Nunn AJ, Foster KA, Mason JM, Chalmers JR, et al. Penicillin to prevent recurrent leg cellulitis. *N Engl J Med*. 2013;368:1695–703.

An Incidental Finding of a Double-Lumen Trachea

Um Achado Incidental de Uma Traqueia de Duplo-Lúmen



Krzysztof PIERSIALA^{1,2}, Anna LOROCH¹, Joanna JACKOWSKA³, Malgorzata WIERZBICKA^{3,4}
Acta Med Port 2021 Mar;34(3):229-231 ▪ <https://doi.org/10.20344/amp.12000>

ABSTRACT

The aim of this case report is to present an incidental finding of a firm tracheal septum in a 61-year-old woman. The patient was admitted to the hospital with mild dyspnea and a preliminary diagnosis of a tracheal subglottic stenosis. During microlaryngoscopy, just below the subglottic stenosis, a firm, vertical symphysis (septum), forming a double-lumen trachea was found. There was no record of any previous difficulties with intubation. A computed tomography scan performed after the microlaryngoscopy revealed an airway branch arising from the trachea at the level of thyroid gland and joining its lumen below. The radiological and endoscopic findings in the presented case hardly resemble the conditions described in the literature, as the discovered septum does not have a pseudomembranous nature, nor does it form a tracheal bronchus. Therefore, the finding is thought to be an unusual complication of multiple intubations in the past. This is an extremely rare finding and it is important to share our experience in managing a patient with the aforementioned post-intubation complications.

Keywords: Laryngoscopy; Tracheal; Tracheal Stenosis

RESUMO

O objetivo deste relato de caso é apresentar um achado incidental de um septo traqueal numa mulher de 61 anos. A paciente foi internada no hospital com dispneia leve e diagnóstico preliminar de estenose subglótica traqueal. A microlaringoscopia realizada mostrou uma sínfise vertical firme (septo) logo abaixo da estenose subglótica, formando uma traqueia de duplo lúmen. Não houve registo de qualquer dificuldade prévia com a intubação. A tomografia computadorizada realizada após a microlaringoscopia revelou um ramo da via aérea originando-se a partir da traquéia ao nível da glândula tireóide e unindo-se ao seu lúmen em baixo. Os achados radiológicos e endoscópicos do caso apresentado dificilmente se assemelham aos descritos na literatura, pois o septo descoberto não é pseudomembranoso, nem forma um brônquio traqueal. Assim, julga-se que o achado seja uma complicação pouco comum no contexto de múltiplas intubações no passado. Este é um achado extremamente raro pelo que é importante partilhar a nossa experiência no tratamento de um doente com as complicações pós-intubação supra-citadas.

Palavras-chave: Estenose da Traqueia; Laringoscopia; Traqueia

INTRODUCTION

The review of literature describing anomalies of tracheo-bronchial anatomy estimates the prevalence of congenital malformations to be 1% - 12% among the population of patients undergoing diagnostic endoscopic procedures in intrathoracic airways.¹ However, the majority of anomalies of tracheobronchial anatomy are caused by previous intubation.² In this article, we present a case of a double-lumen trachea. This is an extremely rare complication of intubation and it is crucial to share our experience in management of patient with aforementioned tracheal malformation, especially due to the fact that radiologic and endoscopic findings in this case are unusual for acquired, post-intubation complication.

CASE REPORT

We present the case of a 61-year-old female with an incidentally found double-lumen trachea. Microlaryngoscopy was performed because of the patient's subglottic stenosis and it showed a firm vertical tracheal septum forming a double-lumen trachea. The patient was admitted to the hospital with mild dyspnea associated with an upper res-

piratory tract infection (URTI) and preliminary diagnosis of a tracheal subglottic stenosis visualized in laryngoscopy (the narrowest part measuring 7.5 mm). During surgery, just under the subglottic stenosis, a firm, vertical symphysis (septum), forming a double-lumen trachea was found in microlaryngoscopy (Fig. 1). The stiffness of the septum prevented the tracheoscope from passing through. The patient's history, however, did not include previous difficulties with intubation (during nephrectomy, laparoscopy, or hysterectomy). The patient suffered also from an episode of tracheitis and pneumonia earlier that year. A computed tomography scan performed after the endoscopic examination revealed an airway branch with a 7 mm diameter arising from the trachea at the level of the thyroid gland and joining its lumen 20 mm below (Fig. 2).

The mechanical balloon dilatation of the tracheal stenosis located above the septum was performed leaving the tracheal septum intact. As the patient's general condition after the procedure was stable and she did not experience difficulties in breathing, the patient was discharged home and instructed to return for follow-up in the outpatient

1. Student Research Group. Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery. University of Medical Sciences. Poznań. Poland.

2. Division of Ear, Nose and Throat Diseases. Department of Clinical Sciences. Intervention and Technology. Karolinska Institutet. Stockholm. Sweden.

3. Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery. University of Medical Sciences. Poznań. Poland.

4. Institute of Human Genetics. Polish Academy of Sciences. Poznań. Poland.

✉ Autor correspondente: Joanna Jackowska. drjackowska@gmail.com

Recebido: 01 de março de 2019 - Aceite: 23 de setembro de 2019 - Online issue published: 01 de março de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021





Figure 1 – Double-lumen trachea visualized during laryngoscopy

setting. After six months, a bronchofiberoscopy was performed showing good result of previous tracheal stenosis dilatation. The tracheal anomaly was still present and unchanged compared to the previous examination.

DISCUSSION

A review of the literature on such anomalies suggests 1) tracheal bronchus, 2) obstructive pseudomembranes (as a complication of endotracheal intubation or infections), 3) pleural junctional line that could give a false impression of a septum in diagnostic imaging or 4) tracheal secretions.

Congenital defects of the lower airways are mostly clinically relevant, in which case they are usually diagnosed and managed early in life. However, they may also not manifest

clinically and therefore become fortuitous findings.³⁻⁵ They can also be associated with other syndromes. Tracheal bronchus represents one of the congenital anomalies that rarely bears any clinical relevance,⁶ but is not an uncommon finding, with 0.1% - 5% incidence during bronchoscopy.⁷ Tracheal bronchi form as a result of abnormal evolution of the lung buds in the gestational period, arise mostly from the middle or lower parts of the trachea⁶ and are directed towards the upper lobes.⁸ As it can also be associated with tracheal stenosis, a tracheal bronchus could seem like a plausible differential diagnosis for our patient's malformation. In this case, however, the airway branch leaves the trachea only to join its lumen 2 cm below.

Preoperatively, one of the most probable causes of tracheal stenosis was presumably a stenosis secondary to endotracheal intubation. The patient underwent three independent surgeries (nephrectomy, laparoscopy, hysteroscopy) in the past, under general anesthesia with the use of endotracheal tubes. Despite the increasing awareness of the possible complications of incorrect or prolonged intubation among intensive care teams, the incidence of tracheal stenosis with this etiology remains high.⁹ A cuff pressure over 30 mmHg can lead to mucosal ischemia and consequently damage in the cartilage structure. If present, it may eventually cause fibrosis and circumferential stenosis of the trachea.¹⁰ The most commonly observed sign of this finding is dyspnea, the severity of which depends on the degree of stenosis. Mild cases of subglottic stenosis may not require surgical treatment. In severe cases, surgical treatment is needed, and surgical procedures might be categorized into open or endoscopic neck surgery with resection of stenotic

