

---

# ACTA MÉDICA PORTUGUESA

---

ACTA MED PORT.

ISSN:0870-399X

e-ISSN:1646-0758



11 | 21

Número 11  
Série II  
Lisboa

Volume 34  
Novembro 2021  
Publicação Mensal



## Corpo Editorial

**Conselho Editorial:** Tiago Villanueva (Editor-Chefe), Helena Donato e Pedro Escada (Editores-Chefe Adjuntos)

**Editores Associados:** Henrique Alexandrino, Bernardo Gomes, Filipe Martinho, Marina Pinheiro, João Carlos Ribeiro, Tiago Torres.

**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 Luis (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:** Ordem dos Médicos (NIPC 500 984 492)

**Direção:** Miguel Guimarães, António Araújo, Carlos Cortes, Alexandre Lourenço.

**Sede:** Av. Almirante Gago Coutinho, 151. 1749-084 Lisboa, Portugal. Tel: +351 21 151 71 00 E-mail: [secretariado@actamedicaportuguesa.com](mailto:secretariado@actamedicaportuguesa.com)  
ISSN:0870-399X | e-ISSN: 1646-0758

**Assinaturas:** Nacional: 300 Euros; Internacional: 350 Euros

**AMP34(11) - Novembro 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

### DIREÇÕES DOS COLÉGIOS DE ESPECIALIDADE

#### ANATOMIA PATOLÓGICA

Rui Henrique  
Serviço de Anatomia Patológica. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E.P.E. Porto.

#### ANESTESIOLOGIA

António Marques  
Departamento de Anestesiologia, Cuidados Intensivos e Emergência. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto.

#### ANGIOLOGIA E CIRURGIA VASCULAR

Rui Fernandes de Almeida

#### CARDIOLOGIA

Miguel Mendes  
Serviço de Cardiologia. Hospital de Santa Cruz. Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental. Carnaxide.

#### FARMACOLOGIA CLÍNICA

João Guerra da Costa  
Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa.

#### GINECOLOGIA OBSTETRÍCIA

João Lima Bernardes  
Professor catedrático de Ginecologia e Obstetrícia. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto.

#### HEMATOLOGIA CLÍNICA

Manuel Abecasis  
CEDACE - Registo Português de Dadores Voluntários de Medula Óssea. Instituto Português do Sangue e Transplantação. Lisboa.

#### MEDICINA DESPORTIVA

José Pinho Marques  
Unidade de Saúde e Performance. Federação Portuguesa de Futebol.

#### MEDICINA DO TRABALHO

José Ferreira Leal  
Coordenador de Saúde Ocupacional. Departamento de Sustentabilidade e Segurança. PROEF - EURICO FERREIRA PORTUGAL, S.A.

#### MEDICINA GERAL E FAMILIAR

Paulo Santos  
Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto.

#### MEDICINA INTENSIVA

José Artur Paiva  
Serviço de Medicina Intensiva. Centro Hospitalar Universitário de São João. Porto.

#### MEDICINA INTERNA

Pedro Cunha  
Centre for the Research and Treatment of Arterial Hypertension and Cardiovascular Risk. Internal Medicine Department. Guimarães' Hospital/Minho University. Guimarães.

#### NEUROCIRURGIA

José Miguens  
Presidente do Colégio da Especialidade de Neurocirurgia da Ordem dos Médicos.

#### ONCOLOGIA

Luis Costa  
Presidente do Colégio de Especialidade de Oncologia da Ordem dos Médicos

#### PEDIATRIA

Jorge Amil Dias  
Presidente do Colégio de Especialidade de Pediatria da Ordem dos Médicos

#### PERITAGEM MÉDICA SEGURANÇA SOCIAL

Alberto Costa  
Sociedade Portuguesa de Gestão de Saúde.

#### PSIQUIATRIA

António Reis Marques  
Presidente do Colégio de Especialidade de Psiquiatria da Ordem dos Médicos

#### PSIQUIATRIA DA INFÂNCIA E DA ADOLESCÊNCIA

Paulo Santos  
Coordenador da Unidade de Psiquiatria da Infância e Adolescência. Centro Hospitalar Tondela-Viseu.

#### REUMATOLOGIA

Augusto Faustino  
Instituto Português de Reumatologia. Lisboa.

### DIREÇÕES DOS COLÉGIOS DE COMPETÊNCIAS

#### AVALIAÇÃO DO DANO CORPORAL

Teresa Magalhães  
Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto.

#### DOENÇAS INFECIOSAS

António Vieira  
Presidente do Colégio da Especialidade de Doenças Infecciosas da Ordem dos Médicos

#### GERIATRIA

Manuel Teixeira Veríssimo  
Centro Hospitalar Universitário de Coimbra. Coimbra.

#### MEDICINA FARMACÉUTICA

Eduardo Ribeiro  
Angelini Pharma Portugal.

#### MEDICINA HIPERBÁRICA E SUBAQUÁTICA

Óscar Camacho  
Unidade de Medicina Hiperbárica. Hospital Pedro Hispano. Matosinhos.

#### MEDICINA PALIATIVA

Isabel Galinha Neto  
Unidade de Cuidados Continuados e Cuidados Paliativos. Hospital da Luz-Lisboa. Lisboa.

#### RADIONCOLOGIA

Eduardo Netto  
Instituto Português de Oncologia de Lisboa "Francisco Gentil", EPE. Lisboa.

### DIREÇÕES DAS SECÇÕES DE SUBESPECIALIDADES

#### MEDICINA MATERNO-FETAL

Fátima Serrano  
Serviço de Medicina Materno-Fetal, Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central. Lisboa.

#### MICROBIOLOGIA MÉDICA

Carlos Cortes  
Presidente Região Centro da Ordem dos Médicos

#### NEONATOLOGIA

Henrique Soares  
Serviço de Neonatologia. Centro Hospital Universitário de São João. Porto.

#### NEUROFISIOLOGIA CLÍNICA

Carla Bentes  
Centro de Referência para Epilepsias Refratárias e Unidade de Monitorização Neurofisiológica. Hospital de Santa Maria. Centro Hospitalar Universitário Lisboa-Norte. Lisboa.

#### ORTOPEDIA INFANTIL

Jorge Coutinho  
Presidente do Colégio de Especialidade de Ortopedia Infantil da Ordem dos Médicos

#### PSIQUIATRIA FORENSE

José Santos Almeida  
ISMAI / Hospital Lusíadas Porto / I3S. Porto.

#### REUMATOLOGIA PEDIÁTRICA

Iva Oliveira de Brito  
Centro Hospitalar e Universitário de S. João. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto.

# Annual Breast Cancer Screening Beginning at Age 40: Why Should Portugal Choose Wisely?

## Rastreio Anual de Cancro da Mama a Partir dos 40 Anos de Idade: Porque é que Portugal o Deve Implementar?



Carlos Francisco SILVA<sup>1</sup>, Elisa MELO ABREU<sup>2</sup>, José Carlos MARQUES<sup>3</sup>, Kara-Lee POOL<sup>4</sup>  
*Acta Med Port* 2021 Nov;**34(11):717-720** • <https://doi.org/10.20344/amp.16601>

**Keywords:** Breast Neoplasms/diagnostic imaging; Clinical Decision-Making; Guideline Adherence; Portugal; Quality Assurance  
**Palavras-chave:** Adesão a Diretrizes; Garantia da Qualidade dos Cuidados de Saúde; Neoplasias da Mama/diagnóstico por imagem; Portugal; Tomada de Decisão Clínica

The age at which women of average risk should initiate breast cancer screening and the optimal screening interval (annual or biennial) is currently prone to scientific controversy. The United States Preventive Services Task Force (USPSTF), released in 2016 the following recommendations<sup>1</sup> that ultimately led to this divisive discussion:

1. women between 40-49 years old who place a higher value on the potential benefit than the potential harms may choose to begin biennial screening. This decision should be individualized (Level C recommendation);
2. biennial screening mammography for women aged 50-74 years old (Level B recommendation).

The USPSTF recommendations tend to have high acceptance among North American primary care clinicians and are thus usually followed by Portuguese family physicians as well. The American College of Radiology (ACR), with its breast imaging experts, was the first organization to criticize the USPSTF recommendation, not only by publishing scientific papers, comments and different guidelines, but also by dealing with the problem of misinformation among patients: under the umbrella term “Mammography Saves Lives”, a coalition of many medical associations, free educational content was produced and released through several media platforms (link providing access to the free educational videos on YouTube, addressing common breast cancer screening misconceptions, with the ultimate goal of helping women and their healthcare providers making better-informed shared decisions: [goo.gl/DEf5wj](http://goo.gl/DEf5wj)).

The Portuguese College of Radiology is aligned with the ACR, and has just recently issued a similar recommendation in the Choosing Wisely Portugal campaign ([bit.ly/cwp-140anual](http://bit.ly/cwp-140anual)). We would like to disseminate this important information, and we summarize the most important arguments supporting our recommendation below.

### QUESTION 1

#### When to begin the screening: at 40 years old or later?

The USPSTF recommendation concerning starting screening at age 40 was based on balancing the number of deaths avoided with the risk of harm, with ‘harm’ including the issues of overdiagnosis and the high rate of recalls from screening mammography. So far, in Portugal, the recall is not seen as a major issue, and no big discussion arose, neither on social or medical grounds, as in North America.

The meta-analyses supported by the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) population models and the Breast Cancer Surveillance Consortium were pivotal in the USPSTF decision.<sup>1</sup> The well-known Canadian National Breast Screening Study (CNBSS-1) was also included among them, whose results showed no benefit for women aged from 40 to 59. As somewhat expected, this study had considerable flaws: poor quality mammograms and an unblinded allocation leading to a major imbalance (a non-blinded physical examination, resulting in significantly more women with advanced-stage cancers being allocated to the screening group).<sup>2</sup>

Regarding the issue of overdiagnosis, a landmark paper is often used to support the claims of high levels of overdiagnosis in breast cancer screening as high as 31%.<sup>3</sup> But once again, this study was very criticized by the radiological expert community, namely for failing to account or adjust for lead time bias and grossly underestimating the background cancer incidence rate increase.<sup>4</sup> As lead time modelling for overdiagnosis seems to gain preference within the expert community, it is now well known that most studies with adjustment for lead time and risk status found overdiagnosis rates mainly within the range of 0% to 5%, while studies with inadequate adjustment generally found (inaccurate) rates of 20% to nearly 60%.<sup>5</sup>

Some have stated that the natural course of some screen-detected invasive breast cancers is possibly

1. Serviço de Imagiologia. Centro Hospitalar de Setúbal. Setúbal. Portugal.  
2. Serviço de Radiologia. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto. Portugal.  
3. Serviço de Radiologia. Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. Lisboa. Portugal.  
4. RAD-AID International. Chevy Chase. United States of America.  
✉ Autor correspondente: Carlos Francisco Silva. [carlos.f.silva@chs.min-saude.pt](mailto:carlos.f.silva@chs.min-saude.pt)  
Recebido: 24 de maio de 2021 - Aceite: 19 de julho de 2021 - Online issue published: 02 de novembro de 2021  
Copyright © Ordem dos Médicos 2021



spontaneous regression<sup>6</sup>. However, there does not seem to be a single credible report in the scientific peer-reviewed literature of an invasive breast cancer disappearing on its own without therapy.<sup>7</sup> For breast radiologists, the arguments against breast cancer screening seem to have gone from ridiculous (“Mammography squeezes cancer into the blood causing early death”)<sup>8,9</sup> to the outrageous (“Breast cancer would melt away if left untreated”).<sup>6</sup>

Some even claim that the reduction in breast cancer

mortality was predominantly the result of improved systemic therapy.<sup>10</sup> A well acclaimed study employing novel-methods (reporting the annual incidence of breast cancers that led to death 10 or 20 years after breast cancer diagnosis) has shown that women who have participated in mammography screening obtain a significantly greater benefit from the therapy available at the time of diagnosis than do those who have not participated (Fig. 1).<sup>11</sup>

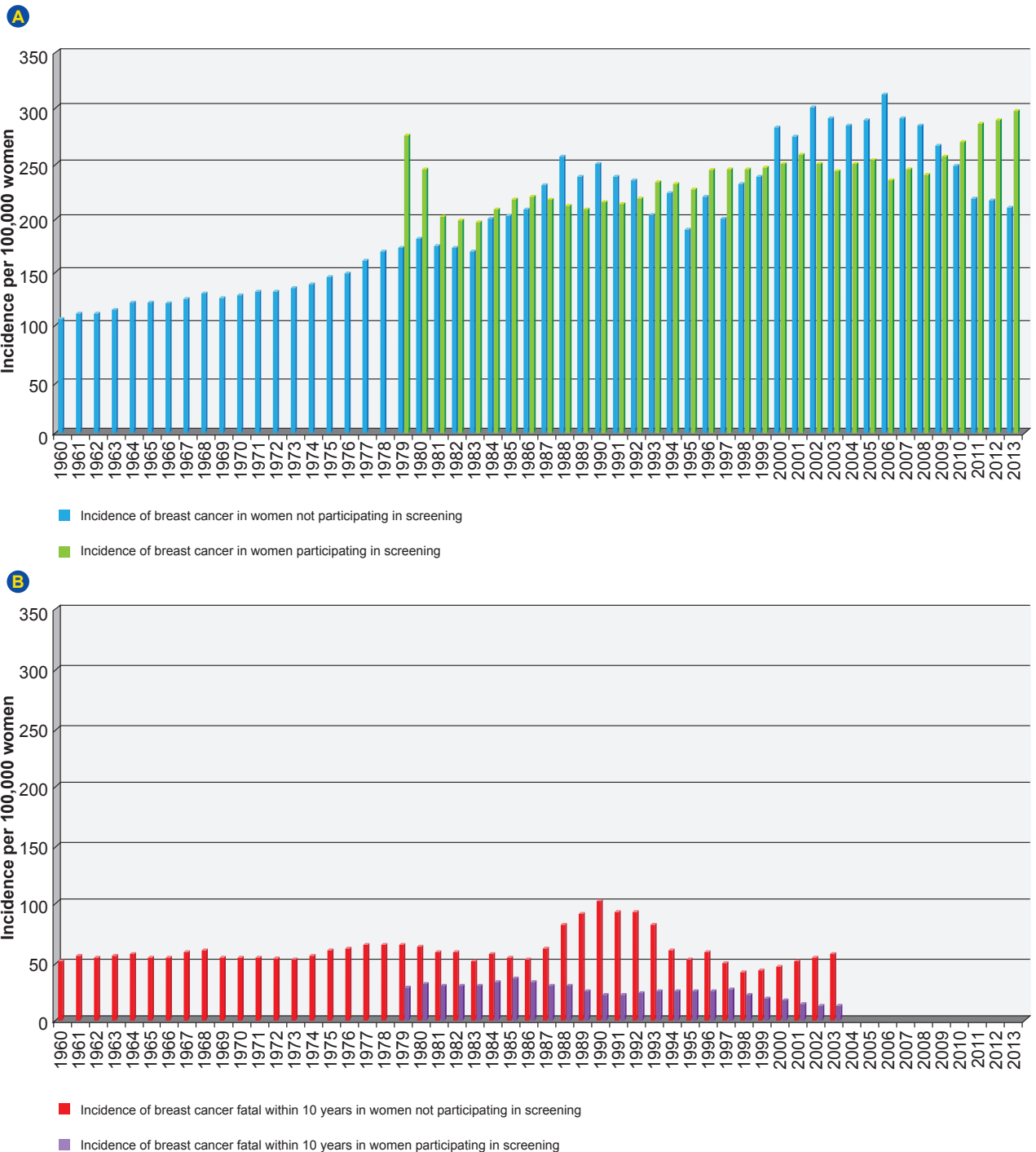


Figure 1 – The incidence of (A) breast cancer and of (B) breast cancer leading to death within 10 years among women who did and did not participate in mammography screening is illustrated. All values indicate 5-year moving averages for women aged between 40 and 69 years old (data from statistics of Dalarna County, Sweden, from 1958 to 2015).

Graphic remade in vectorial format by Acta Médica Portuguesa, reproduced with permission from Tabár L, et al. The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening. Cancer. 2019;125:515-23.<sup>11</sup>

**QUESTION 2****Annual or biennial screening?**

The USPSTF decision to pursue a biennial interval was again, mainly based on the CISNET data, showing a minor benefit when comparing annual to biennial screening. CISNET data suggested that biennial screening maintains 81% of mortality benefit, with almost half the rate of false positives.<sup>1,12</sup>

However, the USPSTF expert panel seemed once again to undermine the fact that this 19% decrease in benefits from annual to biennial screening predominantly affects women of younger age. One must remember that breast cancer in younger patients tends to be more aggressive, fast-growing and to have less favorable outcomes.<sup>13</sup> The annual interval recommended by the ACR is based upon an estimated sojourn time (the asymptomatic period during which a breast cancer can be detectable by mammography) of 18 months in most breast cancers. Longer intervals will only increase the risk of lesions presenting with worse prognosis during screening intervals (significantly higher incidence of late-stage cancer). Larger and more aggressive tumors increase mortality, costs and morbidity (aggressive chemotherapy, higher recovery time, higher mastectomy rates).<sup>14</sup>

There is also some concern among the lay public about the risk of radiation-induced breast cancer in mammography. But recently, in 2015, the well renowned International Agency for Research on Cancer (IARC) stated that the risk of radiation-induced breast cancer due to screening mammography is at least 100 times lower than the probability of avoiding a breast cancer death in the same screening cohort, and for a wide range of ages.<sup>15</sup> Importantly, most radiation-induced breast cancers could be cured, and therefore radiation risk should not be a deterrent from screening.<sup>16</sup>

**QUESTION 3****When to stop screening?**

The USPSTF has concluded that evidence is insufficient to determine the balance of benefits and risks in women

older than 75 years old, grading this recommendation as “I” (insufficient<sup>1</sup>), which ultimately means that the organization neither opposes or supports screening in this age group.

We agree that there is no robust data to clearly prove mortality reduction specifically for women over 75 years old. But what we know is that it has been shown that the benefit of mortality reduction from screening takes, on average, approximately five to seven years to become evident.<sup>17</sup> As the sensitivity and positive predictive value of screening mammography increases with age,<sup>18</sup> one can expect better outcomes if cancers are found early. This is the rationale for ACR to recommend screening if life expectancy is higher than five to seven years. Finally, one must remember that in the USA, 80 years old women have nowadays, on average, a 10-year-life expectancy.<sup>19</sup> In Portugal, women who are 65 years old have, on average, a 20-year-life expectancy.<sup>20</sup>

In conclusion, the skills of radiologist in imaging-based screening programs, and which provide unique expertise, should translate into an important position at the table of decisions if one wants to add true value to the healthcare screening policy. We think Portugal benefits from having an annual breast cancer screening program beginning at age 40 because, to our best scientific knowledge, more lives could be saved among women who choose to participate in breast cancer screening through the reduction of the incidence of fatal cancers.

**AUTHORS CONTRIBUTION**

CFS, EMA, JCM: Draft of the paper; critical review.

KLP: Critical review. Proficient review of the English language (native English speaker author).

**COMPETING INTERESTS**

No competing interests has been declared by any author.

**FUNDING**

No financial support was received by any author.

**REFERENCES**

1. Siu AL; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2016;164:279-96.
2. Kopans DB. The Canadian National Breast Screening Studies are compromised and their results are unreliable: they should not factor into decisions about breast cancer screening. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165:9-15.
3. Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med.* 2012;367:1998-2005.
4. Monticciolo DL, Helvie MA, Hendrick RE. Current issues in the overdiagnosis and overtreatment of breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2018;210:285-91.
5. Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, de Koning H, Lynge E, Zappa M, et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen.* 2012;19:S42-56.
6. Zahl PH, Maehlen J, Welch HG. The natural history of invasive breast cancers detected by screening mammography. *Arch Intern Med.* 2008;168:2311-6.
7. Kopans DB. Point: The New England Journal of Medicine article suggesting overdiagnosis from mammography screening is scientifically incorrect and should be withdrawn. *J Am Coll Radiol.* 2013;10:317-9; discussion 323.
8. Merz B. Author of Canadian Breast Cancer Study retracts warnings. *J Natl Cancer Inst.* 1992;84:833-4.
9. Kopans DB. Arguments against mammography screening continue to be based on faulty science. *Oncologist.* 2014;19:107-12.
10. Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, Kramer BS. Breast-cancer tumor size, overdiagnosis, and mammography screening effectiveness. *N Engl J Med.* 2016;375:1438-47.
11. Tabár L, Dean PB, Chen TH, Yen AM, Chen SL, Fann JC, et al. The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening. *Cancer.* 2019;125:515-23.
12. Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, Berry DA, de Koning HJ, Draisma G, et al. Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms [published correction appears in *Ann Intern Med.* 2010;152:136]. *Ann Intern Med.* 2009;151:738-47.
13. Destounis S, Santacroce A. Age to begin and intervals for breast cancer screening: balancing benefits and harms. *AJR Am J Roentgenol.*

- 2018;210:279-84.
14. Eby PR. Evidence to support screening women annually. *Radiol Clin North Am.* 2017;55:441-56.
  15. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, et al. Breast-cancer screening—viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 2015;372:2353-8.
  16. Yaffe MJ, Mainprize JG. Risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening. *Radiology.* 2011;258:98-105.
  17. Kerlikowske K, Salzman P, Phillips KA, Cauley JA, Cummings SR. Continuing screening mammography in women aged 70 to 79 years—impact on life expectancy and cost-effectiveness. *JAMA* 1999;282:2156-63.
  18. Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, Evans P, Monsees B, Monticciolo D, et al. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *J Am Coll Radiol.* 2010;7:18-27.
  19. Centers for Disease Control and Prevention. National Vital Statistics Reports. [accessed 2021 Jul 3]. Available from: [https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr67/nvsr67\\_07-508.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr67/nvsr67_07-508.pdf).
  20. Pordata. Esperança de vida aos 65 anos: por sexo. [accessed 2021 Jul 3]. <https://www.pordata.pt/Europa/Esperan%C3%A7a+de+vida+aos+65+anos+por+sexo-1262>.

# Rethinking the Choosing Wisely Portugal Recommendation on Breast Cancer Screening

## Repensar a Recomendação Choosing Wisely Portugal sobre Rastreamento do Cancro da Mama



Bruno HELENO<sup>1,2</sup>, Catarina VIEGAS DIAS<sup>1,2</sup>, Clarisse MARTINHO<sup>3,4</sup>, Nuno JACINTO<sup>5,6</sup>, Luis CADINHA<sup>7,8</sup>, Paulo SANTOS<sup>9,10</sup>

Acta Med Port 2021 Nov;34(11):721-723 • <https://doi.org/10.20344/amp.16849>

**Keywords:** Breast Neoplasms/diagnosis; Early Detection of Cancer; Mass Screening; Practice Patterns, Physicians

**Palavras-chave:** Detecção Precoce de Cancro; Neoplasias da Mama/diagnóstico; Padrões de Prática Médica; Programas de Rastreamento

Breast cancer is a formidable disease despite all the advances in health technology. Portuguese women have a cumulative risk of breast cancer of 7.43%, a cumulative risk of dying of breast cancer of 1.32%,<sup>1</sup> and this illness tragically affects not only women with the disease as well as those around them. While breast cancer screening is an attractive idea, it is also very controversial. In this paper, we argue that the recommendation “choose not to postpone breast cancer screening to age 50; choose to start breast cancer screening annually at age 40” is a poor candidate for a strong Choosing Wisely (CW) recommendation.<sup>2</sup>

### Choosing Wisely recommendations

Since 2012, Choosing Wisely has asked medical organizations to identify tests or procedures commonly used in their field whose need should be questioned and discussed. The fundamental purpose of Choosing Wisely is to reduce unnecessary medical tests and treatments. Its mission is to help patients choose care that respects four core principles: 1) supported by evidence; 2) not duplicative of other tests or procedures already received; 3) free from harm; 4) truly necessary.<sup>3</sup> The recommendations should be based on the best available evidence, which entails a broad literature review that includes secondary evidence sources such as systematic reviews and guidelines, thus avoiding the possibility of selective choices amongst competing evidence.

Recommending annual breast cancer screening from age 40 onwards does not serve this purpose and does not respect the principles cited in the Choosing Wisely mission statement. This Choosing Wisely recommendation is based on a non-systematic, non-patient-oriented guideline,<sup>4</sup> which does not give us a full perspective on breast cancer screen-

ing literature. Firstly, scientific evidence is controversial regarding screening between 40 and 49 years of age, as explained further in this article and also mentioned in the supporting literature in the aforementioned guideline. Secondly, this procedure can result in harm. Although there is a strong body of evidence regarding false positives, overdiagnosis and cancer anxiety, it appears to have been overlooked in this recommendation.

### Experts cannot agree on breast cancer screening.

Most governmental and scientific organizations recommend breast cancer screening in women as a way to save lives and reduce suffering.<sup>4-9</sup> The age at which screening should start, its frequency and when it should end is far more controversial. Table 1 offers a non-systematic overview of guidelines about cancer screening. It exemplifies how authoritative organizations have reached different recommendations with the same body of evidence available.

This level of disagreement is unsurprising when we look at the evidence. Consider the decision regarding whether to screen women aged 40 - 50. Imagine that you are part of a guideline panel, and you are provided with the following evidence about breast cancer screening (estimates calculated from data in the appendixes of reference 11):

- In the 40 – 44-year-old group there is moderate quality evidence that screening leads to 48 fewer breast cancer deaths per 100 000 screened women (95% CI: -96 to +8 deaths).
- In the 45 – 49-year-old group there is moderate quality evidence that screening leads to 84 fewer breast cancer deaths per 100 000 screened women (95% CI: -168 to + 14 deaths).

1. NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Nova de Lisboa. Lisboa. Portugal.

2. Comprehensive Health Research Centre. Lisboa. Portugal.

3. Unidade de Saúde Pública. Agrupamento de Centros de Saúde Tâmega I - Baixo Tâmega. Administração Regional de Saúde do Norte. Porto. Portugal.

4. Associação Nacional dos Médicos de Saúde Pública. Lisboa. Portugal.

5. Unidade de Saúde Familiar Salus. Agrupamento de Centros de Saúde do Alentejo Central. Administração Regional de Saúde do Alentejo. Évora. Portugal.

6. Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar. Lisboa. Portugal.

7. Unidade de Saúde Pública de Portimão, Agrupamento de Centros de Saúde Algarve II – Barlavento. Administração Regional de Saúde do Algarve. Portimão. Portugal.

8. Colégio da Especialidade de Saúde Pública. Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

9. Department of Medicine of Community, Informations and Health Decision Sciences. Faculty of Medicine. University of Porto. Porto. Portugal.

10. CINTESIS – Center for Health Technology and Services Research. University of Porto. Porto. Portugal.

✉ Autor correspondente: Bruno Heleno. [bruno.heleno@nms.unl.pt](mailto:bruno.heleno@nms.unl.pt)

Recebido: 13 de julho de 2021 - Aceite: 31 de agosto de 2021 - Online issue published: 02 de novembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021



- There is moderate quality evidence that in a screened population of 100 000 women, 186 women are overdiagnosed with cancer (95% CI: 148 to 224 women), meaning that these women are diagnosed with a slow-growing breast cancer that would not lead to symptoms within their lifetime and would not need any treatment.
- There is very low-quality evidence that 29 000 in 100 000 women receive at least one false-positive mammogram and that 4000 in 100 000 women receive a false-positive biopsy result. Low quality evidence also suggests that women who receive a false-positive mammogram experience greater distress, fear and anxiety about breast cancer for up to 35 months, even though there are no differences in clinical anxiety or depression.

Your final decision will depend on taking several factors into account. Even using this simplified body of evidence, you not only need to compare outcomes that are qualitatively different, such as saving one life versus the experience of overdiagnosis, you also need to recognize that the evidence is imperfect due to risk of bias and lack of precision and, finally, you also need to be aware of the difficulty of applying such evidence base to your own setting.

Regarding screening frequency, there are no randomized trials that provide comparative evidence of the effect of different time intervals on outcomes. Evidence from observational studies, data extrapolated from clinical trials and statistical modelling studies suggest that increased screening frequency leads to higher breast cancer detection, but also leads to higher cumulative false-positive screening rates and overdiagnosis. Guideline panels must therefore

decide on screening frequency based on judgements of the optimal balance between the benefit of decreased mortality and the possible harm of overdiagnosis or false-positive results. The evidence suggests that most women attribute more value to a small reduction in mortality and less value to a larger increase in overdiagnosis or false-positive results, but individual decisions are very dependent on personal values. There are also opportunity costs to think of, such as displacement of resources. Without direct evidence from randomized trials, decisions need to be based on a logical argument and modelling studies, which try to predict outcomes based on several assumptions.

In summary, there is low quality evidence supporting decisions about when to start, how often to screen and when to end screening. The overall decision involves balancing benefits and harms which are valued differently by relevant groups within society. Different authoritative organizations propose a wide range of conflicting recommendations, both strong and conditional, for the same age cohorts, which demonstrates the lack of consensus between experts. We therefore consider that the recommendation suggested by the College of Radiology to start annual breast cancer screening at the age of 40 does not fulfil criteria for a CW recommendation.

### The key distinction between a strong and a conditional recommendation

A strong recommendation for an intervention (e.g. screening) should be issued when the guideline panel is confident that the benefits outweigh the harms.<sup>10</sup> In other words, when most informed patients would want that intervention and only a small proportion would not, and when

Table 1 – Summary of breast cancer screening recommendations in Western countries

| Institution   | Recommendation for women aged 40 - 49 years old                     | Screening interval   | Recommendation for women aged 70+                   |
|---|---|--|---|
| <b>North American organisations</b>   |   |  |   |
| U.S. Preventive Services Task Force (2016) <sup>3</sup>                     | Shared decision making  | Every 2 years  | Up to age 74  |
| American College of Obstetricians and Gynecologists (2017) <sup>4</sup>     | Shared decision making  | 1 to 2 years, after informed decision making                           | At least to age 75                                  |
| American College of Physicians (2019) <sup>5</sup>                          | Shared decision making  | Every 2 years  | Up to age 74  |
| American Cancer Society (2015) <sup>6</sup>                                 | 40 - 44 Shared decision making<br>45 - 49 Screen                    | 1 year 45 - 54<br>1 to 2 years 55+                                     | If life expectancy > 10 years                       |
| American College of Radiology (2017) <sup>7</sup>                           | Screen  | Every year   | Individualize to current health and life expectancy |
| Canadian Preventive Task Force on Preventive Healthcare (2018) <sup>8</sup> | Do not screen   | 2 to 3 years   | Up to age 74  |
| <b>European organisations</b>   |   |  |   |
| European Commission Initiative on Breast Cancer (2019) <sup>11</sup>        | 40 - 44 do not screen (conditional)<br>45 - 49 screen (conditional) | 45 every 2 - 3 years<br>50 - 69 every 2 years<br>70 - 74 every 3 years | Up to age 74  |
| NHS England <sup>12</sup>   | Not included in breast cancer screening programme                   | Every 3 years  | Up to age 71  |
| Portugal (Despacho n.º 8254/2017) <sup>13</sup>                             | Do not screen   | Every 2 years  | No  |



most clinicians agree, then they should offer it to most patients. Policymakers should adopt that intervention as a general policy for most of the population. Conditional recommendations are issued when the guideline panel agrees that the desirable effects of adherence to a recommendation probably outweigh the undesirable effects. In other words, many but not most patients would choose that procedure, and clinicians acknowledge that different options are appropriate for different patients, and therefore a personalized decision-making approach, integrating patients' values and preferences, is required. Finally, policymakers should acknowledge that the procedure still requires substantial debate involving all relevant stakeholders.

### The way forward

The current Choosing Wisely breast cancer screening statement does not take into account concerns about the balance of benefits and harms in breast cancer screening. We suggest that the statement should be subject to further debate between relevant stakeholders such as medical specialties directly involved in breast cancer screening, such as General Surgery, Gynaecology, Family Medicine, Public Health and Radiology, as well as representatives of women and patient groups. This debate should focus on providing a recommendation supported by all, that facilitates the dif-

ficult decision of choosing a screening program that is best suited to individual preferences and values.

### ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank Dr. Cecília Shinn for her comments, revision and help with language editing.

### AUTHORS CONTRIBUTION

BH: Conception, literature research and analysis, first draft of the article.

CVD: Literature research and analysis, first draft of the article.

CM, NJ, LC, PS: Literature research and analysis, critical review of the paper with significant intellectual contribution.

### 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. International Agency for Research on Cancer. Portugal fact sheets. 2021. [cited 2021 Jun 3]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>.
2. Colégio da Especialidade de Radiologia da Ordem dos Médicos. Choosing Wisely Portugal. Rastreio de cancro da mama aos 40 com periodicidade anual. [cited 2021 Aug 25]. Available from: <https://ordemdosmedicos.pt/rastreio-de-cancro-da-mama-aos-40-com-periodicidade-anual/>.
3. Choosing Wisely. Our Mission. 2014. [cited 2021 Jul 10]. Available from: <https://www.choosingwisely.org/our-mission/>.
4. Expert Panel on Breast Imaging, Mainiero MB, Moy L, Baron P, Didwania AD, diFlorio RM, et al. ACR Appropriateness Criteria® breast Cancer screening. *J Am Coll Radiol*. 2017;14:S383–90.
5. Siu AL, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2016;164:279–96.
6. American College of Obstetricians-Gynecologist. Practice Bulletin Number 179: Breast cancer risk assessment and screening in average-risk women. *Obstet Gynecol*. 2017;130:e1–16.
7. Qaseem A, Lin JS, Mustafa RA, Horwitch CA, Wilt TJ, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening for breast cancer in average-risk women: a Guidance Statement From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2019;170:547–60.
8. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih Y-CT, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. *JAMA*. 2015;314:1599–614.
9. Klarenbach S, Sims-Jones N, Lewin G, Singh H, Thériault G, Tonelli M, et al. Recommendations on screening for breast cancer in women aged 40-74 years who are not at increased risk for breast cancer. *CMAJ*. 2018;190:E1441–51.
10. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman AD. GRADE handbook. 2013. [cited 2021 Aug 25]. Available from: <https://gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html>.
11. Schünemann HJ, Lerda D, Quinn C, Follmann M, Alonso-Coello P, Rossi PG, et al. Breast cancer screening and diagnosis: a synopsis of the European Breast Guidelines. *Ann Intern Med*. 2020;172:46–56.
12. National Health Service England. Breast screening: programme overview. GOV.UK. 2021. [cited 2021 Jul 10]. Available from: <https://www.gov.uk/guidance/breast-screening-programme-overview>.
13. Portugal. Despacho 8254/2017. *Diário da República, II Série, n.º 183 (2017/00/21)*. p.20788-9.

# A Incontinência Urinária em Mulheres Praticantes de Exercício Recreativo: Um Estudo Transversal

## Urinary Incontinence in Women Who Practice Recreational Exercise: A Cross-Sectional Study



Maria Francisca SILVA<sup>1</sup>, Rui PRADO COSTA<sup>2</sup>, Carla Maria OLIVEIRA<sup>3,4,5</sup>, Susana MOREIRA<sup>2</sup>  
*Acta Med Port* 2021 Nov;34(11):724-732 • <https://doi.org/10.20344/amp.14004>

### RESUMO

**Introdução:** A incontinência urinária afeta até um terço das mulheres em Portugal. O exercício pode ser fator precipitante/de exacerbação, mas também protetor, se for adequado. O objetivo deste estudo é determinar a prevalência de incontinência urinária em mulheres praticantes de exercício recreativo, avaliar a relação com o tipo de exercício e outros fatores de risco coexistentes, e aferir se o tema é abordado nos ginásios.

**Material e Métodos:** Estudo transversal através de questionários de auto-preenchimento em ginásios do Porto e Vila Nova de Gaia.

**Resultados:** Duzentas e noventa mulheres completaram os questionários. Destas, 67,6% tinham menos de 40 anos, 25,2% referiam incontinência e 53,4% tinham pelo menos um fator de risco não relacionado com exercício. Verificou-se uma associação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre incontinência, obesidade e obstipação. Exercícios de alto impacto eram incluídos nos treinos de 62,1% das mulheres continentas e 50,9% das incontinentes. O tema incontinência e fortalecimento muscular do pavimento pélvico foi abordado em apenas 5,5% na avaliação inicial, 9,7% em treinos coletivos e em 13,5% das 37 mulheres com treinos individuais.

**Discussão:** A maior proporção de mulheres continentas, comparativamente às incontinentes, que praticavam exercício extenuante, sugere que este era um fator provocativo para algumas, não se verificando, contudo, uma associação estatisticamente significativa entre incontinência e tipo de exercício.

**Conclusão:** A incontinência urinária afeta mulheres praticantes de exercício recreativo, independentemente da idade e características do exercício. É raramente abordada nos ginásios, sendo necessário sensibilizar os profissionais para potenciar os efeitos preventivos/terapêuticos do exercício na função do pavimento pélvico e no controlo de fatores de risco modificáveis.

**Palavras-chave:** Desporto; Exercício; Incontinência Urinária

### ABSTRACT

**Introduction:** Urinary incontinence affects up to one third of women in Portugal. Exercise can be a precipitating/aggravating factor but also protective, if appropriate. The aim of this study was to determine the prevalence of urinary incontinence in women who practice recreational exercise, to assess its relationship with the type of exercise and other coexisting risk factors, and assess whether the topic is addressed in gyms.

**Material and Methods:** Cross-sectional study using self-reported questionnaires in gyms in Porto and Vila Nova de Gaia, Portugal.

**Results:** Two hundred and ninety women completed the questionnaires. From these, 67.6% were under 40 years old, 25.2% reported incontinence, and 53.4% had at least one risk factor unrelated to exercise. There was a statistically significant association ( $p < 0.05$ ) between incontinence, obesity and constipation. High impact exercises were included in the training of 62.1% continent and 50.9% incontinent women. The topic of incontinence and strengthening of the pelvic floor muscles was addressed in only 5.5% in the initial assessment, 9.7% in collective training, and in 13.5% of the 37 women with individualized training.