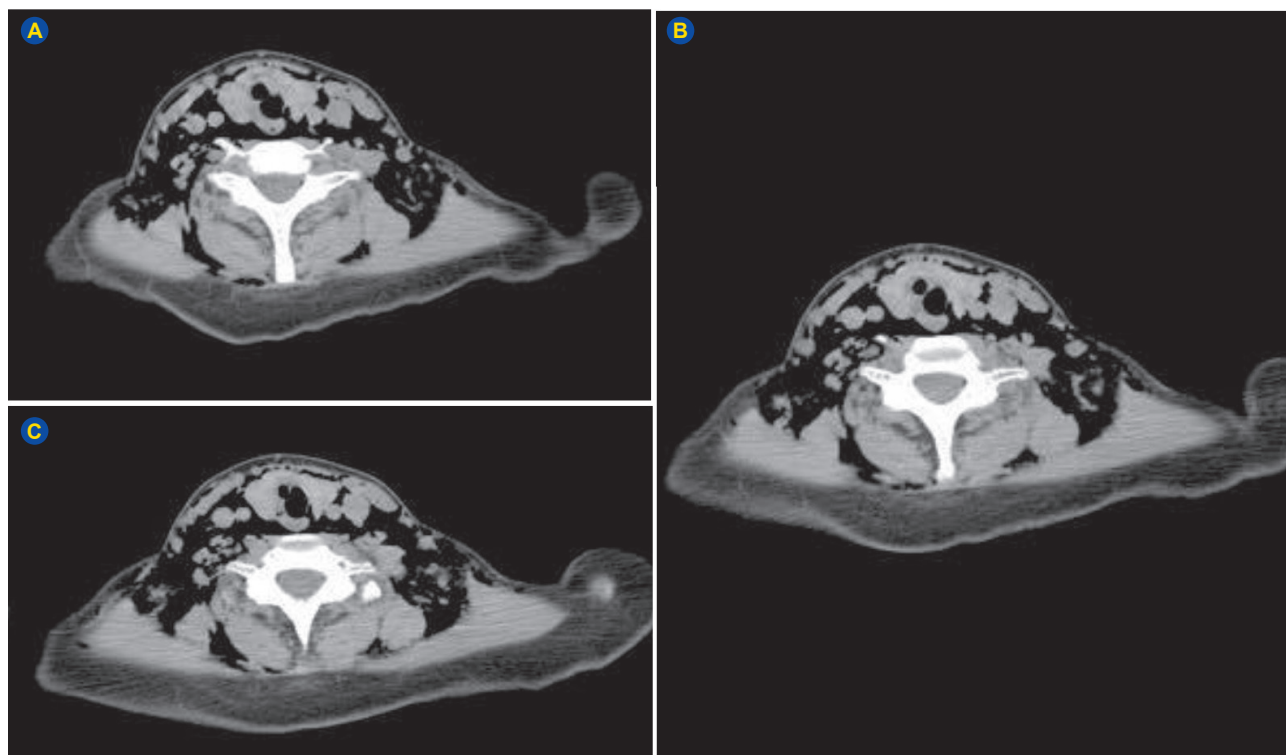


Figure 2 – CT scan showing an airway branch with a 7 mm diameter arising from the trachea at the level of thyroid gland (A) and joining its lumen 20 mm below (C)

fragment or endoscopic mechanical dilatation by balloons or rigid instruments.

The other common causes of tracheal stenosis in adults are infectious or inflammatory diseases.¹¹ This could be considered in this case as the patient was treated for tracheitis in the past. However, both causes were excluded intraoperatively, as the observed picture of a firm septum dividing the lumen of the trachea did not morphologically resemble these suspected entities.

Pseudomembrane is also a likely explanation for a septum formed in the trachea. It could either have an idiopathic or post-infectious etiology. As a complication of endotracheal intubation, it is rare and could be severe - it may induce a life-threatening obstruction of the airways¹² and may present itself as atelectasis, respiratory infection^{13,14} or post-extubation stridor.¹⁵ Its appearance is explained by the mucosal ischemia caused by the intubation tube, resulting in overproduction of growth factors¹⁶ or secretions.¹³ Most of them, however, overlie the tracheal mucous membrane, slowly causing obstruction, instead of presenting as a vertical septum in the trachea.

The radiological and endoscopic findings in the presented case do not resemble any condition described in the literature. Therefore, the theory about a congenital defect with minor influence on the patient's clinical condition cannot be rejected. However, the patient's history of uncomplicated previous intubations and recent tracheitis strongly refute this thesis. Thus, we hypothesized that in this case the most probable explanation for the cause of this lesion is an uncommon presentation of complications resulting from endotracheal intubation. It is essential to perform a bron-

chofiberoscopy regularly as well as a thorough observation of the patient. So far, we assume that the tracheal septum is clinically irrelevant, even though it may predispose to dyspnea or inflammation. Although this anomaly is a rare finding in humans, it is important for clinicians to be aware of its presence. This case report suggests that a double-lumen trachea is not a life-threatening condition and it can be managed with a 'watch and wait' approach.

PROTECTION OF HUMANS AND ANIMALS

The authors declare that the procedures were followed according to the regulations established by the Clinical Research and Ethics Committee and to the Helsinki Declaration of the World Medical Association updated in 2013.

DATA CONFIDENTIALITY

The authors declare having followed the protocols in use at their working center regarding patients' data publication.

INFORMED CONSENT

Obtained.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest. No funding was received for this project.

FUNDING SOURCES

The authors declare that there were no external sources of study for the performance of this article.

REFERENCES

- McDonough RJ, Niven AS, Havenstrite KA. Congenital pulmonary airway malformation: a case report and review of the literature. *Respirat Care*. 2012;57:302-6.
- Wain JC. Postintubation tracheal stenosis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;21:284-9.
- Graça A, Lucas M, Pereira L, Barreto C, Lobo L, Gonçalves M, et al. Sliding tracheoplasty: a good choice for the treatment of congenital tracheal stenosis. *Acta Med Port*. 2004;17:247-52.
- Oliveira-Santos JA, Pereira-da-Silva L, Clington A, Serelha M. Neonatal bronchoscopy: a retrospective analysis of 67 cases and a review of their indications. *Acta Med Port*. 2004;17:341-8.
- Gonlugur U, Efeoglu T, Kaptanoglu M, Akkurt I. Major anatomical variations of the tracheobronchial tree: bronchoscopic observation. *Anat Sci Int*. 2005;80:111-5.
- Zach MS, Eber E. Adult outcome of congenital lower respiratory tract malformations. *Thorax*. 2001;56:65-72.
- Ruchonnet-Mettrailler I, Abou Taam R, de Blic J. Presence of tracheal bronchus in children undergoing flexible bronchoscopy. *Respirat Med*. 2015;109:846-50.
- Setty SP, Michaels AJ. Tracheal bronchus: case presentation, literature review, and discussion. *J Trauma*. 2000;49:943-5.
- Donatelli J, Gupta A, Santhosh R, Hazelton TR, Nallamshetty L, Macias A, et al. To breathe or not to breathe: a review of artificial airway placement and related complications. *Emerg Radiol*. 2014;22:171-9.
- De S, De S. Post intubation tracheal stenosis. *Indian J Crit Care Med*. 2008;12:194-7.
- Abdala FA. Benign tracheal stenosis. *Chest Surgery*. Berlin Heidelberg: Springer; 2015:31-40.
- Desir A, Ghaye B. Congenital abnormalities of intrathoracic airways. *Radiol Clin North Am*. 2009;47:203-25.
- Sehgal IS, Dhooria S, Bal A, Aggarwal AN, Behera D, Agarwal R. Obstructive fibrinous tracheal pseudomembrane after endotracheal intubation. *Respir Care*. 2016;61:1260-6.
- Arenas-de Larriva M del S, Cosano-Povedano J, Cosano-Povedano A. Inflammatory tracheal pseudomembrane. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:307-8.
- Crespo-Lessmann A, Torrego-Fernández A. Obstructive inflammatory tracheal pseudomembrane. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:402-4.
- Fiorelli A, Vicidomini G, Messina G, Santini M. Spontaneous expectoration of an obstructive fibrinous tracheal pseudomembrane after tracheal intubation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40:261-3.



Íris Santos SILVA^{✉1}, Renata MARTELLO¹, António MENDES¹, Albertino CHAVES²
Acta Med Port 2021 Mar;34(3):232-235 • <https://doi.org/10.20344/amp.11912>

RESUMO

O hematocolpos consiste na obstrução do fluxo menstrual por uma anomalia do trato genital, sendo a mais frequente o hímen imperfurado, uma patologia pouco comum (prevalência de 1:1000 – 1:16 000). Geralmente é uma condição assintomática até a menarca, quando ocorre acumulação de sangue na vagina (hematocolpos) ou no útero (hematometra). Um sintoma raro de hematocolpos é a retenção urinária. Apresentamos o caso de uma adolescente de 12 anos, sem menarca e com estadio sexual de Tanner M4/P5, que recorreu ao nosso serviço de urgência com dor abdominal e retenção urinária. Com o intuito de sensibilizar para esta patologia rara, fizemos uma breve revisão teórica orientada para o rápido diagnóstico e tratamento da mesma.

Palavras-chave: Adolescente; Hematocolpos; Hímen; Retenção Urinária/etiologia

ABSTRACT

Hematocolpos is an obstruction of the menstrual flow due to an anomaly of the genital tract, with imperforate hymen being the most common one. It is an uncommon condition, with a prevalence of 1:1000 – 1:16 000. It is usually an asymptomatic condition until the onset of menarche, when there is accumulation of blood in the vagina (hematocolpos) or in the uterus (hematometra). A rare symptom of hematocolpos could be urinary retention. Our case report is about a 12-year-old girl, with no menarche and Tanner stage M4/P5, who was admitted to our emergency department with abdominal pain and urinary retention. A brief review of this rare condition is presented, in order to remind clinicians about its existence, so that it can be diagnosed and treated as quickly as possible.