**Discussion:** The higher proportion of continent women - compared to incontinent - who practiced strenuous exercise suggests that this might be a provocative factor for some, although there was no statistically significant association between incontinence and type of exercise.

**Conclusion:** Urinary incontinence affects women who practice recreational exercise, regardless of age and exercise characteristics. It is rarely addressed in gyms, and it is necessary to raise the awareness of professionals to enhance the preventive/therapeutic effects of exercise on the function of the pelvic floor and in the control of modifiable risk factors.

**Keywords:** Exercise; Sports; Urinary Incontinence

### INTRODUÇÃO

A incontinência urinária (IU) é definida pela International Continence Society (ICS) como a “queixa de perda involuntária de urina”.<sup>1</sup> É difícil estabelecer a sua prevalência real, uma vez que a definição de IU, as características das populações e metodologias divergem entre os estudos, sendo reportados valores entre 25% e 45%, nas mulheres acima dos 20 anos, não grávidas.<sup>2</sup> Um estudo realizado em

2009 na população portuguesa revelou que a prevalência de IU nas mulheres com mais de 40 anos era de 21,4%, sendo a IU de esforço (IUE) a mais frequente (42,2%).<sup>3</sup> Recentemente, uma nova investigação aponta para uma prevalência de 35,1% entre mulheres dos 19 aos 90 anos, mantendo-se a IUE como a mais frequente (76,2%).<sup>4</sup> Apesar desta elevada prevalência, apenas 25% a 61% procura

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

2. Serviço de Medicina Física e Reabilitação. Centro Hospitalar Universitário de São João. Porto. Portugal.

3. I3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

4. INEB - Instituto de Engenharia Biomédica. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

5. ESS-IPP - Escola Superior da Saúde do Porto. Instituto Politécnico do Porto. Porto. Portugal.

✉ Autor correspondente: Maria Francisca Silva. [franciscacrpsilva@gmail.com](mailto:franciscacrpsilva@gmail.com)

Recebido: 28 de abril de 2020 - Aceite: 07 de julho de 2020 - Online issue published: 02 de novembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021



tratamento.<sup>2</sup>

A IU pode ser uma consequência de disfunção do pavimento pélvico. Para existir continência urinária é necessário que a pressão intra-vesical seja inferior à pressão intra-uretral e, portanto, qualquer fator que leve ao aumento da primeira face à segunda pode ser causa da IU.<sup>5,6</sup> Diversos fatores podem contribuir para a ocorrência de IU, nomeadamente paridade, parto vaginal, idade avançada, menopausa e situações que condicionam aumento significativo e/ou crónico da pressão intra-abdominal (PIA) como obesidade, tosse crónica e esforços que impliquem cargas elevadas.<sup>2,3,7,8</sup>

Não sendo uma condição ameaçadora de vida, a IU tem um impacto negativo importante na qualidade de vida, levando muitas vezes ao isolamento social e a quadros de depressão e ansiedade. Os episódios de perda urinária interferem com as tarefas do dia-a-dia bem como com a atividade profissional, a vida sexual, e a prática desportiva e de atividades de lazer.<sup>7,9,10</sup>

A IU é uma importante barreira à prática de exercício físico e pode levar ao seu abandono,<sup>11,12</sup> privando as doentes dos benefícios reconhecidos na manutenção de uma vida saudável, na melhoria do prognóstico de múltiplas doenças (ex. diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade) e na promoção da saúde mental.<sup>13</sup> De facto, a Organização Mundial de Saúde considera a inatividade física como o quarto fator de risco para a mortalidade mundial e aconselha que toda a população se mantenha fisicamente ativa.<sup>13</sup>

Se por um lado a atividade e o exercício físico devem ser encorajados, por outro, o seu efeito sobre o pavimento pélvico e a IU não está completamente esclarecido.<sup>14,15</sup> Durante o exercício, vários são os momentos em que o equilíbrio entre as pressões intra-vesical e intra-uretral pode estar comprometido, por efeito das forças de reação do solo e do aumento da PIA, o que pode precipitar ou exacerbar a IU. A própria definição de IUE, como a “queixa de perda involuntária de urina durante o esforço físico (como por exemplo atividade desportiva, tosse ou espirro)”, alerta-nos para a forte relação que existe entre o esforço físico e as perdas urinárias.

Em 1994, Bø K *et al*<sup>16</sup> demonstrou que a contração dos músculos da região abdominal, dos adutores da coxa ou dos glúteos produzia uma contração sinérgica nos músculos do pavimento pélvico (MPP). Mais tarde, em 2004, a mesma autora sugeriu duas hipóteses para explicar o efeito do exercício nos MPP: (1) o aumento da PIA e a co-contracção dos MPP durante o exercício físico condiciona um fortalecimento e hipertrofia dos MPP, elevando o plano da uretra e dos órgãos pélvicos, o que reduz o risco de IU; (2) o exercício extenuante ou com levantamento de grandes cargas produz aumentos significativos, repetitivos da PIA, aumenta o stress sobre o pavimento pélvico e condiciona o seu enfraquecimento.<sup>17</sup> Há evidências que apoiam ambas as teorias,<sup>14,15</sup> ainda que esteja melhor estudada a relação da IU com o exercício extenuante ou de alto impacto do que com o exercício leve a moderado.<sup>14</sup>

Tanto quanto sabemos, os estudos epidemiológicos sobre IU em Portugal são escassos, não existindo nenhum estudo cuja população alvo seja a população portuguesa feminina praticante de exercício físico recreativo, e que avalie mulheres de diferentes escalões etários. Sendo o exercício físico um fator modificável, é essencial entender a relação entre a atividade física, a disfunção do pavimento pélvico e a IU, com vista à prevenção da IU e à diminuição das taxas de abandono da prática desportiva.

O objetivo primário deste trabalho consiste no estudo da prevalência e caracterização da IU em mulheres praticantes de exercício físico recreativo em ginásios e na avaliação da sua relação com características demográficas e fatores de risco conhecidos, nomeadamente o tipo de exercício praticado. O objetivo secundário consiste na aferição da abordagem da temática da IU e dos potenciais efeitos do exercício em diferentes momentos da prática de exercício físico em ginásios (avaliação física, treinos coletivos e individuais).

## MATERIAL E MÉTODOS

Efetuamos um estudo transversal observacional com recolha de um questionário em papel, em nove ginásios dos concelhos do Porto e de Vila Nova de Gaia (Portugal), durante os meses de janeiro e fevereiro de 2020. Foram incluídas apenas mulheres com idade superior a 18 anos e que frequentavam o ginásio pelo menos uma vez por semana. A seleção da amostra foi efetuada por conveniência, tendo sido solicitada a colaboração das participantes à chegada ao ginásio.

Desenhámos um inquérito anónimo de auto-preenchimento (ver Apêndice 1: [https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/14004/Apendice\\_01.pdf](https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/14004/Apendice_01.pdf)), constituído principalmente por questões fechadas, tendo como referência o questionário de McKenzie *et al*<sup>18</sup> e o *International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire - Urinary Incontinence Short Form* (ICIQ-UI SF) validado para português.<sup>19</sup> O inquérito foi estruturado em seis secções: dados gerais (idade, peso, altura, escolaridade), antecedentes médicos, antecedentes ginecológicos e obstétricos, atividade física, incontinência urinária e exercícios dos músculos do pavimento pélvico [*pelvic floor muscle training* (PFMT)]. O questionário contemplou ainda perguntas relativas à interferência da IU com a prática do exercício, ao conhecimento sobre PFMT, à abordagem da temática da IU e PFMT no ginásio em algum momento (avaliação física, treino de grupo ou individual) e à discussão deste problema de saúde com o médico assistente.

Incluímos os seguintes fatores considerados de risco<sup>2,3,7,8</sup>: menopausa e terapêutica hormonal de substituição, obesidade, paridade e via de parto, cirurgias genito-urinárias, tratamentos ou lesões da zona pélvica, tipo de exercício físico praticado, doenças crónicas (diabetes, depressão, hipertensão, tosse crónica, obstipação e acidente vascular cerebral), ser atleta de alta competição e levantar pesos de elevada carga.

A caracterização da IU foi realizada através do ICIQ-UI

SF, tendo-se considerado como 'incontinentes' as participantes que reportaram perdas urinárias nas últimas quatro semanas em relação à data de preenchimento do questionário. Para determinar a gravidade, recorremos à classificação proposta por Klovning *et al*, que correlaciona o ICIQ-UI SF com o *Incontinence Severity Index*.<sup>20</sup>

Para a caracterização do tipo de exercício físico praticado, consideramos duas categorias: (1) exercício fatigante com aumento significativo da PIA (como o levantamento repetido de cargas elevadas) e/ou de alto impacto; e (2) exercícios de baixo impacto. No primeiro grupo foram incluídas as aulas de *Body Attack*, *Body Combat*, *Body Pump*, *Power Jump*, *Step*, *Cross Fit*, total condicionamento e circuito/funcional, assim como treino nas máquinas ou com *per-*

*sonal trainer*, (PT) maioritariamente musculação com levantamento de cargas elevadas e outras atividades como corrida. A categoria de baixo impacto incluiu as aulas de *Body balance*, *Yoga*, *Pilates*, *Hidroginástica*, *Core/CXWor*, *Cycling/RPM*, localizada e *Zumba*, assim como nadar na piscina, treino nas máquinas ou com PT, maioritariamente musculação sem levantamento de cargas elevadas, e outras atividades como caminhadas ou dança.

O tamanho da amostra foi estimado assumindo uma prevalência esperada de 21,4% para a IU<sup>3</sup> e um nível de significância de 5%. Um tamanho de amostra de 259 mulheres foi considerado o necessário para atingir um nível de precisão de 5%.

Tabela 1 – Associação univariada e multivariada entre a incontinência urinária e os fatores de risco

|                                  | Continentes<br>n = 217 | Incontinentes<br>n = 73 <sup>†</sup> | OR não ajustado<br>(IC 95%) | p        | OR ajustado<br>(IC 95%) | p        |
|----------------------------------|------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------|-------------------------|----------|
| Idade (anos)                     | 31 (26; 41,5)          | 34,5 (27; 46)                        | 1,01 (0,99 - 1,03)          | 0,184    | 0,99 (0,95 - 1,03)      | 0,691    |
| Idade                            |                        |                                      |                             |          |                         |          |
| 18 - 39 anos                     | 152 (70,4)             | 44 (60,3)                            | Ref                         |          |                         |          |
| 40 - 59 anos                     | 50 (23,1)              | 24 (32,9)                            | 1,66 (0,92 - 3,00)          | 0,094    |                         |          |
| ≥ 60 anos                        | 14 (6,5)               | 5 (6,8)                              | 1,23 (0,42 - 3,61)          | 0,702    |                         |          |
| Escolaridade                     |                        |                                      |                             |          |                         |          |
| 4ª classe                        | 6 (2,8)                | 1 (1,4)                              | Ref                         |          |                         |          |
| 9º ano                           | 5 (2,3)                | 1 (1,4)                              | 1,20 (0,06 - 24,47)         | 0,906    |                         |          |
| 12º ano                          | 21 (9,7)               | 12 (36,4)                            | 3,43 (0,37 - 31,97)         | 0,279    |                         |          |
| Curso superior                   | 184 (85,2)             | 58 (80,6)                            | 1,92 (0,23 - 16,31)         | 0,548    |                         |          |
| IMC                              |                        |                                      |                             |          |                         |          |
| < 25 kg/m <sup>2</sup>           | 174 (80,6)             | 46 (63,9)                            | Ref                         |          | Ref                     |          |
| ≥ 25 kg/m <sup>2</sup>           | 42 (19,4)              | 26 (36,1)                            | 2,34 (1,30 - 4,21)          | 0,005*   | 2,18 (1,16 - 4,09)      | 0,015*   |
| Obstipação                       |                        |                                      |                             |          |                         |          |
| Não                              | 205 (94,5)             | 57 (78,1)                            | Ref                         |          | Ref                     |          |
| Sim                              | 12 (5,5)               | 16 (21,9)                            | 4,80 (2,15 - 10,71)         | < 0,001* | 4,91 (2,06 - 11,68)     | < 0,001* |
| Cirurgia genito-urinária         |                        |                                      |                             |          |                         |          |
| Não                              | 195 (96,1)             | 59 (89,4)                            | Ref                         |          |                         |          |
| Sim                              | 8 (3,9)                | 7 (10,6)                             | 2,89 (1,01 - 8,31)          | 0,049*   |                         |          |
| Menopausa                        |                        |                                      |                             |          |                         |          |
| Não                              | 185 (86,7)             | 59 (81,9)                            | Ref                         |          |                         |          |
| Sim                              | 29 (13,6)              | 13 (18,1)                            | 1,41 (0,69 - 2,88)          | 0,352    | 0,74 (0,21 - 2,55)      | 0,632    |
| Terapia hormonal de substituição |                        |                                      |                             |          |                         |          |
| Não                              | 211 (97,2)             | 71 (97,3)                            | Ref                         |          |                         |          |
| Sim                              | 6 (2,8)                | 2 (2,7)                              | 0,99 (0,20 - 5,02)          | 0,991    |                         |          |
| Paridade (nº gestações)          |                        |                                      |                             |          |                         |          |
| 0                                | 161 (74,2)             | 45 (61,6%)                           | Ref                         |          | Ref                     |          |
| ≥ 1                              | 56 (25,8)              | 28 (38,4)                            | 1,79 (1,02 - 3,14)          | 0,042*   | 1,57 (0,57 - 4,32)      | 0,381    |
| Partos vaginais                  |                        |                                      |                             |          |                         |          |
| 0                                | 183 (84,3)             | 56 (76,7)                            | Ref                         |          | Ref                     |          |
| ≥ 1                              | 34 (15,7)              | 17 (23,3)                            | 1,63 (0,85 - 3,14)          | 0,142    | 1,49 (0,53 - 4,15)      | 0,450    |

Os dados são apresentados como mediana (1ºQ; 3ºQ), contagem (%) ou OR (razão de chances - *odds ratio*)

<sup>†</sup> foram incluídos todos os tipos de incontinência urinária

\* estatisticamente significativo considerando nível de significância de 0,05.

IMC: índice de massa corporal; Ref: grupo de referência

A estatística descritiva foi usada para caracterizar a população, sendo que as variáveis contínuas foram sumarizadas pela mediana (primeiro e terceiro quartil) e as variáveis categóricas pela contagem (percentagem) em cada categoria. A medida usada para estabelecer a associação entre a IU e os fatores de risco foi o *odds ratio*. O *odds ratio* é o rácio entre o *odds* de ser IU no grupo dos expostos (ex. ter obstipação) e o *odds* de ser IU no grupo dos não expostos (ex. não ter obstipação). A regressão logística uni- e multivariável foi usada para estimar o *odds ratio* não ajustado e ajustado, respetivamente, para possíveis variáveis confundidoras. Os fatores de risco apenas foram incluídos na regressão multivariável quando estatisticamente significativos na regressão univariável ou fortemente associados pela literatura. O teste de Hosmer-Lemeshow foi usado para avaliar o ajuste do modelo. O subtipo de IU de urgência (IUU) foi excluído da análise dos parâmetros relacionados com a prática de exercício, devido à improbabilidade da sua relação fisiopatológica.

Para efeitos de tratamento estatístico, todos os inquéritos foram considerados para análise, mesmo os que não foram respondidos na totalidade. Para cada variável, os cálculos foram efetuados excluindo os casos omissos (situação de não resposta à pergunta referente do questionário) e foi utilizada a 'percentagem válida' na análise descritiva.

A análise estatística dos dados foi realizada recorrendo ao *software* IBM SPSS Statistics 26. Os testes estatísticos foram considerados bilaterais e a significância estatística foi considerada com um valor de  $p < 0,05$ .

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Universitário São João.

## RESULTADOS

Duzentas e noventa mulheres completaram os questionários.

Em relação à totalidade da amostra ( $n = 290$ ), a mediana de idades foi de 31 (26; 43) anos, com um mínimo de 18 e um máximo de 80 anos. A maioria tinha uma licenciatura ou grau superior (84,1%,  $n = 243$ ). A mediana relativa ao período de prática de exercício regular foi de 26 (12; 84) meses, com um mínimo de um mês e um máximo de 480 meses. Obtivemos uma prevalência de incontinência de 25,2% ( $n = 73$ ), sendo que a IUE foi a mais prevalente (13,6%,  $n = 39$ ), seguindo-se a IU mista (5,6%,  $n = 16$ ) e a IUU (5,2%,  $n = 15$ ). Apenas 28,6% ( $n = 20$ ) das mulheres incontinentes tinha reportado este problema ao seu médico. A análise descritiva comparativa entre os grupos, continentais e incontinentes, encontra-se representada na Tabela 1 (características sociodemográficas, fatores de risco para IU) e na Tabela 2 (variáveis relacionadas com o exercício físico, IU). Cento e cinquenta e cinco mulheres (53,4%) tinham pelo menos um fator de risco para IU não relacionado com o exercício: 71,2% ( $n = 52$ ) das incontinentes e 47,5% ( $n = 103$ ) das continentais. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o tipo de exercício praticado, a frequência de treinos semanais, o levantamento de cargas elevadas e antecedentes de prática desportiva profissional ou de alta competição, como se pode observar pelos valores de  $p$  da Tabela 2.

Na análise não ajustada, observou-se uma associação significativa entre a IU e as variáveis IMC, obstipação, antecedentes de cirurgia genito-urinária e paridade, sendo que, quando ajustado, apenas se mantiveram significativas as variáveis obstipação e IMC, como se pode verificar pelos valores- $p$  do *odds ratio* não ajustado e ajustado da Tabela 1. A presença de obstipação aumenta cerca de cinco vezes o *odds* de desenvolvimento de IU em praticantes de exercício; ser obeso ou pré-obeso aumenta o risco em cerca de duas vezes (Obstipação, OR = 4,91, 95% IC 2,06 - 11,68; IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> vs  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>, OR = 2,18, 95% IC

Tabela 2 – Associação univariada entre a incontinência urinária de esforço ou mista e o exercício físico

|   | Continentes<br>n = 217 | Incontinentes<br>n = 55 <sup>†</sup> | OR não ajustado<br>(IC 95%) | p     |
|---|------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|-------|
| Período de prática de exercício regular (meses) | 26 (12; 84)            | 36 (12; 120)                         | 1,00 (1,00 - 1,01)          | 0,084 |
| Tipo de exercício                               |                        |                                      |                             |       |
| Exclusivamente baixo impacto                    | 77 (37,9)              | 26 (49,1)                            | Ref                         |       |
| Alto impacto/fatigante ou ambos                 | 126 (62,1)             | 27 (50,9)                            | 0,64 (0,35 - 1,17)          | 0,143 |
| Frequência de treinos                           |                        |                                      |                             |       |
| 1 ou 2 por semana                               | 19 (10,6)              | 7 (14,6)                             | Ref                         |       |
| $\geq 3$ por semana                             | 160 (89,4)             | 41 (85,4)                            | 0,70 (0,27 - 1,77)          | 0,445 |
| Levantamento de cargas pesadas                  |                        |                                      |                             |       |
| Não   | 126 (60,9)             | 36 (67,9)                            | Ref                         |       |
| Sim   | 81 (39,1)              | 17 (32,1)                            | 0,74 (0,39 - 1,39)          | 0,345 |
| Atleta de alta competição                       |                        |                                      |                             |       |
| Não   | 209 (96,3)             | 51 (92,7)                            | Ref                         |       |
| Sim   | 8 (3,7)                | 4 (7,3)                              | 2,05 (0,59 - 7,07)          | 0,256 |

Os dados são apresentados como mediana (1<sup>o</sup>Q; 3<sup>o</sup>Q), contagem (%) ou OR (*odds ratio*)

<sup>†</sup> Incontinência urinária de esforço ou mista

\* estatisticamente significativo considerando nível de significância de 0,05.

IMC: Índice de massa corporal; Ref: grupo de referência

1,16 – 4,09). O teste de Hosmer-Lemeshow demonstrou que o modelo estava adequado aos dados ( $p > 0,05$ ).

Os dados referentes aos comportamentos adotados na prática de exercício estão explanados na Tabela 3 e a caracterização e interferência da IU na Tabela 4. O comportamento adotado pela maioria foi o ir à casa de banho antes do treino, seguindo-se o uso de penso absorvente. Das incontinentes, a maioria (50,7%,  $n = 37$ ) apresentava perdas no dia-a-dia e durante o exercício, e apenas uma minoria apresentava perdas exclusivamente no exercício (9,6%,  $n = 7$ ). A generalidade das mulheres apresentava uma IU leve a moderada, referindo perdas urinárias de quantidade pequena, com uma frequência igual ou inferior a uma vez por semana mas que interferia no seu dia-a-dia ou na prática de exercício.

Em relação à abordagem da IU nos ginásios, apenas 5,5% ( $n = 16$ ) afirmou que a temática foi abordada no momento da avaliação física inicial; 9,7% ( $n = 28$ ) reportou

que os exercícios foram orientados tendo em conta o fortalecimento do pavimento pélvico e a prevenção da IU numa aula de grupo; das 37 mulheres com PT, 13,5% ( $n = 5$ ) afirmou que o mesmo aconteceu num treino individual. Cento e noventa e oito mulheres (68,3%) já tinham ouvido falar dos PFMT.

## DISCUSSÃO

Este estudo permitiu determinar uma prevalência de IU de 25,2% numa população de mulheres praticantes de exercício recreativo em ginásios, sendo a IUE a mais frequente. Estudos prévios, realizados em mulheres com idades compreendidas entre os 14 e os 83 anos, praticantes de exercício recreativo, apresentam valores variáveis para a prevalência de IU (14,9% a 49,3%),<sup>18,21-24</sup> como observado na Tabela 5. Num estudo realizado com jovens nulíparas oriundas da mesma região do país que as do presente trabalho, a prevalência encontrada foi de 19,9%,<sup>25</sup> valor em linha com o obtido. Tendo por comparação estudos prévios realizados na população geral portuguesa, a prevalência de IU foi inferior à de 2019 (35,2%)<sup>4</sup> mas superior à de 2009 (21,4%).<sup>3</sup> Realce-se que neste último estudo, apenas foram incluídas mulheres com idade superior a 40 anos e, para a mesma faixa etária, verificámos uma prevalência de IU de 31,2%.

Analisando a distribuição por idades, encontramos uma mediana semelhante entre mulheres continentais e incontinentes, e, no caso das incontinentes, 60,3% tem menos de

Tabela 3 – Comportamentos adotados na prática de exercício físico

|                           | Continentes<br>$n = 217$ | Incontinentes<br>$n = 73^\dagger$ |
|---------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| Modificação de exercícios | 4 (1,9)                  | 9 (12,7)                          |
| Não ingerir líquidos      | 2 (0,9)                  | 8 (11,0)                          |
| Ir ao WC antes            | 40 (18,4)                | 50 (68,5)                         |
| Usar penso absorvente     | 5 (2,3)                  | 19 (26,0)                         |

Os dados são apresentados como contagem (%)

† Foram incluídos todos os tipos de incontinência urinária

Tabela 4 – Caracterização da IU no dia-a-dia e na prática de exercício físico

|   | Incontinentes<br>no dia-a-dia e no exercício<br>$n = 37^\dagger$ |              | Incontinentes<br>apenas no dia-a-dia<br>$n = 29^\dagger$ | Incontinentes<br>apenas no exercício<br>$n = 7^\dagger$ |
|---|--|--------------|--|---|
|   | No dia-a-dia   | No exercício |  |   |
| <b>Frequência</b>                               |  |              |  |   |
| ≤ 1 vez/semana                                  | 18 (48,6)  | 24 (64,9)    | 24 (82,8)  | 6 (85,7)  |
| 2 ou 3 vezes/semana                             | 12 (32,4)  | 7 (18,9)     | 3 (10,3)   | 0 (0)   |
| 1 vez/dia                                       | 2 (5,4)  | 4 (10,8)     | 2 (6,9)  | 1 (14,3)  |
| Várias vezes/dia                                | 5 (13,5)   | 2 (5,4)      | 0 (0)  | 0 (0)   |
| Constantemente                                  | 0 (0)  | 0 (0)        | 0 (0)  | 0 (0)   |
| <b>Quantidade</b>                               |  |              |  |   |
| Pequena   | 33 (89,2)  | 34 (91,9)    | 27 (93,1)  | 7 (100)   |
| Moderada  | 4 (10,8)   | 2 (5,4)      | 2 (6,9)  | 0 (0)   |
| Grande  | 0 (0)  | 1 (2,7)      | 0 (0)  | 0 (0)   |
| <b>Interferência no dia-a-dia ou exercício*</b> |  |              |  |   |
| Sim   | 33 (91,7)  | 32 (88,9)    | 23 (79,3)  | 4 (57,1)  |
| Não   | 3 (8,3)  | 4 (11,1)     | 6 (20,7)   | 3 (42,9)  |
| <b>Gravidade (ICIQ-IU SF score)</b>             |  |              |  |   |
| Leve (1 a 5)                                    | 17 (45,9)  | 21 (56,8)    | 19 (65,5)  | 5 (71,4)  |
| Moderada (6 a 12)                               | 17 (45,9)  | 13 (35,1)    | 9 (31)   | 2 (28,6)  |
| Grave (13 a 18)                                 | 3 (8,1)  | 3 (8,1)      | 1 (3,5)  | 0 (0)   |
| Muito Grave (19 a 21)                           | 0 (0)  | 0 (0)        | 0 (0)  | 0 (0)   |

Os dados são apresentados como contagem (%)

† Foram incluídos todos os tipos de incontinência urinária.

\* Independentemente do grau de interferência.

Tabela 5 – Prevalência de IU

| Estudo  | Prevalência IU (%) | n    | Idade (anos)                              |                      | Características específicas das participantes                                | País      |
|---|--------------------|------|---|----------------------|--|-----------|
|   |                    |      | Média (desvio padrão)                     | Intervalo (mín; máx) |  |           |
| Reis de Carvalho <i>et al</i> <sup>a</sup> (2019) | 35,1               | 2226 | 56 (40; 68) <sup>†</sup>                  | 19 - 90              | --   | Portugal  |
| Correia S <i>et al</i> <sup>b</sup> (2009)        | 21,4               | 1483 | --  | ≥ 40                 | --   | Portugal  |
| Da Roza <i>et al</i> <sup>c</sup> (2015)          | 19,9               | 386  | 21,4 (3,3)                                | 14 - 33              | Nulíparas Fisicamente ativas   | Portugal  |
| Alves JO <i>et al</i> <sup>d</sup> (2017)         | 22,9               | 245  | 21,6 (3,5)<br>22,0 (3,9) <sup>‡</sup>     | 18 - 40              | Grupo exercício alto impacto versus baixo impacto IMC < 25 kg/m <sup>2</sup> | Brasil    |
| McKenzie S <i>et al</i> <sup>e</sup> (2016)       | 49,3               | 361  | 39 (11)                                   | 18 - 83              | Exercício em ginásios  | Austrália |
| Fozzatti C <i>et al</i> <sup>f</sup> (2012)       | 24,6               | 488  | 25,68 (5,32)<br>24,45 (4,97) <sup>§</sup> | 20 - 45              | Nulíparas Exercício em ginásio vs controlos                                  | Brasil    |
| Salvatore S <i>et al</i> <sup>g</sup> (2009)      | 14,9               | 679  | 36 <sup>¶</sup>                           | 14 - 51              | Exercício recreativo   | Itália    |
| Nygaard I <i>et al</i> <sup>h</sup> (1990)        | 47                 | 326  | 38,5 <sup>¶</sup>                         | 17 - 68              | Maioria fisicamente ativas   | EUA       |

n (número de participantes).

<sup>†</sup> Representado por Mediana (1<sup>o</sup>Q; 3<sup>o</sup>Q).<sup>‡</sup> Dados referentes ao grupo alto impacto e grupo baixo impacto, respetivamente.<sup>§</sup> Dados referentes ao grupo exercício em ginásios e ao grupo controlo, respetivamente.<sup>¶</sup> Dados sobre o desvio padrão não disponíveis

Mín: valor da idade mínima; máx: valor da idade máxima.

40 anos. A IU tem sido associada ao envelhecimento e à menopausa<sup>2,3,7,8</sup> mas é expectável que analisando apenas mulheres fisicamente ativas, as idades sejam tendencialmente baixas. Fazendo a análise com base no escalão etário, o que apresenta maior prevalência de IU é o grupo entre os 40 e os 59 anos (32,4%), enquanto que as perdas urinárias estavam presentes em 26,3% das mulheres com idade superior a 60 anos e em 22,4% daquelas com idade inferior a 40 anos. Na interpretação destes resultados temos de ter em consideração vários aspetos que podem ter levado a subestimar o número de mulheres incontinentes nas faixas etárias mais elevadas. Primeiro, esta temática pode ainda estar associada a um sentimento de vergonha,<sup>2,26</sup> e talvez tal aconteça principalmente nas faixas etárias mais elevadas. Ficaram excluídas mulheres que abandonaram o ginásio devido à IU, e que potencialmente apresentavam uma IU de maior gravidade, o que pode explicar o fato de, na nossa amostra, a IU leve a moderada ser mais prevalente. Por último, como a amostra é menor nestes grupos, pequenas variações resultam num maior impacto na descrição percentual.

Vários estudos têm sido realizados, procurando perceber se existe associação entre exercício e IU. Na maioria, encontra-se uma considerável prevalência de IU, predominantemente associada às atividades de alto impacto<sup>27-29</sup> (destacando-se saltos, corrida e exercícios que combinam movimentos abdominais e pélvicos), quer em atletas (prática desportiva organizada em contexto de competição),<sup>30-32</sup> quer em praticantes de exercício recreativo.<sup>11,18,21-24,33,34</sup> Por outro lado, outros trabalhos associam a IU ao sedentarismo.<sup>35-37</sup> Dados sobre o efeito do exercício a longo prazo na

função do pavimento pélvico e na IU são ainda escassos na literatura.<sup>29,38</sup> Eliasson *et al*<sup>39</sup> encontraram uma elevada prevalência de IU em ex-trampolinistas mas outros autores não constataram diferenças significativas entre atletas e controlos,<sup>41</sup> ou entre praticantes de diferentes modalidades.<sup>40,41</sup> Em relação à maior frequência semanal<sup>21,25,28,29,39</sup> e ao histórico temporal de prática desportiva,<sup>39</sup> já tinha sido reportada uma associação positiva com a IU e o ICIQ score.<sup>30</sup> Da Roza *et al*<sup>c</sup> constataram que as atletas (que semanalmente treinavam durante mais tempo, comparativamente às restantes participantes no estudo) apresentavam um risco 2,5 vezes superior de IU face a mulheres inativas. Contudo, nas praticantes de exercício recreativo não se verificou um incremento do risco relativo.

Neste trabalho, também não encontramos associação estatisticamente significativa entre os parâmetros relacionados com o exercício e a IU (Tabela 2). Verificámos que 62,1% das mulheres continentais optou por treinos que incluem exercícios extenuantes ou de alto impacto. Este facto é concordante com a elevada prevalência de jovens na amostra, que tendencialmente realizam uma atividade física mais vigorosa. Porém, no grupo das mulheres incontinentes observámos uma percentagem mais reduzida (50,9%) que realiza exercício extenuante em todas as faixas etárias. Podemos equacionar que as mulheres incontinentes alteraram os seus padrões de treino, desistindo de aulas mais extenuantes e optando por modalidades de baixo impacto, de forma a diminuir os episódios de perdas, ou terem mesmo abandonado completamente a prática desportiva.<sup>11,12,22,23</sup>

Em 1994, Nygaard *et al*<sup>h</sup> sugeriu que para cada mulher

existe um limiar de continência que quando excedido resulta na perda de urina, mesmo na ausência de qualquer fator de risco para IU. Numa recente revisão<sup>14</sup>, Nygaard e Bø, reafirmam esta teoria, acrescentando a hipótese de que o exercício extenuante pode ter um efeito prejudicial nas mulheres com um pavimento pélvico disfuncional, incapazes de realizar uma co-contracção inconsciente dos MPP atempadamente, mas um efeito positivo no fortalecimento muscular das mulheres com um pavimento pélvico funcional. A manobra de Knack (contração voluntária dos MPP antes e durante um aumento da PIA) demonstrou ser eficaz na prevenção da perda urinária com a tosse.<sup>42,43</sup> Esta técnica, de coordenação da pré contração com o exercício em execução, poderá ser aplicada em alguns treinos, mas será difícil naqueles com grande alternância de exercícios, repetições rápidas ou em número elevado.

A questão do aumento da PIA como fator predisponente a perdas urinárias também tem sido debatida e desconhece-se ainda o efeito concreto sobre os MPP.<sup>14</sup> Alguns trabalhos demonstram que, durante exercícios como abdominais, esta não atinge em média valores mais elevados que a tosse<sup>44</sup> ou o levantar da posição sentada, e há uma grande variabilidade inter-individual nos valores que em cada mulher são atingidos e tolerados.<sup>14</sup> Um outro estudo comparou a PIA durante exercícios 'normais' com planos alternativos considerados seguros para o pavimento pélvico e não encontrou diferenças significativas.<sup>45</sup> Na mesma revisão,<sup>14</sup> os autores propõem que a PIA possa ter impacto nos MPP não pelo seu valor absoluto de carga sobre o pavimento pélvico mas por esta ser aplicada repetidamente e com carácter dinâmico.

Por último, desconhece-se o efeito da inclusão no plano de treino de modalidades de baixo impacto, numa perspectiva de 'contrabalanço' do efeito do exercício extenuante. Mulheres fisicamente ativas podem necessitar de um pavimento pélvico mais forte.<sup>17,27</sup> Os PFMT podem melhorar ou resolver os sintomas de todos os tipos de IU,<sup>46</sup> e fazem parte do tratamento conservador, recomendado tanto para prevenção como primeira linha terapêutica, pela ICS e pela Sociedade Portuguesa de Ginecologia.<sup>2</sup> Exercícios que possam fortalecer o core e os MPP, como Pilates e Yoga, têm sido explorados como potenciais alternativas, mas os dados ainda são insuficientes.<sup>47-50</sup> De facto, Bø *et al* já tinha reportado uma taxa de IU nas professoras destas modalidades semelhante à da população geral, ainda que a maioria das participantes neste estudo praticava outras modalidades em simultâneo.<sup>51</sup> Num trabalho de 2018, a autora em conjunto com Kruger *et al*, concluiu que os MPP apenas contraíam 30% a 50% de uma contração em contexto de PFMT, durante a ativação de outros grupos musculares (como abdominais e glúteos), pelo que se questiona a eficácia terapêutica e o impacto que as co-contracções podem ter nos MPP.<sup>52</sup>

Importa realçar a subjetividade e o que pode ter constituído uma fonte de viés para a classificação do tipo de exercício, como seja: a maioria das participantes realizava uma grande variedade de aulas com diferentes frequên-

cias semanais; não foi contabilizado o tempo semanal de prática desportiva, apenas o número de treinos; não foram considerados os treinos de 'cardio' dada a ausência de discriminação da intensidade e tipologia de treino, assim como todas as respostas que não especificavam o tipo de exercício realizado; a categorização do treino de musculação foi baseada na autopercepção da intensidade das cargas utilizadas e não na avaliação objetiva das mesmas.

Em relação aos fatores de risco não relacionados com o exercício, encontramos uma associação positiva com a IU para a obstipação e o IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, o que vai ao encontro do descrito na literatura, que considera estas duas condições como fatores de risco para a IU.<sup>2,3,7,8</sup> Os ginásios voltam a ter um importante papel neste contexto, não só através da promoção da atividade física mas também com serviços de aconselhamento nutricional e de hidratação. Programas não-cirúrgicos de perda de peso, em conjunto com alterações do estilo de vida, aparentam ter um modesto benefício na melhoria da IU nos primeiros três anos,<sup>53</sup> e um decréscimo de 5% a 10% do peso corporal demonstrou estar associado à diminuição dos episódios de perdas de urina em mulheres com excesso de peso.<sup>54</sup> Também em relação à obstipação, o exercício pode ser uma opção de tratamento, apesar do seu efeito ainda não ter sido quantificado,<sup>55</sup> aliado a uma dieta rica em fibras e a uma ingestão de fluidos adequada.<sup>56</sup> De referir que a variável 'cirurgia genito-urinária' não foi incluída no modelo de regressão logística, apesar da sua associação significativa com a IU na análise univariada, uma vez que apresentava uma dimensão de amostra muito baixa, e tal poderia constituir um viés.

Na análise da associação entre a IU e potenciais fatores de risco (Tabela 1 e 2), devemos ter em consideração que o tamanho da amostra não foi calculado com esse objetivo, mas sim tendo por base a precisão desejada para estimativas de prevalência, o que pode ter contribuído para a ausência de diferenças estatisticamente significativas para alguns dos parâmetros analisados. Para além das limitações já referidas, não é possível estabelecer uma relação de causa-efeito, pois trata-se de um estudo transversal observacional e a data de início de sintomas para cada inquirida não foi determinada. Assim, não foi possível determinar se alguma das inquiridas já tinha tido perdas no passado (ainda que não nas últimas quatro semanas) e se os sintomas de IU começaram antes ou depois do início da prática de exercício físico.

As medidas comportamentais descritas na Tabela 3 já tinham sido identificadas em estudos prévios.<sup>11,18,22,23</sup> Verificou-se que algumas mulheres adotaram comportamentos preventivos das perdas urinárias mesmo não tendo incontinência. Podemos concluir que mesmo sem incontinência há um receio nas mulheres de virem a ter algum episódio de perda urinária no futuro ou que algumas mulheres podem ter tido IU no passado, uma vez que o ICIQ-UI SF incide apenas nas últimas quatro semanas.