Keywords: Adolescent; Hematocolpos; Hymen; Urinary Retention/etiology

INTRODUÇÃO

As anomalias estruturais do aparelho reprodutor feminino podem-se manifestar em fases diferentes do crescimento.¹ O hímen é um remanescente embriológico do tecido mesodérmico, que, normalmente, perfura durante os últimos estágios do desenvolvimento embrionário. Quando imperfurado é a anomalia obstrutiva mais frequente do trato genital feminino, com uma prevalência de 1:1000 meninas recém-nascidas.²⁻⁶

Os sintomas mais comuns do hímen imperfurado são dor abdominal cíclica, dor lombar e tumefacção pélvica, geralmente entre os 13 e 15 anos de idade (quando ocorre a menarca). Apesar da inexistência de menarca, as características sexuais secundárias encontram-se habitualmente bem desenvolvidas. Como o fluxo vaginal é obstruído, o sangue menstrual acumula-se na vagina (hematocolpos) e no útero (hematometra).⁷ A retenção urinária aguda é uma apresentação rara de hematocolpos.^{3,8}

CASO CLÍNICO

Adolescente de 12 anos de idade, do sexo feminino, trazida ao serviço de urgência pediátrica por quadro de retenção urinária com duração de 10 horas. Foi feita referência a dor abdominal esporádica com quatro meses de evolução, associada a obstipação e localizada aos quadrantes inferiores e região pélvica, sendo de caráter constante e agudizado no dia da vinda. Negava dor ou ardor miccional,

febre, vômitos ou perda ponderal.

Como antecedentes pessoais, apresentava rinite alérgica e duas cirurgias prévias (remoção de quisto sebáceo e fibroma na língua). Não havia apresentado menarca até ao momento. Sem antecedentes familiares de relevo.

Ao exame objetivo verificou-se estadio de Tanner M4/P5, palpação dolorosa nos quadrantes inferiores, com globo vesical. Foi algaliada e, após o esvaziamento vesical, mantinha uma ligeira massa no hipogastro, algo desconfortável a palpação.



Figura 1 – Hímen imperfurado protruso

1. Serviço de Pediatria. Hospital Sousa Martins. Unidade Local de Saúde da Guarda. Guarda. Portugal.

2. Serviço de Ginecologia e Obstetria. Hospital Sousa Martins. Unidade Local de Saúde da Guarda. Guarda. Portugal.

✉ Autor correspondente: Íris Santos Silva. irissantosilva.92@gmail.com

Recebido: 31 de maio de 2019 - **Aceite:** 16 de setembro de 2019 - **First published:** 18 de setembro de 2020 - **Online issue published:** 01 de fevereiro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021



Foi solicitada colaboração da Ginecologia, que confirmou a presença de hímen imperfurado (Fig. 1) e realizou estudo ecográfico, que revelou presença de massa de sangue intravaginal (hematocolpos) (Fig.s 2 e 3).

A avaliação analítica pré-operatória apresentava 18 470 leucócitos/uL com 90% de neutrófilos, proteína C reativa negativa, tempos de coagulação normais e sumária de urina sem alterações. A adolescente, em contexto de urgência, foi submetida a permeabilização do hímen (himenotomia cruciforme, seguida de excisão central circular) sob

anestesia geral (Fig. 4), com drenagem de cerca de 1,5 L de conteúdo hemático.

Realizou-se antibioterapia com flucloxacilina endovenosa e clindamicina tópica. Ao segundo dia de internamento, a doente mostrou boa evolução clínica, foi confirmada a permeabilidade do hímen com cotonete e não existiam sinais inflamatórios. Teve alta médica ao terceiro dia, com indicação de manutenção de clindamicina tópica por mais dois dias e flucloxacilina oral até cumprir oito dias. Os ciclos menstruais seguintes foram regulares.

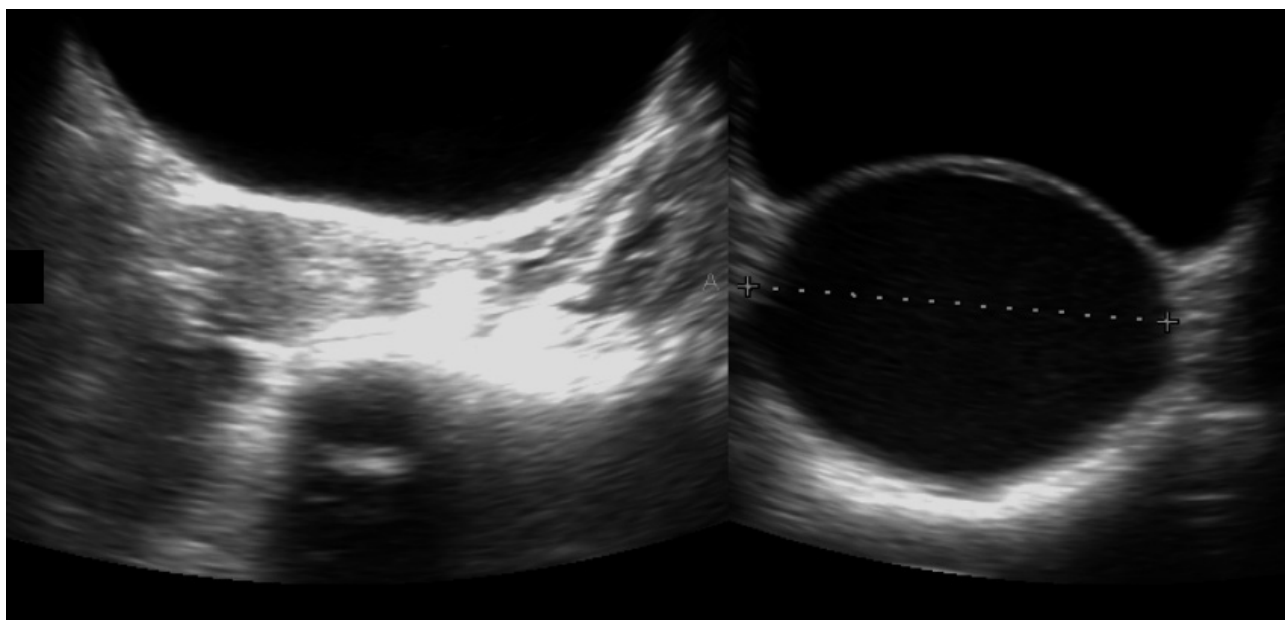


Figura 2 – Bexiga distendida e acumulação de sangue no canal vaginal

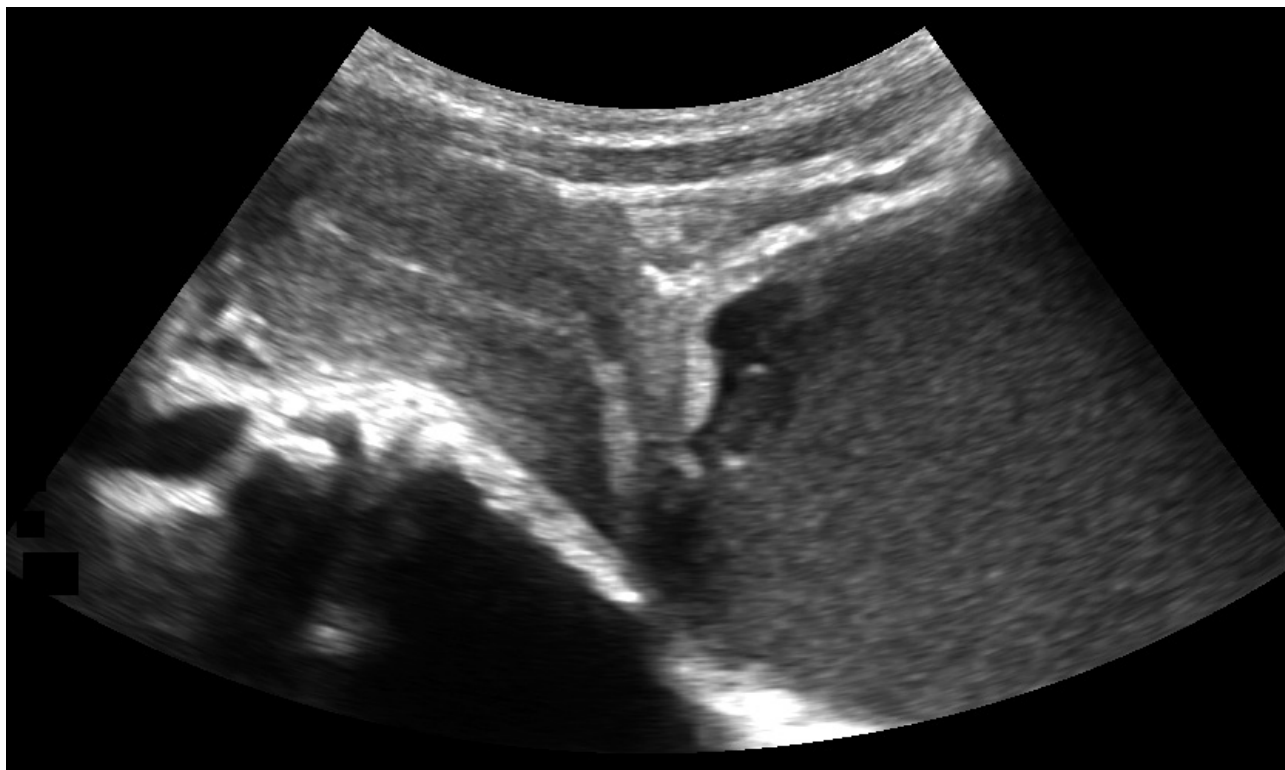


Figura 3 – Sangue acumulado no canal vaginal

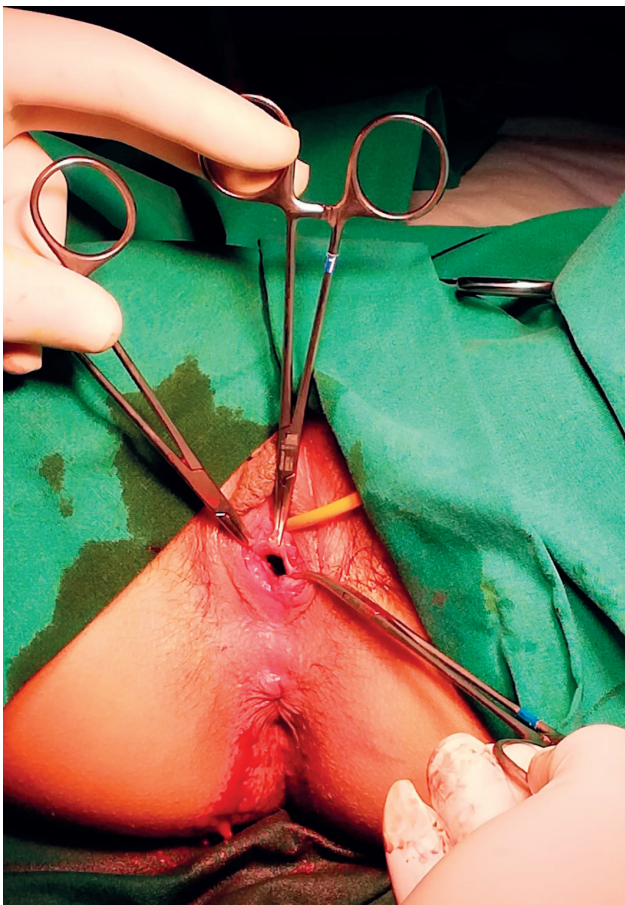


Figura 4 – Aspecto pós-operatório, após himenotomia

DISCUSSÃO

O hímen é uma membrana que se desenvolve embriologicamente através da fusão da extremidade caudal dos ductos paramesonéfricos e do seio urogenital. A porção central desta membrana perfura através da degeneração das suas células epiteliais. A falha da degeneração, e subsequente perfuração, dessas células leva a um hímen denominado imperfurado,² geralmente, diagnosticado nos recém-nascidos ou, posteriormente, na adolescência. Numa adolescente com dor abdominal cíclica, sintomas de pressão e, frequentemente, massa abdominal e/ou pélvica, podemos estar perante um hematocolpos. Esta é uma condição rara, causada pela obstrução do fluxo sanguíneo menstrual, devido a uma anomalia obstrutiva do trato genital.^{1,3,8}

A causa mais comum é o hímen imperfurado, com uma incidência muito baixa, de 1:1000 a 1:16 000 mulheres, embora os dados epidemiológicos sejam escassos. McCann *et al* relataram uma incidência de 1,2% (n = 114) num estudo descritivo sobre achados genitais em meninas com idades entre 10 meses e 10 anos de idade, e Evans *et al* encontraram uma taxa de 6,7% de hímen imperfurado (n = 254) no seu trabalho sobre malformações vaginais. Normalmente, esta anomalia ocorre de forma isolada, embora, em alguns casos, ocorrências familiares ou hereditárias tenham sido relatadas.⁷⁻⁹ Além disso, a ocorrência de anomalias combinadas (por exemplo, hímen imperfurado e septo vaginal

transverso), embora seja rara, já foi relatada, sendo portanto necessária avaliação pré-operatória cuidadosa para exclusão dos septos vaginais transversos.³

O estudo ecográfico é o exame de escolha para a maioria dos casos de hímen imperfurado com hematocolpos e hematometra relatados na literatura. Este é importante não apenas para confirmar a ocorrência de hematocolpos, mas também da causa subjacente, através da diferenciação entre hímen imperfurado ou septo vaginal.¹¹ Esta realiza-se através da manobra de Valsalva: um hímen imperfurado deve ser protuberante, ao contrário do que ocorre com o septo vaginal transverso.⁷ A ecografia exclui ainda a ocorrência de outras malformações mullerianas ou anormalidades urológicas, que podem estar relacionadas com estas em 25% a 90% das mulheres.⁹ Apesar da importância da ecografia nestas situações, muitas vezes, recorre-se à ressonância magnética para uma avaliação complementar, sobretudo se houver suspeita de malformação uterina obstrutiva alta.¹ A retenção urinária aguda, verificada nesta doente, é uma apresentação muito rara de hematocolpos, com poucos casos relatados na literatura,⁸ devendo-se aos efeitos mecânicos exercidos pelo fluxo menstrual obstruído sobre a bexiga e a uretra.¹⁰ Pelo mesmo efeito de compressão, outros sintomas que podem estar presentes são a obstipação, o edema dos membros inferiores, e a dor lombar, devido à irritação do plexo sagrado ou das raízes nervosas.⁷

O diagnóstico precoce de um hímen imperfurado é importante, pois esta situação clínica pode levar a complicações graves, nomeadamente infecções, hidronefrose, insuficiência renal, endometriose e subfertilidade.^{2,7} O tratamento é destinado a restabelecer o fluxo vaginal e consiste em himenotomia sob anestesia local ou geral. Podem ser utilizadas incisões simples verticais, em forma de T, ou cruciformes, em forma de X. A técnica utilizada foi incisão, em forma de X, central circular. Optou-se por fazer uma incisão cruciforme, uma vez que tem a vantagem de reduzir o risco de lesão na uretra, seguida de uma excisão central circular para manter um hímen anular intacto.^{6,11} A fixação da mucosa vaginal ao intróito evita a reestenose e resulta em pós-operatório sem complicações.^{2,5} Contudo, neste caso, devido à espessura do hímen, optou-se por não se realizar a fixação.

O hematocolpos, apesar de raro, é uma causa de dor abdominal e retenção urinária em adolescentes, de modo que se deve levantar a suspeita quando a estas queixas se associa a ausência de menarca.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial publicada em 2013.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu

centro de trabalho acerca da publicação de dados.

CONSENTIMENTO DO DOENTE

Obtido.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesses relacionados com o presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho não recebeu qualquer tipo de suporte financeiro de nenhuma entidade no domínio público ou privado.

REFERÊNCIAS

1. Kachhawa G, Kriplani A. Management of reproductive tract anomalies. J Obstet Gynecol India. 2017;67:162–7.
2. Mwenda AS. Imperforate hymen - a rare cause of acute abdominal pain and tenesmus: case report and review of the literature. Pan Afr Med J. 2013;15:28.
3. Khemchandani S, Devra A, Gupta S. An unusual case of urinary tract obstruction due to imperforate hymen in an 11-month-old infant. Indian J Urol. 2007;23:198–9.
4. Silva S, Almeida S. Causa rara de dor abdominal numa adolescente. Acta Pediatr Port. 2008;39:216-8.
5. Laghzaoui O. Congenital imperforate hymen. BMJ Case Rep. 2016;2016:bcr2016215124.
6. Temizkan O, Kucur SK, Ağar S, Gözükar I, Akyol A, Davas I. Virginity sparing surgery for imperforate hymen: report of two cases and review of literature. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2012;13:278-80.
7. Lardenoije C, Aardenburg R, Mertens H. Imperforate hymen: a cause of abdominal pain in female adolescents. BMJ Case Rep. 2009;2009:bcr08.2008.0722.
8. Patoulas I, Prodromou K, Kallergis K, Koutsoumis G. Acute urinary retention due to hematocolpos: report of two cases. J Pediatr Surg Case Rep. 2013;1:189–91.
9. Chircop R. A case of retention of urine and haematocolpometra. Eur J Emerg Med. 2003;10:244-5.
10. Chang JW, Yang LY, Wang HH, Wang JK, Tiu CM. Acute urinary retention as the presentation of imperforate hymen. J Chin Med Assoc. 2007;70:559–61.
11. Egbe TO, Kobenge FM, Wankie EM. Virginity-sparing management of hematocolpos with imperforate hymen: case report and literature review. JCMS Case Rep. 2019;7:2050313X19846765.