Menos de 30% das mulheres incontinentes tinha reportado este problema de saúde ao seu médico, o que está em concordância com o verificado por outros autores.<sup>22,23,32</sup>



Esparza *et al* apontou a normalização da IU como uma das atitudes mais presentes entre as doentes, considerando este problema de saúde como algo inerente à idade e às características biológicas de ser mulher, principalmente nas mais velhas.<sup>9</sup>

Como demonstrado neste estudo a IU é raramente abordada nas avaliações físicas e sessões de treino em ginásio, o que pode contribuir para um sub-diagnóstico, sub-tratamento, para o abandono da atividade física e para a perpetuação da 'vergonha' e normalização associadas a este problema de saúde. A avaliação física e do estado de saúde, realizada na maioria dos ginásios no momento da iniciação da atividade e ao longo da sua prática, é uma oportunidade para o rastreio da IU mas também para educar para a saúde, prevenir e até porventura contribuir para o tratamento conservador da IU, promovendo-se a adoção de medidas de proteção do pavimento pélvico integradas no plano de treino.

Mais estudos são necessários para esclarecer a relação entre a IU e os vários tipos de exercício. Como trabalho futuro, seria interessante investigar a influência de um plano de PFMT em simultâneo com o exercício de alto impacto ou extenuante, assim como avaliar o conhecimento e sensibilidade dos treinadores para esta temática.

## CONCLUSÃO

Este estudo demonstra que a IU é prevalente em mulheres praticantes de exercício físico recreativo em ginásio, sendo frequente não só nas idades mais avançadas, mas também nas faixas etárias mais jovens, e sem aparente relação com a frequência e intensidade de exercício físico praticado neste contexto. Verificou-se uma associação significativa da IU com a obstipação e o excesso de peso, ambos fatores de risco modificáveis. Esta temática raramente é abordada nos ginásios. Dada a elevada prevalência e alto impacto da IU na qualidade de vida, é necessário sensibilizar os profissionais e promover o seu papel ativo na identificação da IU, na abordagem da modificação dos

seus fatores de risco e na implementação de estratégias preventivas no âmbito do exercício físico.

## AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer a todas as mulheres que aceitaram participar neste estudo e aos ginásios que possibilitaram a recolha dos inquéritos.

## CONTRIBUTO DOS AUTORES

MFS: Desenho do projeto; aquisição, análise e interpretação dos dados; escrita e revisão final do artigo.

RPC, CMO: Análise e interpretação dos dados; revisão final do artigo.

SM: Desenho do projeto; análise e interpretação dos dados; revisão final do artigo.

## 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 actualizada 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

- Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2010;29:4–20.
- Martins A, Candoso B, Negro L, Alegria S. Consenso Nacional sobre Uroginecologia. Sociedade Portuguesa de Ginecologia - Secção de Uroginecologia. 2018. [consultado 2019 set 13]. Disponível em: <http://www.spginecologia.pt/academia/consensos/>
- Correia S, Dinis P, Rolo F, Lunet N. Prevalence, treatment and known risk factors of urinary incontinence and overactive bladder in the noninstitutionalized Portuguese population. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2009;20:1481–9.
- Reis de Carvalho C, Costa N, Pereira I, Henriques A, Lourenço A, Calhaz-Jorge C. Incontinência urinária na mulher, um retrato da realidade portuguesa. Programa científico da 195ª Reunião da Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Lisboa: SPG; 2020.
- Mascarenhas T. Disfunções do pavimento pélvico: incontinência urinária e prolapso dos órgãos pélvicos. In: Oliveira CF, editor. *Manual de Ginecologia* (Vol. 2). Lisboa: Permanyer Portugal; 2011. p. 97-139.
- Salvatore S, Rademakers K, DeLancey J, Igawa Y, Koelbl H, Laterza RM, et al Pathophysiology of urinary incontinence, faecal incontinence and pelvic organ prolapse. In: Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein A, editors. *Incontinence* [e-book]. 6th ed. Bristol: ICI-ICS, International Continence Society; 2017.
- Amaral MO, Coutinho EM, Nelas PA, Chaves CM, Duarte JC. Risk factors associated with urinary incontinence in Portugal and the quality of life of affected women. *Int J Gynecol Obstet*. 2015;131:82-6.
- Milsom I, Altman D, Cartwright R, Lapitan MC, Nelson R, Sjöström S, et al. Epidemiology of urinary incontinence (UI) and other lower urinary tract symptoms (LUTS), pelvic organ prolapse (POP) and anal (AI) incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein A, editors. *Incontinence* [e-book]. 6th ed. Bristol: ICI-ICS, International Continence Society; 2017. p. 1-141.
- Esparza AO, Tomás MA, Pina-Roche F. Experiences of women and men living with urinary incontinence: a phenomenological study. *Appl Nurs Res*. 2018;40:68–75.
- Lopes MH, Higa R. Restrições causadas pela incontinência urinária à vida da mulher. *Rev Esc Enferm USP*. 2006;40:34-41.
- Brennand E, Ruiz-Mirazo E, Tang S, Kim-Fine S. Urinary leakage during exercise: problematic activities, adaptive behaviors, and interest in treatment for physically active Canadian women. *Int Urogynecol J*. 2018;29:497-503.

12. Nygaard I, Girts T, Fultz NH, Kinchen K, Pohl G, Sternfeld B. Is urinary incontinence a barrier to exercise in women? *Obstet Gynecol.* 2005;106:307-14.
13. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health, 2010. [consultado 2019 set 13]. Disponível em: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/publications>.
14. Bø K, Nygaard IE. Is physical activity good or bad for the female pelvic floor? A narrative review. *Sports Med.* 2020;50:471-84.
15. Chisholm L, Delpe S, Priest T, Reynolds WS. Physical activity and stress incontinence in women. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2019;14:174-9.
16. Bø K, Stien R. Needle EMG registration of striated urethral wall and pelvic floor muscle activity patterns during cough, Valsalva, abdominal, hip adductor, and gluteal muscle contractions in nulliparous healthy females. *Neurourol Urodyn.* 1994;13:35-41.
17. Bø K. Urinary incontinence, pelvic floor dysfunction, exercise and sport. *Sports Med.* 2004;34:451-64.
18. McKenzie S, Watson T, Thompson J, Briffa K. Stress urinary incontinence is highly prevalent in recreationally active women attending gyms or exercise classes. *Int Urogynecol J.* 2016;27:1175-84.
19. Tamanini JT, Dambros M, D'Ancona CA, Palma PC, Rodrigues Netto N Jr. Validation of the "International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form" (ICIQ-SF) for Portuguese. *Rev Saude Publica.* 2004;38:438-44.
20. Klovning A, Avery K, Sandvik H, Hunskaar S. Comparison of two questionnaires for assessing the severity of urinary incontinence: the ICIQ-UI SF versus the incontinence severity index. *Neurourol Urodyn.* 2009;28:411-5.
21. Alves JO, Luz ST, Brandão S, Da Luz CM, Jorge RN, Da Roza T. Urinary incontinence in physically active young women: prevalence and related factors. *Int J Sports Med.* 2017;38:937-41.
22. Salvatore S, Serati M, Laterza R, Uccella S, Torella M, Bolis PF. The impact of urinary stress incontinence in young and middle-age women practising recreational sports activity: an epidemiological study. *Br J Sports Med.* 2009;43:1115-8.
23. Nygaard I, DeLancey JO, Arnsdorf L, Murphy E. Exercise and incontinence. *Obstet Gynecol.* 1990;75:848-51.
24. Fozzatti C, Riccetto C, Herrmann V, Brancalion MF, Raimondi M, Nascif CH, et al. Prevalence study of stress urinary incontinence in women who perform high-impact exercises. *Int Urogynecol J.* 2012;23:1687-91.
25. Da Roza T, Brandão S, Mascarenhas T, Jorge RN, Duarte JA. Urinary incontinence and levels of regular physical exercise in young women. *Int J Sports Med.* 2015;36:776-80.
26. Newman DK, Cockerell R, Griebing TL, Rantell A, van Houten P, Palmer MH. Primary prevention, continence promotion, models of care and education. In: Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein A, editors. *Incontinence [e-book]*. 6th ed. Bristol: ICI-ICS, International Continence Society; 2017. p. 2427-78.
27. Almousa S, Bandin van Loon A. The prevalence of urinary incontinence in nulliparous adolescent and middle-aged women and the associated risk factors: a systematic review. *Maturitas.* 2018;107:78-83.
28. Simeone C, Moroni A, Pettenò A, Antonelli A, Zani D, Orizio C, et al. Occurrence rates and predictors of lower urinary tract symptoms and incontinence in female athletes. *Urologia.* 2010;77:139-46.
29. de Mattos Lourenco TR, Matsuoka PK, Baracat EC, Haddad JM. Urinary incontinence in female athletes: a systematic review. *Int Urogynecol J.* 2018;29:1757-63.
30. Da Roza T, Brandão S, Mascarenhas T, Jorge RN, Duarte JA. Volume of training and the ranking level are associated with the leakage of urine in young female trampolinists. *Clin J Sport Med.* 2015;25:270-5.
31. Gram MC, Bø K. High level rhythmic gymnasts and urinary incontinence: prevalence, risk factors, and influence on performance. *Scand J Med Sci Sports.* 2020;30:159-65.
32. Nygaard IE, Thompson FL, Svengalis SL, Albright JP. Urinary incontinence in elite nulliparous athletes [published correction appears in *Obstet Gynecol.* 1994;84:342]. *Obstet Gynecol.* 1994;84:183-7.
33. Yang J, Cheng JW, Wagner H, Lohman E, Yang SH, Krishningner GA, et al. The effect of high impact crossfit exercises on stress urinary incontinence in physically active women. *Neurourol Urodyn.* 2019;38:749-56.
34. Poli de Araújo M, Brito LG, Rossi F, Garbiere ML, MaVilela ME, Bittencourt VF, et al. Prevalence of female urinary incontinence in crossfit practitioners and associated factors: an internet population-based survey. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2020;26:97-100.
35. Lee AH, Hirayama F. Physical activity and urinary incontinence in older adults: a community-based study. *Curr Aging Sci.* 2012;5:35-40.
36. Faleiro DJ, Menezes EC, Capeletto E, Fank F, Porto RM, Mazo GZ. Association of physical activity with urinary incontinence in older women: a systematic review. *J Aging Phys Act.* 2019;27:906-13.
37. Alhababi N, Magnus MC, Joinson C, Fraser A. A prospective study of the association between physical activity and lower urinary tract symptoms in parous middle-aged women: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *J Urol.* 2019;202:779-86.
38. Shaw JM, Nygaard IE. Role of chronic exercise on pelvic floor support and function. *Curr Opin Urol.* 2017;27:257-61.
39. Eliasson K, Edner A, Mattsson E. Urinary incontinence in very young and mostly nulliparous women with a history of regular organised high-impact trampoline training: occurrence and risk factors. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008;19:687-96.
40. Bø K, Sundgot-Borgen J. Are former female elite athletes more likely to experience urinary incontinence later in life than non-athletes?. *Scand J Med Sci Sports.* 2010;20:100-4.
41. Nygaard IE. Does prolonged high-impact activity contribute to later urinary incontinence? A retrospective cohort study of female Olympians. *Obstet Gynecol.* 1997;90:718-22.
42. Miller JM, Ashton-Miller JA, DeLancey JO. A pelvic muscle precontraction can reduce cough-related urine loss in selected women with mild SUI. *J Am Geriatr Soc.* 1998;46:870-4.
43. Miller JM, Sampselle C, Ashton-Miller J, Hong GR, DeLancey JO. Clarification and confirmation of the Knack maneuver: the effect of volitional pelvic floor muscle contraction to preempt expected stress incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008;19:773-82.
44. Simpson S, Deeble M, Thompson J, Andrews A, Briffa K. Should women with incontinence and prolapse do abdominal curls?. *Int Urogynecol J.* 2016;27:1507-12.
45. Tian T, Budgett S, Smallbridge J, Hayward L, Stinear J, Kruger J. Assessing exercises recommended for women at risk of pelvic floor disorders using multivariate statistical techniques. *Int Urogynecol J.* 2018;29:1447-54.
46. Dumoulin C, Cacciari LP, Hay-Smith EJ. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10:CD005654.
47. Dumoulin C, Adewuyi T, Booth J, Bradley C, Burgio K, Hagen S, et al. Adult conservative management. In: Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein A, editors. *Incontinence [e-book]*. 6th ed. Bristol: ICI-ICS, International Continence Society; 2017. p. 1443-628.
48. Sha K, Palmer MH, Yeo S. Yoga's biophysiological effects on lower urinary tract symptoms: a scoping review. *J Altern Complement Med.* 2019;25:279-87.
49. Wieland LS, Shrestha N, Lassi ZS, Panda S, Chiamonte D, Skoetz N. Yoga for treating urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2:CD012668.
50. Bø K, Herbert RD. There is not yet strong evidence that exercise regimens other than pelvic floor muscle training can reduce stress urinary incontinence in women: a systematic review. *J Physiother.* 2013;59:159-68.
51. Bø K, Bratland-Sanda S, Sundgot-Borgen J. Urinary incontinence among group fitness instructors including yoga and pilates teachers. *Neurourol Urodyn.* 2011;30:370-3.
52. Kruger J, Budgett D, Goodman J, Bø K. Can you train the pelvic floor muscles by contracting other related muscles? *Neurourol Urodyn.* 2019;38:677-83.
53. Yazdany T, Jakus-Waldman S, Jeppson PC, Schimpf MO, Yurteri-Kaplan LA, Ferzandi TR, et al. American Urogynecologic Society systematic review: the impact of weight loss intervention on lower urinary tract symptoms and urinary incontinence in overweight and obese women. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2020;26:16-29.
54. Wing RR, Creasman JM, West DS, Richter HE, Myers D, Burgio KL, et al. Improving urinary incontinence in overweight and obese women through modest weight loss. *Obstet Gynecol.* 2010;116:284-92.
55. Gao R, Tao Y, Zhou C, Li J, Wang X, Chen L, et al. Exercise therapy in patients with constipation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54:169-77.
56. Costilla VC, Foxx-Orenstein AE. Constipation: understanding mechanisms and management. *Clin Geriatr Med.* 2014;30:107-15.

# Portuguese Authorship in Published Clinical Trials: Differences in Industry and Investigator Initiated Trials

## Autoria Portuguesa dos Ensaio Clínicos Publicados: Diferenças entre Ensaio Clínicos Iniciados pela Indústria e por Investigadores



Maria PINHEIRO ANDRADE<sup>1</sup>, Daniela MATIAS<sup>1</sup>, Joana BATUCA<sup>2,3,4</sup>, Nélia GOUVEIA<sup>5</sup>, Hélder MOTA-FILIPPE<sup>1</sup>, Emília CARREIRA MONTEIRO<sup>2,4</sup>, Catarina MADEIRA<sup>5</sup>✉  
*Acta Med Port* 2021 Nov;**34**(11):733-740 • <https://doi.org/10.20344/amp.14554>

### ABSTRACT

**Introduction:** The aim of this study was to investigate the Portuguese authorship in publications resulting from trials initiated by the industry or investigators and run in Portugal.

**Material and Methods:** Clinical trials with Portuguese institutions as sponsor or recruiting centers, and registered in four clinical trial registries, in the last 14 years, were assessed. Publications of completed trials, from both the initiative of the industry and investigators were screened and compared.

**Results:** The percentage of published trials initiated by industry and investigators was similar (28.0%). However, the percentage of completed investigator-initiated trials (43.6%) was lower when compared to industry trials (69.7%). There was a higher percentage of Portuguese authorship in published investigator-initiated trials when compared with industry-initiated trials (47.1% vs 8.5%, respectively). Moreover, industry-initiated trials with Portuguese authors were published in journals with lower journal impact factor when compared with those published without authorship of Portuguese investigators. Oncology was the therapeutic area with the highest number of clinical trial registrations and publications. However, in publications with Portuguese authors, industry initiated trials mainly focused on neurology while investigator-initiated trials had a higher number of papers in the fields of gastroenterology and infection diseases. Published trials with Portuguese authorship, initiated by the industry or investigators, also targeted different populations and had different purposes. In both cases, no significant differences were observed in terms of the journal impact factor or in the alignment of the published randomized trials with the respective reporting guidelines.

**Discussion:** When compared with previous publications, this study showed an increasing trend in the number of clinical trials in Portugal, published within similar timeframes, after trial conclusion. Even though both industry and investigator trials are published within the standards for reporting trials, the low number of Portuguese authorships in industry publications might underline the need for invigorating these independent clinical trials in Portugal by capacitating and empowering national clinical research teams.

**Conclusion:** This study confirmed that even though all registered trials had the involvement of Portuguese institutions as a recruiting center, not all the published trials had Portuguese investigators as authors, mainly those initiated by the industry.

**Keywords:** Authorship; Clinical Trials as Topic; Portugal; Publishing

### RESUMO

**Introdução:** Este estudo teve por objetivo investigar a autoria Portuguesa em publicações que resultem de ensaios clínicos iniciados pela indústria e por investigadores, que tenham decorrido em Portugal.

**Material e Métodos:** Quatro plataformas de registo de ensaios clínicos foram utilizadas para encontrar ensaios clínicos tendo instituições Portuguesas como promotor ou centro de recrutamento nos últimos 14 anos. Foram analisadas e comparadas as publicações dos estudos completos, da iniciativa da indústria e de investigadores

**Resultados:** A percentagem de ensaios da iniciativa da indústria e de investigadores que são publicados era semelhante (~ 28,0%). Porém, a percentagem de ensaios completos da iniciativa de investigadores era mais baixa (43,6%) quando comparada com os ensaios completos da indústria (69,7%). Existiu uma maior percentagem de autores portugueses em ensaios publicados da iniciativa do investigador quando comparado com os ensaios da iniciativa da indústria (47,1% vs 8,5%). Para além disso, ensaios da iniciativa da indústria com autores portugueses foram publicados em jornais com fatores de impacto inferiores quando comparados com aqueles publicados sem autores portugueses. A oncologia foi a área terapêutica com maior número de ensaios registados e publicados. No entanto, em publicações com autores Portugueses, a indústria focou-se sobretudo na neurologia e os investigadores em gastroenterologia e doenças infecciosas. Ensaio publicados com autores portugueses, iniciados tanto pela indústria como por investigadores, focaram-se em populações diferentes e têm propósitos diferentes. Em ambos os casos, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no fator de impacto dos jornais, nem no alinhamento dos ensaios aleatorizados publicados com as normas sobre escrita de artigos científicos.

**Discussão:** Quando comparado com publicações anteriores, este estudo mostrou uma tendência de crescimento no número de ensaios clínicos em Portugal, sendo publicados em intervalos de tempo semelhantes após a sua conclusão. Embora os ensaios

1. Faculty of Pharmacy. University of Lisboa. Lisboa. Portugal.

2. Portuguese Clinical Research Infrastructure Network. NOVA Medical School. Lisboa. Portugal.

3. European Clinical Research Infrastructure Network. Paris. France.

4. iNOVA4Health / Chronic Diseases Research Center (CEDOC). Faculdade de Ciências Médicas | Nova Medical School. Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa. Portugal.