Escrofuloderma Como Manifestação Inicial de Infecção por *Mycobacterium tuberculosis*

Scrofuloderma as Initial Presentation of *Mycobacterium tuberculosis* Infection

Diogo CEREJEIRA^{✉1}, João ALVES¹, Liliana ALVES²

Acta Med Port 2021 Mar;34(3):236-236 • <https://doi.org/10.20344/amp.12797>

Palavras-chave: *Mycobacterium tuberculosis*; Tuberculose Cutânea

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*; Tuberculosis, Cutaneous



Figura 1 – Nódulos supurativos abcedados da região cervical, com aproximadamente um mês de evolução

Doente do sexo feminino de 73 anos, natural de Cabo Verde, previamente saudável, foi observada pelo aparecimento de três tumefações dolorosas localizadas na região cervical (Fig. 1). A ultrassonografia realizada revelou uma série de coleções purulentas, contíguas entre si. Foi então realizada uma tomografia computadorizada cervico-torácica que corroborou os achados da ultrassonografia e descartou adenopatias com critérios patológicos ou alterações do parênquima pulmonar. As serologias do vírus da imunodeficiência humana foram negativas. A prova da tuberculina foi positiva (30 mm). Após punção aspirativa de agulha fina de uma das lesões, foi isolada a presença de *Mycobacterium tuberculosis complex* em exame cultural, compatível com o

diagnóstico de escrofuloderma. De acordo com os testes de sensibilidade a antimicrobianos, completou seis meses de terapêutica com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, verificando-se a resolução completa das lesões e a ausência de recidiva após dois anos de seguimento.

O escrofuloderma é uma forma de manifestação rara da tuberculose¹ que resulta da extensão directa da infecção para a pele, com ou sem envolvimento pulmonar associado.² O diagnóstico diferencial é vasto, mas deverá ser considerado em doentes de países endémicos ou com lesões semelhantes às descritas.³ Atrasos no diagnóstico podem conduzir a ulceração e fistulização, com consequente aumento da morbilidade e sequelas cutâneas.

PROTECÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial atualizada em 2013. **CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS:** Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados. **CONSENTIMENTO INFORMADO:** Obtido. **CONFLITOS DE INTERESSE:** Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse relativamente ao presente artigo. **FONTES DE FINANCIAMENTO:** Sem fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. Puri N. A clinical and histopathological profile of patients with cutaneous tuberculosis. *Indian J Dermatol.* 2011;56:550-2.
2. Lai-Cheong JE, Perez A, Tang V, Martinez A, Hill V, Menagé HdP. Cutaneous manifestations of tuberculosis. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32:461-6.
3. Haase O, Von Thomsen A, Zillikens D, Solbach W, Kahle B. Recurrent abscesses of the neck: scrofuloderma. *JAMA Dermatol.* 2014;150:909-10.

1. Serviço de Dermatovenerologia. Hospital Garcia de Orta, EPE. Almada. Portugal.

2. Serviço de Infeciologia. Hospital Garcia de Orta, EPE. Almada. Portugal.

✉ Autor correspondente: Diogo Cerejeira. diogo_cerejeira@hotmail.com

Recebido: 08 de setembro de 2019 - Aceite: 04 de novembro de 2019 - Online issue published: 01 de março de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021



SARS-CoV-2 and Cancer: Beyond Immunosuppression

SARS-CoV-2 e Cancro: Para Além da Imunossupressão

Keywords: COVID-19; Immunosuppression; Neoplasms; SARS-CoV-2

Palavras-chave: COVID-19; Imunossupressão; Neoplasias; SARS-CoV-2

Dear Editor,

Over the last year the COVID-19 pandemic has led to more than 83 million cases and 1.8 million deaths worldwide.¹ Several conditions, such as cancer, have been identified as potential risk factors for poor outcomes of COVID-19, including the need for intensive care, invasive ventilation and death.² These results have mainly been attributed to immunosuppression. Nevertheless, it is now known that the overproduction of pro-inflammatory cytokines (including IL-1 β , IL-6, IFN- γ , and TNF- α), along with an increase in IL-10 and lymphopenia, leads to an IL-6-mediated systemic inflammation, resulting in end-organ damage, especially in the lung, with severe acute respiratory distress syndrome, and the need for critical care to ensure optimal treatment.³ Moreover, the results of the RECOVERY trial support the use of the anti-inflammatory and immunosuppressive drug dexamethasone in the inflammatory phase of the disease, since it reduced mortality in patients with severe COVID-19 and the need for respiratory support.⁴

As such, cancer patients may be at a higher risk of death for reasons other than the immunosuppressive characteristics of chemotherapy treatment alone. Data from a multicentre Italian study concerning haematological malignancies suggested that survival is independently predicted

by age, type of malignancy, disease status and severity of COVID-19, rather than immunosuppressive status. In fact, withholding specific effective treatment for the underlying haematological disease does not seem justified.⁵ As for solid cancers, similar findings have been proposed, and cytotoxic chemotherapy delivered soon before COVID-19 diagnosis did not seem to have any effect on overall survival.⁶

However, it has also been proposed that coinfections may be a possible explanation for a higher mortality rate among these patients,⁷ and indeed, it should be kept in mind that neutropenic patients remain at high risk for bacterial and invasive fungal infections in the COVID-19 era. Even so, antimicrobial stewardship principles are paramount, and should be followed,⁸ since otherwise the world may end up with a worse antimicrobial resistance 'pandemic' in the post-COVID-19 era than what Jim O'Neill predicted, in 2016.⁹

In summary, in the SARS-CoV-2 infection in cancer patients there are probably several interrelated factors at play. The immunosuppressive status and risk of co-infections certainly play their part in the mortality rate of these patients. However, there seems to be a lack of a full explanation for the mechanisms by which cancer patients are at increased risk of worse outcomes from COVID-19.

COMPETING INTERESTS

The authors have declared that no competing interests exist.

FUNDING SOURCES

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

REFERENCES

1. Worldometer. Covid-19 coronavirus pandemic. [accessed 2020 Dec 30]. Available from: <http://www.worldometers.info/coronavirus/>.
2. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55:2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
3. Leyfman Y, Erick TK, Reddy SS, Galwankar S, Nanayakkara PW, Di Somma S, et al. Potential immunotherapeutic targets for hypoxia due to COVI-flu. *Shock*. 2020;54:438-50.
4. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - Preliminary report. *N Engl J Med*. 2020 (in press). doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
5. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, Bruna R, Cavo M, Merli F, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol*. 2020;7:e737-45.
6. Lee LY, Cazier JB, Angelis V, Arnold R, Bisht V, Campton NA, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1919-26.
7. He W, Chen L, Chen L, Yuan G, Fang Y, Chen W, et al. COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia*. 2020;34:1637-45.
8. Rawson TM, Moore LS, Castro-Sanchez E, Charani E, Davies F, Satta G, et al. COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75:1681-4.
9. The Review on Antimicrobial Resistance. [accessed 2020 Nov 08]. Available from: <http://amr-review.org/>.

Diogo MENDES PEDRO^{1,2}, Marta Maria MENDES PEDRO^{3,4}, Emília VALADAS^{1,5}, Thomas HANSCHIED⁶

1. Serviço de Doenças Infecciosas. Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte. Lisboa. Portugal.

2. Instituto de Farmacologia e Neurociências. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

3. Unidade de Saúde Familiar Loures Saudável. Agrupamento de Centros de Saúde Loures-Odivelas. Loures. Portugal.

4. Instituto de Semiótica Clínica. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

5. Clínica Universitária de Doenças Infecciosas. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

6. Instituto de Microbiologia. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

Autor correspondente: Diogo Mendes Pedro. diogo.pedro@chln.min-saude.pt

Recebido: 02 de janeiro de 2021 - Aceite: 05 de janeiro de 2021 - First published: 22 de janeiro de 2021 - Online issue published: 01 de março de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021

<https://doi.org/10.20344/amp.15640>



Do 'The Four Principles' Apply to the Improvement of Short-Term Clinical Electives?

Será que 'Os Quatro Princípios' se Aplicam à Melhoria dos Estágios Clínicos Opcionais de Curta-Duração?

Keywords: Education, Medical; Global Health; International Educational Exchange; Students, Medical

Palavras-chave: Alunos de Medicina; Educação de Graduação em Medicina; Intercâmbio Educacional Internacional; Saúde Global

Dear Editor,

After reading Revés J and Loh LC's article¹ we were impressed with the authors' four key principles to improve students' involvement in short-term experiences in global health (STEGH), namely appropriate preparation, evaluation, reciprocity and supervision.

These principles may also apply to the case of short-term clinical electives in medical schools in Japan, as well as to STEGH in São Tomé Island. As international officers, we were intuitively aware of the same principles and problems, although in completely different circumstances.

In our elective program, exchange students can select and rotate into any department in the host university hospital within one or two months.² We conducted interviews with domestic students who were engaged in supporting overseas international exchange students. In the interviews, we

asked about the problems faced by international students. After the interviews, *verbatim* transcripts were codified and organized into categories. Three major problems were identified: 1) language and communication; 2) lodging; 3) practice of limited observational style (Table 1).

Problem 3) may be deeply related with patient safety issues as in STEGH. The STEGH case, while undoubtedly affording students unique study experiences, may compromise the safety of the local patients unless the sending institutions develop a careful educational plan.^{1,3} In our elective cases, host-side supervisors always show concern for their patients' safety, which may be why exchange students' activities are limited to shadowing/observership, even if they are eligible for internship/clerkship.

While the authors' university has accepted many excellent students from all over the world in previous years, there have yet been no students from Portugal. Although both we and the Portuguese⁴ are currently experiencing difficulties due to COVID-19, we expect that the situation will soon stabilize, and Portuguese students may enjoy exchanges in our school of medicine.

The publication of this definition is believed to contribute to clarify both professionals and the public; the latitude and the flexibility of its concepts and term should remain valid over a long period of time.

Table 1 – Interview results

Categories	Brief explanation and example comment
1) Language and communication	Communication difficulties due to insufficient fluency in English: "International students had to attend lectures where they only spoke in Japanese."
2) Lodging	Staying places being too far from university/hospital: "Lodging was far away from the university, and commuting was inconvenient."
3) Practice of limited observational style	Limited to observership, despite being eligible for clerkship: "There were many things I wasn't allowed to do and I was treated like an outsider."

REFERENCES

1. Revés J, Loh LC. The role of medical students in short-term experiences in global health: a perspective from São Tomé Island. *Acta Med Port.* 2018;31:71-3.
2. Murakami M, Tanaka Y, Tsuburaya Y, Otaki J. What exchange students expect of clinical electives in Hokkaido University: questionnaire survey. *Hokkaido J Med Sci.* 2019;94:21-4.
3. Melby MK, Loh LC, Evert J, Prater C, Lin H, Khan OA. Beyond medical "missions" to impact-driven short-term experiences in global health (STEGHs): ethical principles to optimize community benefit and learner experience. *Acad Med.* 2016;91:633-8.
4. Ribeiro JC, Villanueva T, Gi A, Escada P. Constraints lead to opportunities for medical education in times of COVID-19 pandemic. *Acta Med Port.* 2020;33:638-9.

Kotaro MATOBA¹, Manabu MURAKAMI², Hideki HYODOH¹

1. Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine, Hokkaido University, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido, Japan.

2. Center for Medical Education and International Relations, Faculty of Medicine, Hokkaido University, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido, Japan.

Autor correspondente: Manabu Murakami. mmanabu@med.hokudai.ac.jp

Recebido: 06 de janeiro de 2021 - Aceite: 08 de janeiro de 2021 - Online issue published: 01 de março de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021

<https://doi.org/10.20344/amp.15655>



Lares e COVID-19, Uma Fatalidade Evitável: Resultados de Uma Abordagem Multidisciplinar

Nursing Homes and COVID-19, An Avoidable Fatality: Results of a Multidisciplinary Approach

Palavras-chave: COVID-19; Idoso; Infecções por Coronavírus; Lares; Pandemia

Keywords: Aged; Coronavirus Infections; COVID-19; Nursing Homes; Pandemics

Caro Editor,

Os idosos são um grupo de especial vulnerabilidade face à infeção por SARS-CoV-2.¹ Neste grupo, a situação é de particular risco nos idosos institucionalizados, no que se refere ao contágio e letalidade, por elevado grau de dependência e deterioração cognitiva, múltiplas co-morbilidades e permanência em regime fechado.² De acordo com a literatura internacional, a maioria das mortes por COVID-19 ocorreu em adultos idosos com comorbidades, verificando-se que mais de 80% das mortes ocorreram em adultos com mais de 65 anos.³ Os dados nacionais são sobreponíveis, com 88% das mortes associadas à doença provocada por SARS-CoV-2 a ocorrer em pessoas acima dos 70 anos.⁴

Atendendo a estas circunstâncias, e procurando dar resposta ao desafio de intervenção e gestão de surtos de COVID-19 em contexto de estruturas residenciais para idosos (ERPIs), foram criadas em agosto de 2020 duas equipas multidisciplinares nos dois concelhos do Agrupamento de Centros de Saúde (ACES) Entre Douro e Vouga I (Santa Maria da Feira e Arouca), constituídas por médicos de Medicina Geral e Familiar e Saúde Pública, enfermeiros das unidades de cuidados na comunidade do respetivo ACES, elementos da Proteção Civil e das câmaras municipais locais, nomeadamente dos respetivos serviços sociais. Estas equipas funcionaram em articulação estreita com o hospital de referência.

A intervenção consistiu na abordagem rápida às ERPIs

em que foram identificados casos positivos e/ou suspeitos. Optou-se por estratégias agressivas de testagem, com testes rápidos de antígeno para abreviar o tempo de decisão e de isolamento dos casos, assegurando a proteção dos restantes utentes e funcionários. Após a identificação dos casos, criaram-se circuitos diferenciados de utentes positivos e negativos, certificando e, caso necessário, corrigindo, a existência de equipamentos de proteção individual e a disponibilidade de recursos humanos.

No que diz respeito aos utentes, sistematizou-se a avaliação clínica, sinalizando os mais vulneráveis e providenciando-lhes seguimento clínico diário presencial durante a evolução do surto, em parceria com o corpo clínico da ERPI. A par da abordagem em surto, foram desenvolvidas ações preventivas nas restantes ERPIs dos concelhos afetados, de forma a identificar situações de potencial risco, antecipar circuitos e promover comportamentos adequados em caso de surto.

Entre 28 de agosto de 2020 e 31 de dezembro de 2020 foram abordados 12 surtos em 10 ERPIs dos concelhos referidos, com um tempo médio de surto de 30 dias e um número total de 413 utentes. Destes, estiveram infectados 221 idosos (taxa de infeção de 53,5%). Durante este período, ocorreram oito óbitos em utentes infetados, representando uma taxa de letalidade associada a infeção por COVID-19 de 3,6%. Considerando o grupo etário entre os 80 e os 89 anos, a taxa de letalidade foi de 3,1%, e acima dos 90 anos de 2,3%, valores muito abaixo dos descritos em Espanha⁵ que apresentaram taxas de letalidade de 21,2% e 22,2% respectivamente.

Consideramos assim que as intervenções efetuadas, assentando em três pilares fundamentais - rapidez de abordagem e testagem, cooperação multidisciplinar e acompanhamento clínico adequado - contribuíram para os bons resultados alcançados, podendo ser replicados em outros contextos e com aprendizagens para o controlo de infeção em ERPIs.

REFERÊNCIAS

1. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *N Engl J Med*. 2020;382:2081-90.
2. Fallon A, Dukelow T, Kennelly SP, O'Neill D. COVID-19 in nursing homes. *QJM*. 2020;113:391-2.
3. Shahid Z, Kalayanamitra R, McClafferty B, Kepko D, Ramgobin D, Patel R, et al. COVID-19 and older adults: what we know. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68:926-9.
4. Ministério da Saúde. Ponto de situação atual em Portugal. [acedido 2021 jan 03]. Disponível em: <https://covid19.min-saude.pt/ponto-de-situacao-atual-em-portugal/>.
5. Blanco-Tarrio E, Sánchez GB. Atención primaria y residencias de ancianos: a propósito de la COVID-19. *Semergen*. 2020;46:S33-41.

Maria Miguel Sá¹, Ana Luísa PIRES¹, Diana CABRAL¹, Tiago LEITE¹, Carina MENDONÇA², Luísa NEVES-REINA³

1. Departamento de Medicina Geral e Familiar. Agrupamento de Centros de Saúde Entre Douro e Vouga I. Santa Maria da Feira. Portugal.

2. Departamento de Medicina Geral e Familiar. Unidade de Cuidados de Saúde Primários de Arouca. Agrupamento de Centros de Saúde Entre Douro e Vouga I. Arouca. Portugal.

3. Departamento de Saúde Pública. Unidade de Saúde Primários Entre Douro e Vouga I. Santa Maria da Feira. Portugal.

Autor correspondente: Maria Miguel Sá. m.miguel.sa@gmail.com

Recebido: 11 de janeiro de 2021 - Aceite: 12 de janeiro de 2021 - First published: 25 de janeiro de 2021 - Online issue published: 01 de março de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021

<https://doi.org/10.20344/amp.15696>



O Que Faz o Pediatra Ser Neonatologista

What Makes a Pediatrician a Neonatologist

Palavras-chave: Neonatologista; Portugal**Keywords:** Neonatologists; Portugal

Caro Editor,

A definição de Neonatologista foi aprovada pelo Conselho Nacional Executivo da Ordem dos Médicos a 5 de Agosto de 2020.¹ Esta definição foi proposta pela Comissão Técnica da Secção da Subespecialidade de Neonatologia do Colégio de Pediatria, com a concordância da Direcção da Sociedade Portuguesa de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria.