5. Comprehensive Health Research Center (CHRC) /Chronic Diseases Research Center (CEDOC). Faculdade de Ciências Médicas | Nova Medical School. Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Catarina Madeira. [catarina.madeira@nms.unl.pt](mailto:catarina.madeira@nms.unl.pt)

Recebido: 25 de julho de 2020 - Aceite: 09 de dezembro de 2020 - First published: 08 de outubro de 2021 - Online issue published: 02 de novembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021



publicados da iniciativa da indústria e de investigadores estejam alinhados com as normas sobre escrita de artigos científicos, o baixo número de autorias nacionais em publicações de ensaios da indústria, sublinha a necessidade de revigorar os ensaios clínicos da iniciativa de investigadores através da capacitação e emancipação das equipas de investigação nacionais.

**Conclusão:** Apesar de todos os ensaios registados terem o envolvimento de instituições portuguesas como centros de recrutamento, nem todos os ensaios têm autores portugueses nas publicações, principalmente aqueles que são iniciados pela indústria.

**Palavras-chave:** Autoria; Ensaios Clínicos como Assunto; Portugal; Publicação

## INTRODUCTION

Clinical studies can be divided into industry-initiated trials (IT), sponsored by pharma/biotech companies, and investigator IT, generally supported by a non-profit organization. The pharmaceutical industry has always been the lead promotor of clinical studies across the world as they lead the technological advances, have the resources to conduct multinational clinical trials and are increasingly using global networks.<sup>1,2</sup> The data gathered in these multinational trials are extremely important because global validation of a treatment efficacy in a broad population is needed to find answers and to continue improving health systems in emerging economies.<sup>1</sup>

Throughout the last decade, the number of investigator ITs has stagnated in most European countries, mainly those involving the use of medicinal products. This is due to the increased burden of laws, regulations and costs, making clinical trials complex, time-consuming and expensive.<sup>3</sup> A study carried out by the Portuguese Clinical Research Infrastructure Network (PtCRIN), shows that for all registered trials from inception to July 2015, the average number of investigator IT per total number of registered clinical trials in Europe is 17.0%.<sup>4</sup> When comparing two countries with a similar population, Portugal and Belgium, the difference in investigator IT number/millions of citizens is 8 vs 67, respectively,<sup>4</sup> with a clear superiority of Belgium over Portugal. In fact, when considering all European countries, only five countries have lower number of investigator IT/millions of citizens when compared to Portugal (Bulgaria, Slovakia, Luxemburg, Poland and Latvia).<sup>1,4</sup>

Despite the lower numbers of investigator IT, when compared to those initiated by the industry, the information provided by those studies is much more important since they generally focus on questions that are not relevant to the industry. Typical examples are therapeutics optimization, comparison of treatments, proof-of-concept studies, orphan disease studies, pediatric trials, among others.<sup>2,5</sup> Above all, these trials provide robust evidence to enable policymakers to make informed and sustainable policy decisions on public health; lead to scientific communications and publications in scientific journals with high journal impact factors (JIF); help building clinical teams, which are the basis for a research center to be considered of excellence.

Usually, in Investigator IT, the clinicians that recruit patients are authors of the publications. On the other hand, in Industry IT, investigators are considered as authors only if they contribute to the protocol design. Moreover, the scope and quality of clinical research from investigator and industry IT may vary. In this sense, we wanted to understand these differences in Portugal.

The objective of this study was to identify the main dif-

ferences between publications resulting from industry and investigator IT with Portuguese institutions as sponsors or/and participating country.

## MATERIAL AND METHODS

The clinical trials included in this analysis were obtained using four online clinical trials registries (CTR): ClinicalTrials.gov, European Clinical Trials Registry (EU-CTR), International Standard Randomized Controlled Trial Number (ISRCTN) registry, and the Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR). These CTRs encompass 81.0% of the registrations uploaded to the International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) from the World Health Organization (WHO), according to the information provided by others.<sup>6</sup>

The inclusion criteria for trial registrations were: i) clinical trials with medicinal products ii) starting from 1/10/2004 to 30/09/2018 with iii) Portuguese Institutions as sponsor or with Portugal as participating country.

### Search methodology of trials

The search for the medicinal products' clinical trials was performed by two independent authors (MA and DM). In the Clinicaltrials.gov CTR, the three criteria (i - iii) were applied as described above in an advanced search. The EU-CTR only includes medicinal product trial studies, so only two criteria (ii - iii) were applied. In ISRCTN, it was only possible to consider criteria ii) and iii), and therefore observational studies were immediately discarded. In the ANZCTR registry, an advanced search was performed using the three aforementioned criteria needed (i - iii).

Screening for duplicates was performed based on the trial secondary identification number (ID), sponsor name and title of the study, since one trial can be registered in one or more clinical trials registries. This screening was performed independently by two authors (MA and DM). Both authors performed a manual identification of Industry and Investigator IT independently, because clinical trial registries do not have an unequivocal division of the trials in these two categories, with the exception of EU-CTR. This separation was based on the sponsor type. For example, if the sponsor was the pharmaceutical industry then it was considered an industry IT, or in case of a non-profit organization, it was considered an investigator IT. After this separation, the databases of each author were merged, and duplicate trials were immediately excluded. Trials that did not meet the inclusion criteria (e.g. observational trials, trials without medicinal products or trials that do not include Portugal as participating country or sponsor) were also excluded.

### Information about clinical trials

Variables associated with the ID number of the trial, secondary ID, sponsor name, status, start and end date, intervention type, if randomized, title of the study, therapeutic area, were extracted from each database. When a trial was published in more than one database and information was not in agreement between databases, a priority in descending order of the information was given to EU-CTR, ClinicalTrials.gov, then ISRCTN and ANZCTR. The final database with the registrations analyzed in this study is presented as Appendix 1 (Appendix 1: [https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/14554/Appendix\\_01.pdf](https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/14554/Appendix_01.pdf)).

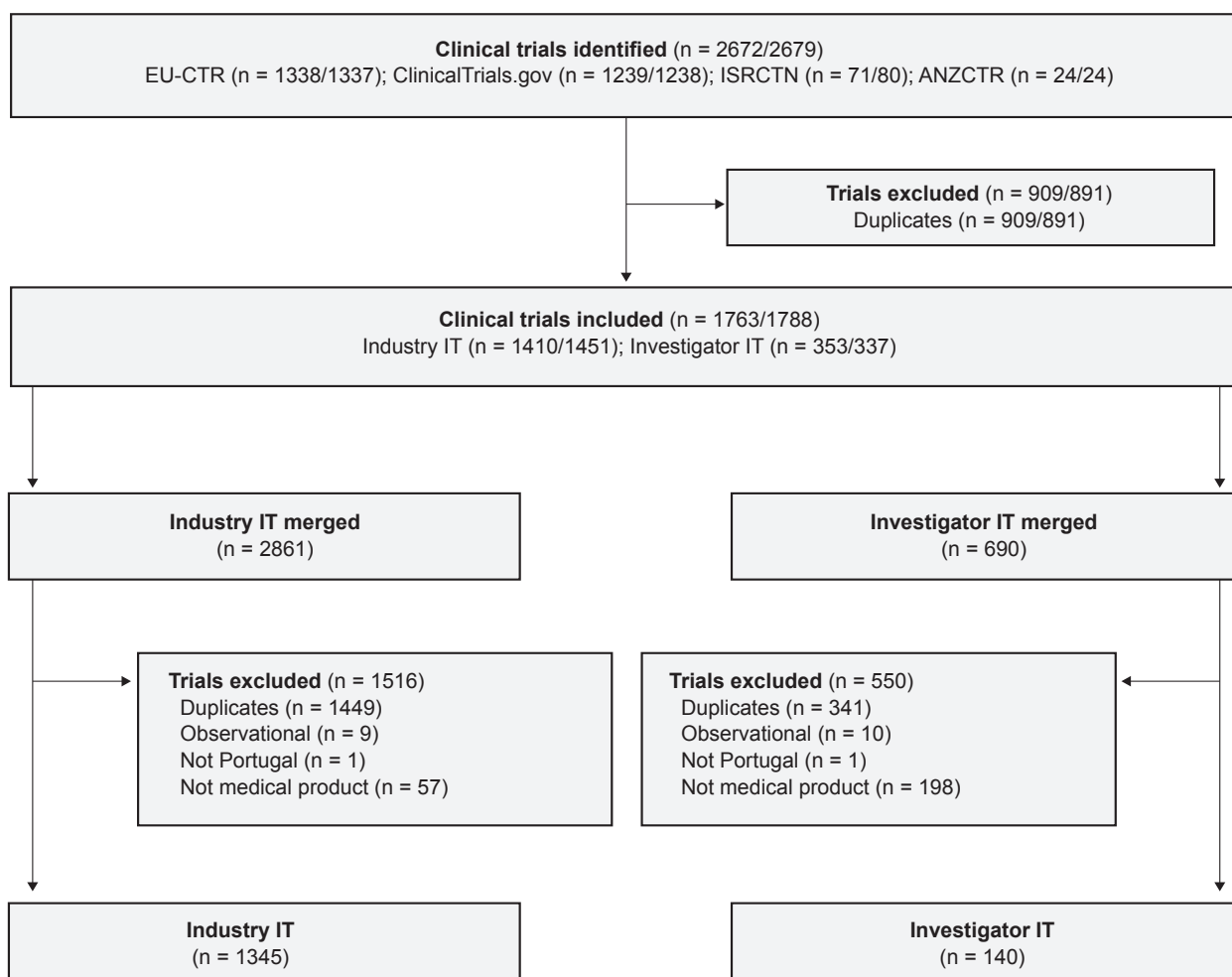
### Identification of publications

PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) was used to identify potential publications resulting from the identified clinical trials. The primary and secondary IDs of completed trials were used to perform this search. Only completed trials, with the trial ID on the abstract were considered and only the first publication with results per trial, published after

trial completion, was included and screened. Details on the completed published trials can be accessed in S.I.1.. Publications of the protocols, comparative studies, publications without the trial ID on the abstract or publication prior to the completion date of the trial were excluded.

### Information about published papers

Information about the date of publication, Portuguese authorship, participating centers, journal name, DOI (digital object identifier), and time from the end of the trial to the publication of results was collected. When the information collected from the clinical trials database was in disagreement with the information provided in the publication, the latter was considered as the correct one. Journal impact factors from the year of the publication were obtained at Web of Science ([www.webofknowledge.com](http://www.webofknowledge.com)). In the publications with Portuguese authorship, information about the purpose (such as treatment with a new product, dose or regimen, prophylaxis, biomarkers evaluation, etc) and the target population was extracted and a screening for compliance with the CONSORT 2010 checklist was carried out



**Figure 1** – Flowchart representing the systematic search in four clinical trial registries of industry and investigator initiated clinical trials with medicinal products, starting from 1/10/2004 to 30/09/2018, and involving Portuguese institutions participating as recruiting center, and/or sponsor.

EU-CTR: European Clinical Trials Registry; ISRCTN: International Standard Randomised Controlled Trial Number; ANZCTR: Australian New Zealand Clinical Trials Registry; IT: initiated trials.

**Table 1** – Number of clinical trial registries and respective percentages, completed, published and those with Portuguese authorship

|                        | Registered trials<br>(nT; %) | Completed trials<br>(nT; %) | Published trials<br>(nT; %) | Portuguese authorship<br>(nT; %) |
|------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| <b>Industry IT</b>     | 1345<br>(1485; 90.6)         | 938<br>(1345; 69.7)         | 271<br>(938; 28.9)          | 23<br>(271; 8.5)                 |
| <b>Investigator IT</b> | 140<br>(1485; 9.4)           | 61<br>(140; 43.6)           | 17<br>(61; 27.9)            | 8<br>(17; 47.1)                  |

IT: initiated trials; nT: total number; %: percentage

independently by two authors (MA and CM). This checklist encompasses 25 items that are recommended to follow when reporting randomized clinical trials.

### Statistical analysis

The analysis performed was a descriptive statistical analysis performed using Excel controls. The presented values represent sums, percentage, means, median and relative and absolute frequencies.

For the statistical analysis, data results are presented as mean  $\pm$  standard error or medians and were analyzed with IBM Statistical Package of Social Science version 25.0 (SPSS). Significance analyses were performed for  $p$  values  $< 0.05$  using the Mann-Whitney-U test to evaluate the significance of the difference between two groups of independent samples. None of the samples show a normal distribution, as confirmed by Shapiro Wilk's test. Kaplan-Meier survival plots were used to show the time to publication. The median time to publication and 95% confidence intervals (CI) were calculated.

### Ethics committee approval and consent to participate

Not applicable. No personal information was used in this work. The data used in this work was obtained from public clinical trials databases.

## RESULTS

A total of 2672/2679 registrations were found in the four CTR (ClinicalTrials.gov, EU-CTR, ISRCTN and ANZCTR) by two authors (MA and DM) - Fig. 1. As the same study can be registered in different CTR, several duplicates were found and excluded by each author (909/891) based on the secondary ID, sponsor name and title of the study. Therefore, each of the authors considered at this step 1763/1788 studies, dividing those as industry and investigator-initiated trials.

### Identification of clinical trials

After merging the datasheets prepared by both authors, discrepancies were identified. Non-interventional studies, trials without medicinal products as the intervention or those with no recruiting sites in Portugal were discarded. A total of 1485 trials from the initiative of the industry and of the investigators were considered eligible from all the screened databases (Fig. 1). From those, 1345 (91.0%) are industry IT and 140 (10.0%) were investigator IT (Table 1).

For the screening of publications, only completed trials were considered, identifying a total of 288 publications, 271

(28.9%) publications of industry IT and 17 (27.9%) investigator IT (Table 1). Notably, a considerable higher percentage of investigator IT (47.1%) has Portuguese clinical investigators as authors when compared with those from the industry (8.5%).

### Impact factor of publications and median time to publication

The journal impact factor (JIF) where these trials were published varied widely between 1 to 79. Regarding the median JIF of all these journals, there was a statistically significant difference ( $p < 0.05$ ) when comparing papers with and without Portuguese investigators as authors, since trials with Portuguese authors have a lower median of JIFs (6.1) when compared with those published without Portuguese authors (13.9) (Fig. 2A). Moreover, from all the subgroups presented, published papers with investigator IT was the most variable group (Fig. 2A) whereas papers for Portuguese investigators was the most homogeneous one (Fig. 2A1).

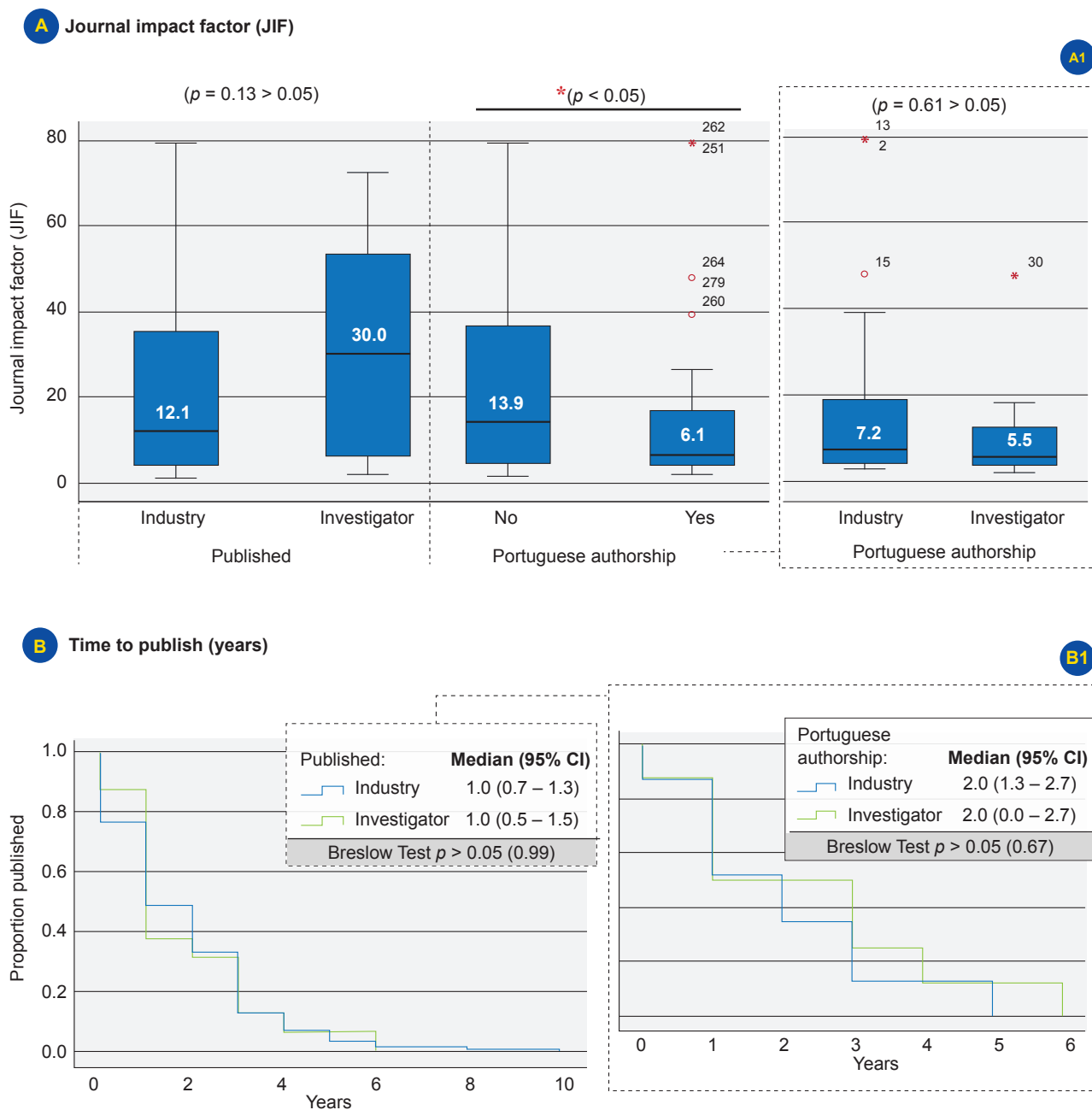
Around 60% of industry and investigator IT were published during the first years after completion of the trial, with no significant differences whether we consider the overall published papers (one year for industry and investigator IT) or the subset of papers published by Portuguese investigators (two years both in industry and investigator IT) (Figs. 2B and 2B1).

### Therapeutic areas of published trials

Oncology was the therapeutic area with the highest number of registrations for both industry and investigator IT (25.7% and 39.3% of trials, respectively). The same is valid for published industry IT ( $n = 58$ ; 21.4%). However, similar numbers of published investigator IT were found in the cardiology/vascular diseases field and infectious diseases when compared with oncology (17.6% each). Regarding Portuguese authorship, a different scenario was found: higher number of neurology trials from the industry initiative were published when compared with oncology (26.1% vs 13.0%), while gastroenterologists and infectious diseases' clinical investigators published a higher number of trials when compared with the other therapeutic areas (25.0% each) (Table 2).

### Published trials with Portuguese authors

The purpose of the published industry IT and investigator IT with Portuguese investigators as authors ( $n = 31$ ) was different. As expected, industry IT explored new prod-



**Figure 2** – Characteristics of clinical trials' publications, in terms of journal impact factor (A) and time to publish using Kaplan-Meier survival plots (B)

ucts, new indications, new regimens and new doses while investigator IT mainly focused on the comparison of procedures, prophylaxis and biomarker studies (Fig. 3A). The main target population of the investigator and Industry IT were adults (Fig. 3B). Investigator IT also targeted pregnant and pediatric populations while industry IT also focused on older populations (Fig. 3B). Among all these 31 published trials, all the investigator IT were randomized whereas eight industry IT were not randomized (Fig. 3C).

For the analysis of the papers based on the CONSORT checklist, only randomized trials were taken into account (n = 25). Among these randomized trials, no significance differences ( $p > 0.05$ ) were observed between industry and

investigator IT in the average classification of each item in the CONSORT list (Fig. 3D).

**DISCUSSION**

This study compared, for the first-time, industry and investigator IT, specifically analyzing the output in terms of publications and national contribution. The methodology used in this study, allowed us to have a snapshot of trials of medicinal products in Portugal, collecting information from both CTRs and publications.

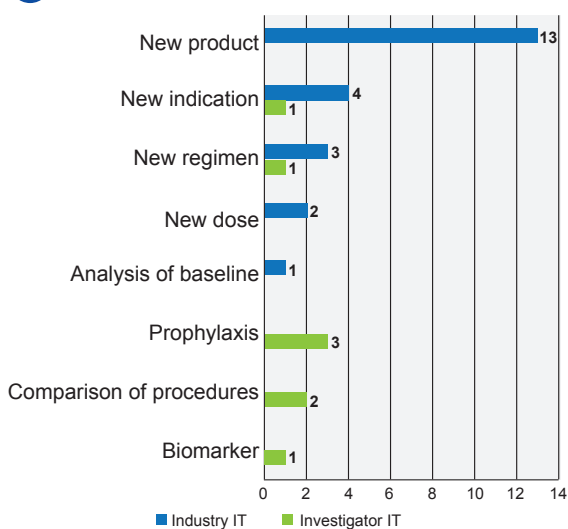
Notably, we found a clear difference in the percentage of trials published with Portuguese authorship, where only 9.0% of published studies initiated by the industry had

**Table 2** – Therapeutic areas of industry and investigator-initiated IT. Subsets for the registered, published and published with Portuguese authors trials.

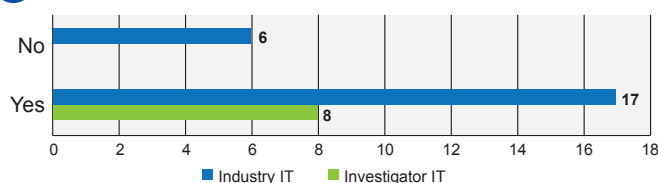
|   | Industry IT<br>n = 1345  | Investigator IT<br>n = 140   |
|---|--|--|
| <b>Registered clinical trials</b>           | Oncology (n = 346; 25.7%)<br>Neurology (n = 146; 10.9%)<br>Infectious Diseases (n = 120; 8.9%)                             | Oncology (n = 55; 39.3%)<br>Cardiology/Vascular Diseases (n = 19; 13.6%)<br>Musculoskeletal Diseases (n = 9; 6.4%)     |
| <b>Published clinical trials</b>            | n = 271<br>Oncology (n = 58; 21.4%)<br>Cardiology/Vascular Diseases (n = 42; 15.5%)<br>Infectious Diseases (n = 27; 10,0%) | n = 17<br>Oncology (n = 3; 17.6%)<br>Cardiology/Vascular Diseases (n = 3; 17.6%)<br>Infectious Diseases (n = 3; 17.6%) |
| <b>Publications with Portuguese authors</b> | n = 23<br>Neurology (n = 6; 26.1%)<br>Oncology (n = 4; 17.4%)<br>Endocrinology (n = 3; 13.0%)                              | n = 8<br>Gastroenterology (n = 2; 25.0%)<br>Infectious Diseases (n = 2; 25.0%)<br>*                                    |

\* see Appendix 2 (Appendix 2: [https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/14554/Appendix\\_02.pdf](https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/14554/Appendix_02.pdf))

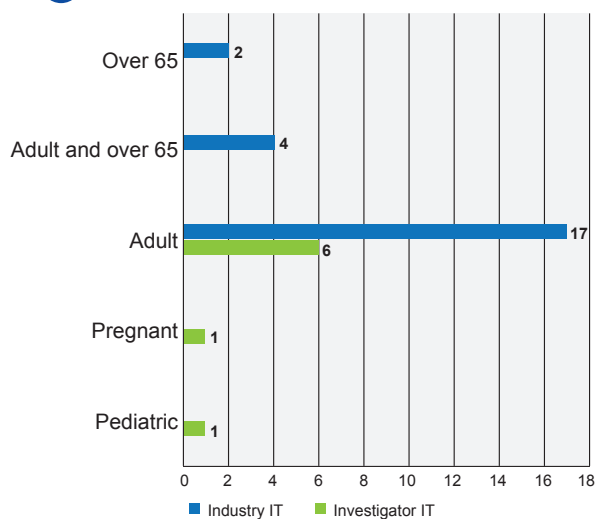
**A Purpose of the clinical trials (n = 31)**



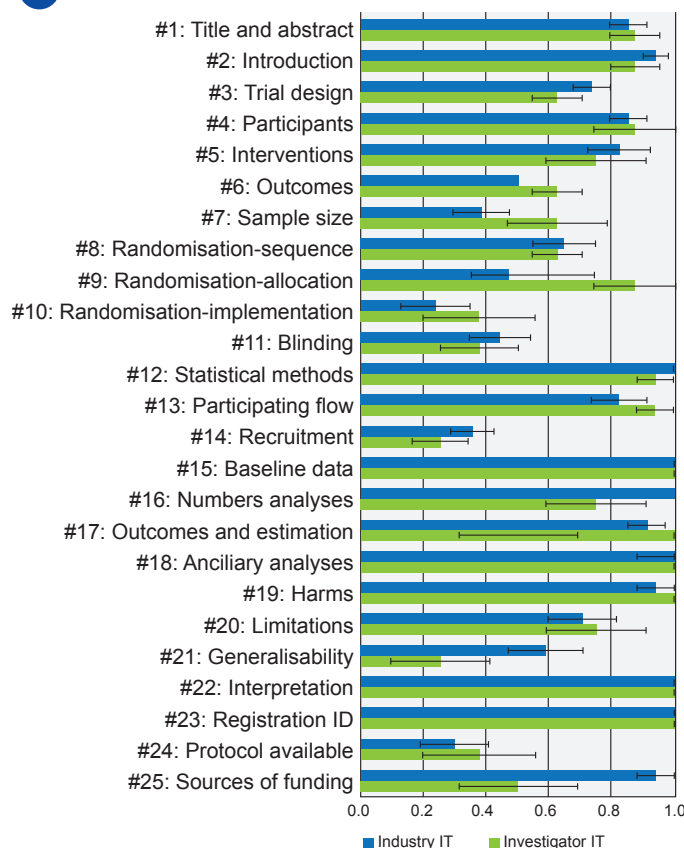
**C Randomized study (n = 31)**



**B Populatin enrolled in the clinical trials (n = 31)**



**D CONSORT checklist analysis (n = 25)**



**Figure 3** – Characteristics of the papers, authored/co-authored by Portuguese clinical investigators in randomized trials. (A) purpose of the clinical trials; (B) type of population enrolled; (C) randomized clinical trials; (D) CONSORT checklist analysis of the randomized papers.



Portuguese clinicians as authors (Table 1). Most probably, in this case, national investigators only participated in the recruitment and not in the design of the study or did not recruit any participant, even though the study was registered in Portugal. The lack of recruitment in international investigator IT might also explain the absence of national investigators in 50% of the published papers. Further investigations, using a different methodology, will follow to confirm if the aforementioned reasons, or others, would be responsible for this discrepancy in the Portuguese authorship of trial publications from the initiative of the industry and investigators.

Most registered trials with Portugal as sponsor or participating country in CTRs were industry IT (90.5%). The numbers are slightly higher when compared with a previously published study in 2016 with Portuguese data,<sup>4</sup> showing the increasing trend in the number of clinical trials in this country. There was a clear difference between the number of registered trials from the initiative of industry and investigators but the percentage of completed trials that were published in both cases is similar (28.9% for industry IT and 27.9% for investigator IT). Indeed, regardless of the source of funding, sponsors may not submit studies with negative findings.<sup>7</sup> However, according to the new EU regulation in clinical research the publication of clinical trials is mandatory. Therefore the aforementioned estimate is expected to increase in the upcoming years.<sup>8</sup> On the other hand, and according to other authors, studies of lower methodological quality are more likely to produce “positive” results and may be more likely to be published.<sup>9</sup> Therefore, it is important to strictly follow international guidelines for study design to ensure a robust level of evidence.<sup>10</sup>

In line with what’s mentioned above, and according to the CONSORT checklist analysis performed in this work, there was no significant difference between industry and investigator IT in any item of the list (Fig. 3D). These findings reveal that, when considering only randomized studies, there is no difference between industry and investigator IT regarding the reporting of the trial. These results agree with the data obtained for JIF showing no significant difference between the published trials with these two types of sponsors ( $p = 0.13 > 0.05$ ; Fig. 2A1) with a clear dispersion of the values in both cases and higher variability in Industry IT. However, Portuguese investigators authored papers published in journals with lower impact factors, when compared with those papers with no Portuguese authors.

Considering the time spent from completion of a clinical trial to the publication of results, most of the trials were published during the first 1 - 2 years for both industry and investigator IT (Figs. 2B and 2B1), considering the median values and Kaplan-Meier analysis. Other authors have reviewed the publication time of results from clinical trials and obtained average values of two years<sup>11</sup> to 5.5 years.<sup>12</sup>

The therapeutic areas both in industry and investigator IT vary whether the study is registered, published or published with Portuguese investigators as authors (Table 2). In fact, within the industry IT, there is a higher number of

published studies with Portuguese authors in the fields of neurology, oncology and endocrinology. Moreover, Portuguese clinical investigators working in gastroenterology and infectious diseases authored a higher number of investigator IT publications, when compared with other therapeutic areas. Nevertheless, oncology is the most studied area in registered and published industry and investigator IT (Table 2). This result is aligned with those obtained by other authors, that did not observe an overall difference in the probability of publication of oncology trials, based on the type of sponsor.<sup>13,14</sup>

Another difference found with this study relates to the purpose and target population of the studies. Industry IT mainly focus on the commercialization of new products or testing new indications, targeting adults and the population over 65 years old. On the other hand, investigator IT use already authorized medicinal products to test prophylactic approaches,<sup>15-17</sup> compare procedures using chemical drugs,<sup>18,19</sup> or discover efficacy biomarkers after using a specific drug for a specific indication (Figs. 3A and 3B).<sup>20</sup> Investigator IT focus on questions not relevant for the industry, and are aimed at providing robust evidence of existing treatments and optimizing the current therapeutics for high-risk populations.<sup>5</sup> In fact, two of the aforementioned studies targeted pregnant women<sup>15</sup> and children.<sup>21</sup>

As a limitation of this study we should point out that the number of trials with medicinal products might be underestimated due to lack of registration and/or misclassification, even though trial registration is mandatory.<sup>22</sup> Moreover, it should be emphasized that in this study, the methodologic approach and inclusion criteria applied for the selection of the publications had to be specific such as: only completed trials and only the first publication with results were considered.

This study underlines the need of Portuguese clinical investigators that actively participate in industry trials to be considered as authors of the subsequent publications. On the other hand, it was shown that both industry and investigator-initiated clinical trials are generally published in journals with high impact factors. For example, investigator-initiated trials, when well conducted, are relevant studies to provide evidence on the best therapeutic option for one specific indication, among others. It is necessary to stimulate these independent clinical trials in Portugal by empowering our clinical research teams. Although clinical trials are complex studies to implement, Portuguese clinical investigators could consider the support of existing initiatives to fund and provide management support to their clinical trials ideas (Agência de Investigação Clínica e Inovação Biomédica (AICIB), European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN) and respective national scientific partner (PtCRIN-Portuguese Clinical Research Infrastructure Network, [www.ptcrin.pt](http://www.ptcrin.pt)).

## CONCLUSION

The proportion of authorship of Portuguese clinical investigators in published investigator IT was higher when

compared with industry IT. Additionally, major differences among published industry and investigator IT, authored by Portuguese investigators, were observed in the therapeutic area, purpose and target population and no significant differences were observed on the reporting quality of the published papers.

#### AUTHORS CONTRIBUTION:

MPA: investigation, data curation, writing original draft preparation

DM: investigation, validation.

JB: methodology, validation, editing.

NG: conceptualization, methodology

HMF: Conceptualization, Validation.

ECM: Validation.

CM: Conceptualization, Methodology, Supervision, Formal analysis, Writing-Review and Editing.

#### REFERENCES

- Atal I, Trinquart L, Porcher R, Ravaud P. Differential globalization of industry- and non-industry- sponsored clinical trials. *PLoS One*. 2015;10:1–17.
- Remuzzi G, Schieppati A, Boissel J, Garattini S, Horton R, Boissel FJ. Independent clinical research in Europe. *Lancet*. 2004;364:1723–6.
- Berge E, Ford GA, Bath PM, Stapf C, van der Worp HB, Demotes J, et al. ESO Trials Network Committee, Panorama Regulation and governance of multinational drug trials in stroke: barriers and possibilities. *Int J Stroke*. 2015;10:425–8.
- Madeira C, Pais A, Kubiak C, Demotes J, Monteiro EC. Investigator-initiated clinical trials conducted by the Portuguese Clinical Research Infrastructure Network (PtCRIN). *Contemp Clin Trials Commun*. 2016;4:141–8.
- Georgias C, Grunow A, Olderog M, May A, Paulus U. Academic investigator-initiated trials and the challenge of sponsor responsibility: the Cologne Sponsor Model. *Clin Trials*. 2012;9:781–7.
- Zarin D, Tse T, Williams R, Rajakammam T. Update on trial registration 11 years after the ICMJE policy was established. *New Engl J Med*. 2017;376:383-91.
- Von Elm E, Röllin A, Blümlé A, Huwiler K, Witschi M, Egger M. Publication and non- publication of clinical trials: Longitudinal study of applications submitted to a research ethics committee. *Swiss Med Wkly*. 2008;138:197-203.
- Taichman DB, Backus J, Baethge C, Bauchner H, de Leeuw PW, Drazen JM, et al. Sharing clinical trial data: a proposal from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med*. 2016;129:127–8.
- Jüni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ*. 2001;323:42–6.
- Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol*. 2010;63:e1-37.
- Chen R, Desai NR, Ross JS, Zhang W, Chau KH, Wayda B, et al. Publication and reporting of clinical trial results: cross sectional analysis across academic medical centers. *BMJ*. 2016;352.
- Hopewell S, Clarke M, Stewart L, Tierney J. Time to publication for results of clinical trials (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2:MR000011.
- Massey PR, Wang R, Prasad V, Bates SE, Fojo T. Assessing the eventual publication of clinical trial abstracts submitted to a large annual Oncology meeting. *Oncologist*. 2016;21:261–8.
- Chapman PB, Liu NJ, Zhou Q, Iasonos A, Hanley S, Bosl GJ, et al. Time to publication of oncology trials and why some trials are never published. *PLoS One*. 2017;12:1–13.
- Passos F, Cardoso K, Coelho A, Graça A, Clode N, Mendes da Graça L. Antibiotic prophylaxis in premature rupture of membranes at term. *Obstet Gynecol*. 2012;120:1045-51.
- Barbosa M, Prada-López I, Álvarez M, Amaral B, de los Angeles C, Tomás I. Post-tooth extraction bacteraemia: a randomized clinical trial on the efficacy of chlorhexidine prophylaxis. *PLoS One*. 2015;10:2015.
- Elvas L, Areia M, Brito D, Alves S, Saraiva S, Cadime A. Premedication with simethicone and N- acetylcysteine in improving visibility during upper endoscopy: a double-blind randomized trial. *Endoscopy*. 2016;49:139-45.
- Ferreira A, Torres J, Barjas E, Nunes J, Glória L, Ferreira R, et al. Non-anesthesiologist administration of propofol sedation for colonoscopy is safe in low risk patients: results of a noninferiority randomized controlled trial. *Endoscopy*. 2016;48:747-53.
- Wittekamp B, Plantinga N, Cooper B, Lopez-Contreras J, Coll P, Mancebo J, et al. Decontamination strategies and bloodstream infections with antibiotic-resistant microorganisms in ventilated patients. *JAMA*. 2018;320:2087-98.
- Batucu J, Amaral M, Favas C, Paula F, Ames P, Papoila A, et al. Extended-release niacin increases anti-apolipoprotein A-I antibodies that block the antioxidant effect of high-density lipoprotein-cholesterol: the EXPLORE clinical trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83:1002-10.
- Levine A, Kori M, Kierkus J, Boneh R, Sladek M, Escher J, et al. Azithromycin and metronidazole versus metronidazole-based therapy for the induction of remission in mild to moderate paediatric Crohn's disease: a randomised controlled trial. *Gut*. 2018;68:239-47.
- Clinical trials - Directive 2001/20/EC - European Commission. [accessed 2020 June 20]. Available from: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_20/dir\\_2001\\_20\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf).

#### 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.

#### COMPETING INTERESTS

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

#### FUNDING SOURCES

Not applicable. The present work did not receive any funding.

# Aplicação dos Critérios de Beers de 2015 Operacionalizados para Portugal em Pessoas Idosas Institucionalizadas: Um Estudo Transversal



## Application of the 2015 Beers Criteria Operationalized for Portugal in Institutionalized Elderly People: A Cross-Sectional Study

Sofia PEIXOTO<sup>1</sup>, Armando ALMEIDA<sup>2</sup>, Ana CAMELO<sup>2</sup>, Lígia MENDES<sup>3</sup>  
*Acta Med Port* 2021 Nov;34(11):741-748 • <https://doi.org/10.20344/amp.13030>

### RESUMO

**Introdução:** O consumo de medicamentos potencialmente inapropriados é elevado entre idosos institucionalizados, predispondo à ocorrência de potenciais interações medicamentosas, eventos adversos a medicação, risco de cascata iatrogénica, aumento da morbimortalidade e dos custos em saúde. A revisão da medicação é uma estratégia promissora com vista à otimização terapêutica, ainda que pouco documentada em Portugal. Este estudo pretende caracterizar, utilizando critérios explícitos, a existência de medicamentos potencialmente inapropriados, entre idosos institucionalizados, e calcular a eventual poupança, em medicamentos, com a sua supressão.

**Material e Métodos:** Estudo descritivo e transversal, realizado em três estruturas residenciais para pessoas idosas, de regiões geográficas distintas, a partir de uma amostra aleatória de 33 processos clínicos. Para a caracterização da existência de medicamentos potencialmente inapropriados, utilizaram-se os Critérios de Beers de 2015, revistos pela American Geriatrics Society e na versão operacionalizada para Portugal.