O então denominado Colégio da Subespecialidade de Neonatologia foi criado em 2008 pela Ordem dos Médicos, por proposta do Colégio de Pediatria. A admissão ao novo colégio foi feita inicialmente por avaliação curricular não estruturada, e apenas em 2012 foram publicados os critérios para a avaliação das novas candidaturas ao reconhecimento como subespecialista.²

Embora a Ordem dos Médicos estabeleça a definição de subespecialidade,³ não foi esclarecido o que se deve entender por cada subespecialidade específica, pelo que não foi estabelecido o que faz o pediatra ser neonatologista.

A falta de definição de Neonatologista dificultou a compreensão dos critérios de admissão à subespecialidade, apesar do pormenor da descrição de actividades e dos

loais onde estas se exercem.² Esta indefinição não é única, pois embora muitas das organizações representativas dos médicos identifiquem a entidade responsável pela certificação desta atividade profissional e a forma de o fazer, poucas estabelecem a definição de neonatologista.^{4,5}

A publicação pela Ordem dos Médicos da definição de Neonatologista estabelece pela primeira vez em Portugal as especificidades da prática do pediatra na área da Neonatologia. Identifica atividades, conhecimentos, responsabilidades e relações profissionais, enquadra-os nas perspectivas técnicas e éticas atuais de interdisciplinaridade, de trabalho em equipa e de cuidados centrados na família, e localiza-os cronologicamente desde a equipa de cuidados pré-natais até à integração nas equipas de cuidados paliativos e no planeamento dos cuidados em fim de vida e da limitação de cuidados.

Esta definição refere que o neonatologista é o médico do recém-nascido, mas evita estabelecer limites de dias de idade. Esta opção deve-se não apenas ao efeito extremamente redutor e claramente desadequado da idade limite de 28 dias, quando o limiar da viabilidade da prematuridade desceu para menos de 26 semanas de idade gestacional, mas também à responsabilidade de acompanhamento ambulatório de recém-nascidos pelo neonatologista durante um período de tempo limitado.

Contamos que a definição agora publicada contribua para o esclarecimento dos profissionais e do público e que, pela flexibilidade e amplitude, permaneça actual durante muito tempo.

REFERÊNCIAS

- Ordem dos Médicos. Definição de Neonatologista. 2020. [consultado 2021 jan 12]. Disponível em: <https://ordemdosmedicos.pt/definicao-de-neonatologista/>.
- Ordem dos Médicos. Admissão à Subespecialidade de Neonatologia. Lisboa: OM; 2012.
- Aviso n.º 10746/2020. Diário da República, II Série, n.º 140 (2020/07/21). p. 34-47.
- Royal College of Paediatrics and Child Health. Neonatal medicine - sub-specialty. 2020. [consultado 2021 jan 12]. Disponível em: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/neonatal-medicine-sub-specialty>.
- American Academy of Pediatrics. What is a neonatologist? 2002. [consultado 2021 jan 12]. Disponível em: <http://www.neonatology.org/pdf/WhatIsPedNeonatologist.pdf>.

Daniel VIRELLA^{✉1}, pela Comissão Técnica da Secção da Subespecialidade de Neonatologia do Colégio de Pediatria

Comissão Técnica da Secção da Subespecialidade de Neonatologia do Colégio de Pediatria:

Ana PITA¹, Cristina MATOS², Daniel VIRELLA¹, Elisa PROENÇA³, Fátima NEGRÃO⁴, Gabriela MIMOSO⁴, Henrique SOARES⁵, Patrícia LAPA⁶, Rosalina BARROSO⁷

1. Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais. Hospital Dona Estefânia. Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central. Lisboa. Portugal.

2. Unidade de Neonatologia. Hospital CUF Descobertas. Lisboa. Portugal.

3. Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais. Centro Materno Infantil do Norte. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto. Portugal.

4. Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais. Maternidade Bissaya Barreto. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.

5. Serviço de Neonatologia. Centro Hospitalar Universitário de São João. Porto. Portugal.

6. Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais. Maternidade Daniel de Matos. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.

7. Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais. Hospital Fernando Fonseca. Amadora. Portugal.

Autor correspondente: Daniel Virella. neonatologia@colegiosordemdosmedicos.pt

Recebido: 12 de janeiro de 2021 - Aceite: 14 de janeiro de 2021 - Online issue published: 01 de março de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021

<https://doi.org/10.20344/amp.15709>



Teletrabalho: Quais São as Consequências para a Saúde Mental?

Teleworking: What Are the Mental Health Consequences?

Palavras-chave: COVID-19; Pandemia; Saúde Mental; Teletrabalho

Keywords: COVID-19; Pandemics; Mental Health; Teleworking

Caro Editor,

Numa altura em que, devido à pandemia COVID-19, o teletrabalho se tornou obrigatório para uma parte significativa da população, é importante fazer uma breve reflexão sobre quais são as possíveis consequências para a saúde mental.

De acordo com a Organização Internacional do Trabalho, o teletrabalho pode ser definido como o uso de informação e de tecnologias de comunicação, tais como *smartphones*, *tablets*, *laptops*, e/ou computadores, para fins de realização de trabalho fora das instalações do empregador.¹ Apesar dos dados publicados sobre este tema serem escassos, existem dois fatores, associados ao teletrabalho, que podem aumentar o risco de doenças psiquiátricas: as alterações do ritmo circadiano do sono e o isolamento social.

Uma das funções fisiológicas que pode ser afetada pelo teletrabalho é o sono. Neste caso, devido à maior flexibilização dos horários, observa-se uma perda de pistas socioprofissionais (*zeitgebers* sociais). O sedentarismo, a diminuição da exposição à luz natural e a utilização

excessiva dos ecrãs dos dispositivos eletrónicos, principalmente durante o período noturno, podem contribuir para alterações do ritmo circadiano do sono e para uma má qualidade do sono.² Por outro lado, sabemos que existe uma relação bidirecional entre as alterações do sono, em particular da insónia, e as doenças psiquiátricas. Ou seja, as alterações do sono aumentam o risco de doenças psiquiátricas (por exemplo, a depressão) e as doenças psiquiátricas conduzem frequentemente a alterações do sono.³

Devido ao isolamento social, o teletrabalho pode causar danos à saúde mental. Existem dados que revelam um impacto emocional negativo do teletrabalho, expressando-se através de solidão, irritação, preocupação e culpa com níveis aparentemente mais elevados face aos trabalhadores em regime presencial.⁴ Apesar disso, existem poucos dados sobre o impacto do teletrabalho na saúde mental, em particular a sua relação com a depressão e o *stress*.⁵

A pandemia COVID-19 levou a que o teletrabalho aumentasse exponencialmente no mundo inteiro. A natureza do teletrabalho significa que os teletrabalhadores não estabelecem uma relação social laboral com os seus colegas, especialmente com aqueles que trabalham no escritório. O ser humano não vive apenas com outros, mas precisa de viver junto de outros. A massificação desta nova forma de trabalho - e o consequente isolamento social dos teletrabalhadores - justifica que se dê uma particular atenção às consequências do teletrabalho na saúde mental, sendo necessário mais estudos sobre este importante tema de saúde, dado que o teletrabalho pode conduzir a um aumento de doenças psiquiátricas.

REFERÊNCIAS

1. Eurofound and the International Labour Organization. Working anytime, anywhere: the effects on the world of work. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2017. [consultado 2021 jan 15]. Disponível em: <https://eurofound.link/ef1658>.
2. Fossum I, Nordnes L, Storemark S, Bjorvatn B, Pallesen S. The association between use of electronic media in bed before going to sleep and insomnia symptoms, daytime sleepiness, morningness, and chronotype. *Behav Sleep Med*. 2014;12:343-57.
3. Fang H, Tu S, Sheng J, Shao A. Depression in sleep disturbance: a review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. *J Cell Mol Med*. 2019;23:2324-32.
4. Mann S, Holdsworth L. The psychological impact of teleworking: stress, emotions and health. *New Technol Work Employ*. 2003;18:196-211.
5. Tavares A. Telework and health effects review. *Int J Healthcare*. 2017;3:30.

Pedro AFONSO✉¹

1. Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

Autor correspondente: Pedro Afonso. pedromafonso@netcabo.pt

Recebido: 15 de janeiro de 2021 - Aceite: 15 de janeiro de 2021 - Online issue published: 01 de março de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021

<https://doi.org/10.20344/amp.15735>



COVID-19 e Pessoas com Demência: Uma Pandemia Silenciosa?

COVID-19 and People with Dementia: A Silent Pandemic?

Palavras-chave: COVID-19; Demência; Isolamento Social; Psiquiatria Geriátrica; Tecnologia

Keywords: COVID-19; Dementia; Geriatric Psychiatry; Social Isolation; Technology

Volvidos vários meses desde o início da pandemia de COVID-19, são cada vez mais evidentes as repercussões negativas deste 'novo normal' no bem-estar físico e mental de todas as faixas etárias.

Ao nível da população geriátrica, os doentes com demência são um grupo particularmente vulnerável. Em primeiro lugar, a sua menor reserva cognitiva condiciona a capacidade de compreender as circunstâncias actuais, o que se traduz frequentemente numa maior relutância em cumprir as normas de etiqueta respiratória e distanciamento social.¹ Adicionalmente, muitos frequentavam, no anterior contexto social, centros/hospitais de dia, cujo encerramento reduziu de forma significativa os momentos de interacção social e de estimulação cognitiva.² Esta conjuntura desfavorável, e as mudanças que implicou na rotina de uma população com já conhecidas dificuldades de adaptação, é propícia ao desenvolvimento/agravamento de patologia do foro mental, nomeadamente quadros depressivos e ansiosos.

Para além de uma maior susceptibilidade a desenvolver quadros mais graves de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), estes doentes têm frequentemente associadas co-morbilidades médicas decorrentes da sua idade avançada, cujos cuidados foram inevitavelmente comprometidos (desmarcação de consultas presenciais e exames para alocar recursos ao combate à pandemia de COVID-19). Deste modo, ficam mais sujeitos a um maior

risco de descompensação das suas patologias de base, cujo quadro não raramente se manifesta por alterações do comportamento, tais como episódios de agitação.

Por fim, não esquecer que estes doentes estão dependentes de cuidadores, muitos deles já previamente associados, e agora sujeitos a novas e crescentes exigências.²

No entanto, como é habitual em momentos de crise, a sociedade reorganiza-se. Num contexto em que o distanciamento físico é fulcral deve promover-se o recurso a estratégias alternativas para seguimento dos doentes, nomeadamente a teleconsulta (dos cuidados de saúde primários e/ou especialidades hospitalares) e a prestação de cuidados de saúde no domicílio, quando tal se justifique. O treino cognitivo através de aplicações digitais,³ cada vez mais em voga, pode ser um instrumento útil para manter a estimulação cognitiva. A nível social, e tendo em conta as dificuldades inerentes a esta população na utilização de plataformas digitais, os agentes sociais podem prestar apoio e orientar os doentes e os cuidadores na utilização destas ferramentas para resolução de questões práticas do quotidiano.

Os cuidadores não devem ser esquecidos, podendo a solução passar por sessões de psicoeducação e apoio psicológico através de plataformas digitais, que permitam manter o vínculo entre a instituição de referência e as famílias. O *site saudemental.pt*⁴ pode ser uma fonte adicional de informação.

Imersos num clima de grande incerteza e sem qualquer previsão anunciada para o fim desta pandemia, sabemos estar ainda longe de apurar o seu real impacto. No entanto, com a atenção dos *media* voltada para o número de novos casos e internamentos pela COVID-19, é importante não nos esquecermos das suas restantes vítimas e dos danos colaterais que, apesar de silenciosos, não são menos letais.

REFERÊNCIAS

1. Wang H, Li T, Barbarino P, Gauthier S, Brodaty H, Molinuev JL, et al. Dementia care during COVID-19. *Lancet*. 2020;395:1190–1.
2. Denning KH, Lloyd-Williams M. Minimising long-term effect of COVID-19 in dementia care. *Lancet*. 2020;396:957–8.
3. Miguel I, Amaro da Luz H. New technologies towards cognitive stimulation in elderly with dementia: effects and potential. 2015 10th Iberian Conference on Information Systems and Technologies (CISTI). Aveiro: Escola Superior de Tecnologia e Gestão de Agueda, Universidade de Aveiro; 2015.
4. saudemental.pt. Demência. [consultado 2021 jan 14]. Disponível em: <http://www.saudemental.pt/demencias/4594922103>.

Mariana Mendes MELO^{✉1}, Pedro Ribeiro BRANCO¹

1. Serviço de Psiquiatria Geriátrica. Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa. Lisboa. Portugal.

Autor correspondente: Mariana Mendes Melo. mendesmelomariana@gmail.com

Recebido: 29 de outubro de 2020 - Aceite: 27 de janeiro de 2021 - Online issue published: 01 de março de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021

<https://doi.org/10.20344/amp.15193>



Allergic Reactions to COVID-19 Vaccines: An Allergist's Perspective

Reações Alérgicas às Vacinas para a COVID-19: A Perspetiva do Imunoalergologista

Keywords: Coronavirus Infections; COVID-19; Hypersensitivity; SARS-CoV-2; Vaccines

Palavras-chave: COVID-19; Hipersensibilidade

To the Editor,

The COVID-19 vaccines approved so far for use in the European Union (EU) include those from Pfizer/BioNTech®, Moderna® and AstraZeneca®. Two severe cases of anaphylaxis that were resolved after treatment were reported on the second day of the vaccination program.¹ In the following days, an additional potential allergic reaction to the Pfizer/BioNTech® vaccine was described in the United Kingdom (UK) and another eight cases were reported in the United States (US).² This triggered the need to provide recommendations on how to manage the safety concerns that had been raised.³

Regulatory agencies from the EU, US and the UK agree that vaccination is contraindicated when there is allergy to one of the vaccine components, a severe reaction after the first dose or if there is a previous history of a severe allergic reaction to vaccines.³ According to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), a history of severe allergic reaction to an injectable medication will have to be carefully evaluated.²

Polyethylene glycol (PEG), also known as macrogol, is an excipient of the Pfizer/BioNTech® and Moderna® vac-

cines. While PEG is considered generally safe for use in medical devices and drug formulations, IgE-mediated allergic reactions and anaphylaxis have been reported.⁴ Polysorbate 80, also known as Tween 80, is a synthetic non-ionic surfactant used as an excipient in the AstraZeneca® vaccine, as well as in various drug formulations. Polysorbate 80 is cross-reactive to PEG and may cause IgE-mediated hypersensitivity reactions as well.⁴

The fear of a hypersensitivity reaction, particularly among patients with pre-existing allergic diseases, may lead to unfounded vaccine hesitancy. This may compromise the achievement of herd immunity, and thus unnecessarily extend the pandemic, with devastating social, economic and health consequences.

We highlight that there is absolutely no indication for carrying out a systematic preventive allergy study, prior to the administration of a COVID-19 vaccine, to any individual with allergic rhinitis and/or asthma and/or eczema. These vaccines are contraindicated in case of allergy to the COVID-19 vaccine components (namely PEG and polysorbate 80) or in case of anaphylaxis after administration of the first dose. In case of previous anaphylaxis to other vaccines, severe or multiple drug allergy, mastocytosis/mast cell activation syndromes or idiopathic anaphylaxis, precautions should be taken and an immunoallergy evaluation must take place before vaccination in a hospital setting, but these are not considered contraindications. There is already evidence that the administration of COVID-19 vaccines with premedication is safe in patients with mastocytosis and mast cell activation symptoms, including anaphylaxis.⁵

REFERENCES

1. Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, Torres MJ, Barber D, Del Giacco S, et al. EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergy*. 2021 (in press). doi: 10.1111/ALL.14739.
2. CDC COVID-19 Response Team. Morbidity and mortality weekly report. [cited 2021 Jan 15]. Retrieved from: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7002e1.htm?s_cid=mm7002e1_w.
3. Klimek L, Jutel M, Akdis C, Bousquet J, Akdis M, Torres-Jaen M, et al. ARIA-EAACI statement on severe allergic reactions to COVID-19 vaccines – an EAACI/ARIA Position Paper. *Allergy*. 2020 (in press). doi: 10.1111/ALL.14726.
4. Cabanillas B, Akdis C, Novak N. Allergic reactions to the first COVID-19 vaccine: a potential role of Polyethylene glycol? *Allergy*. 2020 (in press). doi:10.1111/all.14711.
5. Rama TA, Moreira A, Castells M. mRNA COVID-19 vaccine is well tolerated in patients with cutaneous and systemic mastocytosis with mast cell activation symptoms and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 (in press). doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.004.

Cíntia CRUZ^{✉1}, Ângela GASPAR¹, Luís Miguel BORREGO^{1,2,3}

1. Immunoallergy Department. Hospital da Luz Lisboa. Lisbon. Portugal.

2. Chronic Diseases Research Center. NOVA Medical School. Nova University of Lisbon. Lisbon. Portugal.

3. Comprehensive Health Research Centre. NOVA Medical School. Nova University of Lisbon. Lisbon. Portugal.

Autor correspondente: Cíntia Cruz. cintia.rito.cruz@hospitaldaluz.pt

Recebido: 28 de janeiro de 2021 - Aceite: 29 de janeiro de 2021 - First published: 05 de fevereiro de 2021 - Online issue published: 01 de março de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021

<https://doi.org/10.20344/amp.15803>