**Resultados:** Em média, 11 fármacos são prescritos aos idosos residentes das estruturas residenciais para pessoas idosas. Todos os processos contêm medicamentos potencialmente inapropriados (média de  $4,8 \pm 2,0$  por residente), sendo os ansiolíticos (17,7%), antidepressivos (17,7%) e antipsicóticos (15,8%) os mais prevalentes. A sua redução resultaria numa poupança média mensal de €9,6, por residente.

**Discussão:** O consumo de medicamentos potencialmente inapropriados é superior ao que a bibliografia descreve e o custo com os medicamentos é elevado. O envolvimento dos enfermeiros no processo de gestão e reconciliação medicamentosa, em articulação com o médico, poderá ser uma estratégia eficaz. O estudo é pioneiro na utilização da última versão portuguesa dos critérios de Beers, o que dificulta a comparabilidade dos resultados.

**Conclusão:** O consumo de medicamentos potencialmente inapropriados é elevado, o que sugere a necessidade de adoção de medidas de melhoria.

**Palavras-chave:** Idoso; Institucionalização; Lista de Prescrições Potencialmente Inapropriadas; Portugal; Prescrição Inapropriada

### ABSTRACT

**Introduction:** The consumption of potentially inappropriate medicines is high among institutionalized elderly, predisposing to potential drug interactions, adverse drug events, risk of iatrogenic cascade, increased morbidity and mortality and health costs. Medication review is a promising strategy for therapeutic optimization, although scarcely documented in Portugal. The aim of this study was to characterize, using explicit criteria, the existence of potentially inappropriate medicines, among institutionalized elderly, and to calculate the eventual cost savings, with their discontinuation.

**Material and Methods:** Descriptive and cross-sectional study conducted in three residential homes for the elderly, from different geographic regions, based on a random sample of 33 health records. In order to characterize the existence of potentially inappropriate medicines, we used the 2015 Beers criteria, revised by the American Geriatrics Society and in the Portuguese version.

**Results:** On average, 11 drugs are prescribed to elderly residents of three residential structures for the elderly. All health records contain potentially inappropriate medicines (mean  $4.8 \pm 2.0$  per resident), with anxiolytics (17.7%), antidepressants (17.7%) and antipsychotics (15.8%) being the most prevalent. Its reduction would result in an average monthly savings of €9.6 per resident.

**Discussion:** The consumption of potentially inappropriate medicines is higher than the literature describes, and the cost of medicines is high. The involvement of nurses in the process of drug management and reconciliation, in coordination with the physician, could be an effective strategy. This is the first study using the latest Portuguese version of the Beers criteria, which makes the comparability of the results difficult.

**Conclusion:** The consumption of potentially inappropriate medicines is high, which suggest the need for adoption of improvement measures.

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

1. Departamento de Gerontologia e Cuidado Geriátrico. Universidade Católica Portuguesa. Instituto de Ciências da Saúde. Porto. Portugal.

2. Centro de Investigação Interdisciplinar em Saúde. Universidade Católica Portuguesa. Porto. Portugal.

3. Departamento de Medicina Geral e Familiar. Assistência Social Adventista. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Sofia Peixoto. [sofiaomp@gmail.com](mailto:sofiaomp@gmail.com)

Recebido: 28 de outubro de 2019 - Aceite: 24 de fevereiro de 2020 - First published: 30 de julho de 2020 - Online issue published: 02 de novembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021



## INTRODUÇÃO

Medicamentos potencialmente inapropriados (MPIs) definem-se como medicamentos que apresentam fraca eficácia ou uma relação benefício/risco desfavorável, desde que se encontrem disponíveis alternativas mais seguras e igualmente eficazes.<sup>1</sup> Outros conceitos podem ser apresentados, associados ao risco aumentado de determinado fármaco para potenciar reações adversas, agravar a doença de base, ou mesmo, incomprovada eficácia terapêutica, visto os idosos serem escassamente incluídos nas pesquisas científicas para aprovação da comercialização dos medicamentos.<sup>2</sup> Os estudos apontam que mais de 90% dos idosos usam, pelo menos, um MPI e mais de 66% usam três ou mais prescrições inadequadas.<sup>3</sup>

Em pessoas idosas institucionalizadas, os dados revelam que o fenómeno pode ser considerado como um problema de saúde pública, e os estudos consultados revelam que a percentagem dos que consomem MPIs pode variar entre os 26,6% e os 97%.<sup>4-15</sup> A população das estruturas residenciais para pessoas idosas (ERPis) caracteriza-se pela idade avançada, por apresentar múltiplos problemas de saúde e ser polimedicada,<sup>4,6,10,11,15-18</sup> fatores que predis põem ao consumo de medicamentos inadequados.<sup>15,19-24</sup> Além disso, as alterações fisiológicas do envelhecimento nos processos de farmacocinética e farmacodinâmica tornam as pessoas idosas mais suscetíveis a interações medicamentosas, efeitos tóxicos e adversos das drogas.<sup>25</sup> Todos estes fatores em sinergia propiciam a ocorrência de eventos adversos aos medicamentos (EAMs)<sup>26,27</sup> e, consecutivamente, da potencial cascata iatrogénica (prescrição em cascata ou cascata medicamentosa).

A cascata iatrogénica acontece quando um efeito colateral de um fármaco é interpretado como uma nova condição clínica, sendo portanto adicionado um novo fármaco pelo prescritor. Este uso desnecessário de um segundo fármaco coloca o paciente sob o risco de mais efeitos colaterais e interações farmacológicas potencialmente graves.<sup>28,29</sup>

A literatura evidencia que os EAMs estão associados a um aumento da morbidade e das hospitalizações,<sup>24,30-33</sup> a níveis inferiores de qualidade de vida<sup>11</sup> e a elevados custos em saúde.<sup>21,34-36</sup> Em unidades de internamento geriátrico, estimam-se que ocorram cerca de dois milhões de EAMs em cada ano, com pelo menos 10 em cada mês.<sup>37</sup> Nesta linha de pensamento, as políticas e diretivas internacionais, que atuam na promoção da qualidade e segurança do medicamento em estruturas de internamento geriátrico, alertam para a necessidade de avaliar a medicação com periodicidade e regularidade.<sup>38,39</sup>

A revisão da medicação é a pedra basilar da otimização da terapêutica nos diversos contextos de prestação de cuidados, com vantagens na redução do consumo de MPIs<sup>40</sup> e de possíveis eventos adversos<sup>41,42</sup> na deteção de discrepâncias<sup>43,44</sup> e na diminuição da despesa económica.<sup>21,34,45</sup> Este procedimento permite analisar cada medicamento individualmente, relativamente à sua efetividade e a potenciais danos, no próprio indivíduo, em relação às comorbilidades e, ainda, com os restantes medicamentos (in-

terações medicamentosas).<sup>44</sup> As evidências sugerem que 44% dos clientes das ERPis não são alvo de uma avaliação periódica do seu regime medicamentoso.<sup>38</sup>

Advém daí, nas últimas décadas, um interesse crescente pelo desenvolvimento de ferramentas para definir a adequação do tratamento farmacológico, assim como, a elaboração de protocolos para determinar de forma sistemática MPIs. Os critérios de Beers, com a última atualização em 2019, pela American Geriatric Society (AGS), são os mais frequentemente utilizados e os que possuem um maior número de revisões. Estes critérios, originalmente criados por Beers *et al*, em 1991, nos Estados Unidos da América (EUA), foram a primeira ferramenta explícita utilizada na identificação de medicamentos inapropriados em idosos institucionalizados.<sup>46</sup> Com grande ampliação da sua abrangência e representatividade são considerados bons instrumentos na identificação dos MPIs em pessoas idosas.<sup>47</sup>

Porém, a limitada aplicabilidade fora dos EUA, uma vez que se trata de uma ferramenta concebida para idosos americanos, interfere na sua instrumentação, já que depende da disponibilidade medicamentosa de outros países.<sup>48,49</sup> Além disso, a constante entrada e saída de medicamentos do mercado e a permanente atualização do conhecimento científico, despertaram a necessidade de Soares e Soares, em 2017, atualizarem os critérios de Beers de 2015 para uma versão operacionalizada para Portugal, publicada pelo Núcleo de Estudos de Geriatria da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna.<sup>1</sup> Este trabalho baseia-se nesta versão adaptada, por ser, até ao momento, a mais recente operacionalização à realidade Portuguesa.

A gestão da medicação em ERPis requer uma abordagem interdisciplinar, partilhada e coordenada, entre médicos, farmacêuticos e enfermeiros.<sup>50</sup> Espera-se assim, que os profissionais de saúde que exercem funções nestas unidades, sejam detentores de conhecimento científico apropriado para identificarem MPIs e EAMs, no sentido de, em colaboração com a restante equipa interdisciplinar, atuarem na promoção de um ambiente seguro.

Desta forma, objetiva-se caracterizar o regime medicamentoso de pessoas idosas residentes em ERPis, através da aplicação dos critérios de Beers de 2015, operacionalizados para Portugal; de forma a descrever a frequência de MPIs e a poupança mensal em medicamentos após a revisão da medicação.

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudo descritivo e transversal, realizado entre março e abril de 2019, no qual foram selecionadas e convidadas a participar, por conveniência da investigadora principal, três ERPis, de pontos geográficos distintos de Portugal Continental (litoral norte, litoral sul e interior transmontano).

A amostra foi selecionada segundo os critérios: a) idade igual ou superior a 65 anos; e b) internamento na estrutura residencial igual ou superior a um ano.

Tendo em conta as restrições temporais, por forma a

respeitar os prazos definidos para a conclusão da investigação, selecionaram-se, por meio de uma técnica de amostragem probabilística aleatória simples, 25% dos registos clínicos dos residentes de cada ERPI que cumprissem os critérios de inclusão.

Os dados foram extraídos por meio da consulta dos processos clínicos dos residentes, com o auxílio de um instrumento de recolha de dados, construído pelos investigadores (e designado, neste estudo, por guião), permitindo realizar uma caracterização das variáveis demográficas (género e idade), problemas de saúde e regime medicamentoso (princípio ativo, dose e posologia).

Os problemas de saúde foram categorizados, quantitativamente e qualitativamente por sistema anatómico, de acordo com a nomenclatura padronizada pela classificação internacional de Cuidados de Saúde Primários.<sup>51</sup> Os grupos farmacológicos e os princípios ativos foram catalogados em conformidade com o terceiro (grupo farmacológico) e quinto nível (substância química), respetivamente, da taxonomia - *anatomical therapeutic chemical code* (ATC) - preconizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>52</sup> e disponibilizada na base de dados de medicamentos de uso humano - Infomed - dos serviços *online* do Infarmed.<sup>53</sup> Optaram-se por este sistema e níveis de classificação por serem os frequentemente encontrados na bibliografia.<sup>4,6-9,15</sup>

O custo de cada medicamento foi determinado através da consulta do preço mínimo imputado ao utente, na base de dados - Pesquisa de Preço de Medicamentos - dos serviços *online* do Infarmed.<sup>54</sup> Posteriormente procedeu-se à determinação do preço unitário de cada fármaco. Mediante a posologia registada no processo clínico, efetuou-se o cálculo do custo mensal em medicamentos, por pessoa idosa, com auxílio do programa informático Microsoft Excel 2010.

Os MPis obtidos resultam do valor total achado pela aplicação integral das cinco tabelas que compõem os critérios de Beers de 2015, operacionalizados para Portugal.<sup>1</sup> De referir, que a poupança média mensal, por residente, foi estabelecida com base no custo total dos MPis, após a revisão terapêutica com esta ferramenta.

Todas as instituições envolvidas autorizaram a realização do estudo mediante a apresentação, via correio eletrónico, de um pedido de autorização formal, manifesta na assinatura e carimbo do respetivo diretor de cada ERPI. A consulta dos processos foi controlada pelas instituições, que ficaram responsáveis pela proteção da informação considerada sensível dos clientes. A identidade da pessoa idosa foi sempre salvaguardada pela substituição do seu nome por um código. Nos casos em que foram identificados MPis, os resultados do estudo foram partilhados com as instituições envolvidas. A aplicação dos critérios de Beers foi executada pelos investigadores e, posteriormente, validada por um médico com experiência em geriatria.

Os dados foram inseridos Microsoft Excel (2010), e posteriormente convertidos para o SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 25.0, para o Windows. Na análise da estatística descritiva, as variáveis quantitativas, foram descritas por medidas de tendência central, como a

média; e medidas de dispersão, como o desvio padrão, os mínimos e os máximos. Já as variáveis qualitativas foram apresentadas em tabelas de distribuição de frequências absolutas e relativas (percentagem).

O estudo obedeceu a todos os requisitos éticos, tendo sido aprovado pela Comissão de Ética do Centro Regional do Porto, da Universidade Católica Portuguesa, com o número CE.266.2019.

## RESULTADOS

Analisando a totalidade dos indivíduos institucionalizados, nas três ERPIs, obteve-se uma população constituída por 157 elementos. Por não cumprirem os critérios de inclusão foram excluídos 26 indivíduos, obtendo-se 31 da ERPI litoral norte, 61 da ERPI do litoral sul e 39 da ERPI do interior transmontano. Dadas as restrições temporais, selecionou-se 25% da população de cada estrutura, pelo que a amostra final englobou 33 processos clínicos de pessoas idosas (Tabela 1).

Observou-se uma frequência mais elevada de residentes do género feminino (72,7%). A média de idades foi de 84,9 ± 6,7 anos com, aproximadamente, 76% dos indivíduos a apresentarem uma idade igual ou superior a 80 anos (Tabela 1). Identificaram-se um total de 278 problemas de saúde, com um registo médio, por processo clínico, de 8,4 ± 3,5 comorbilidades. É interessante destacar que 100% das pessoas idosas revelaram mais de duas condições médicas em simultâneo (multimorbilidade). A hipertensão arterial foi o problema de saúde mais frequente, registada em 69,7% dos processos clínicos, seguida da demência (54,5%), da perturbação do sono (51,5%) e das quedas (48,5%) (Tabela 1).

No total, foram prescritos 374 medicamentos, apurando-se uma média de 11,3 ± 3,7, por residente. A maioria das pessoas idosas estavam polimedicadas (consumiam mais

**Tabela 1** – Caracterização do perfil demográfico, dos problemas de saúde e do regime medicamentoso da amostra (n = 33)

| Variáveis em estudo   | Resultados  |
|---|-------------|
| Tamanho da amostra, n (%)   | 33 (100%)   |
| Grupo etário, n (% ≥ 80 anos)   | 25 (75,8%)  |
| Idade, (média ± DP)   | 84,9 ± 6,7  |
| Género, n (% feminino)  | 24 (72,7%)  |
| Número de problemas de saúde (média ± DP)                               | 8,4 ± 3,5   |
| <b>Problemas de saúde - categorias, n (%)</b>                           |             |
| Hipertensão arterial  | 23 (69,7%)  |
| Demência  | 18 (54,5%)  |
| Perturbação do sono   | 17 (51,5%)  |
| Quedas  | 16 (48,5%)  |
| Número de fármacos prescritos, (média ± DP)                             | 11,3 ± 3,7  |
| Número de MPis, (média ± DP)  | 4,8 ± 2,0   |
| Custo mensal em medicamentos, (média ± DP)                              | 46,2 ± 30,6 |
| Poupança mensal em medicamentos após revisão da medicação, (média ± DP) | 9,6 ± 13,4  |

Os resultados foram expressos como n (%) e média ± desvio padrão (DP)

**Tabela 2** – Percentagem dos grupos farmacológicos, dos 374 medicamentos analisados (%), segundo a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Code*

| Grupo farmacológico  | n (%)             |
|--|-------------------|
| Antidepressivos  | 29 (7,8%)         |
| Ansiolíticos   | 28 (7,5%)         |
| Antipsicóticos   | 25 (6,7%)         |
| Fármacos para o tratamento da úlcera péptica e do RGE (inibidores da bomba de prótons)             | 22 (5,9%)         |
| Analgésicos e antipiréticos  | 22 (5,9%)         |
| Fármacos para a obstipação   | 21 (5,6%)         |
| Agentes antitrombóticos  | 20 (5,3%)         |
| Inibidores da ECA  | 20 (5,3%)         |
| Fármacos que reduzem o colesterol e os triglicéridos (agentes modificadores dos lípidos, isolados) | 17 (4,5%)         |
| Fármacos antidemência  | 16 (4,3%)         |
| Vitaminas A e D, incluindo associações das duas  | 14 (3,7%)         |
| Diuréticos da ansa   | 12 (3,2%)         |
| Vitamina B12 e ácido fólico  | 11 (2,9%)         |
| Antidiabéticos, excluindo as insulinas   | 9 (2,4%)          |
| Anti-epiléticos  | 9 (2,4%)          |
| Agentes dopaminérgicos   | 9 (2,4%)          |
| Insulinas e análogos   | 6 (1,6%)          |
| Agentes bloqueadores dos recetores adrenérgicos beta   | 6 (1,6%)          |
| Agentes poupadores de potássio   | 5 (1,3%)          |
| Opiáceos   | 5 (1,3%)          |
| Fármacos antiglaucoma e mióticos   | 5 (1,3%)          |
| Fármacos com ferro   | 4 (1,1%)          |
| Fármacos usados na hipertrofia/ hiperplasia benigna da próstata                                    | 4 (1,1%)          |
| Preparações da tireóide  | 4 (1,1%)          |
| Fármacos antigotosos   | 4 (1,1%)          |
| Outros grupos farmacológicos (com representação < 1%)  | 47 (12,6%)        |
| <b>Total de fármacos prescritos</b>  | <b>374 (100%)</b> |

RGE: refluxo gastroesofágico; ECA: enzima de conversão da angiotensina

de cinco fármacos por dia), equivalente a 97% da amostra. Os grupos farmacológicos com maior percentagem relativa de medicamentos prescritos foram os antidepressivos, englobando 7,8% do total de medicamentos prescritos, seguidos dos ansiolíticos (7,5%) e dos antipsicóticos (6,7%) (Tabela 2).

Dos 374 medicamentos analisados, por meio da revisão da medicação, através dos critérios de Beers de 2015, operacionalizados para Portugal, 158 foram considerados como inapropriados (42,2%); observando-se, pelo menos, um MPI em todos os processos clínicos (100%). O consumo médio de MPIs, por residente, foi de  $4,8 \pm 2,0$  variando entre 1 e 9 (Tabela 1).

O grupo farmacológico dos MPIs com maior número de prescrições foi a classe dos ansiolíticos (derivados da benzodiazepina) e dos antidepressivos, com 17,7% das 158 prescrições, seguida dos antipsicóticos (15,8%) e dos fármacos para o tratamento da úlcera péptica e do refluxo gastroesofágico (RGE) (12,0%) (Fig. 1).

Entre os princípios ativos mais frequentemente classifi-

cados como MPIs, observou-se que a quetiapina foi o mais prescrito, consumida por 54,5% da amostra, seguida do alprazolam (42,4%) e do omeprazol (39,4%) (Fig. 2).

O custo com a compra de medicamentos atingiu o valor médio mensal de  $\text{€}46,2 \pm \text{€}30,6$ , por residente. Após a revisão da medicação, por meio dos critérios de Beers, a poupança média mensal com o custo de medicamentos inapropriados traduziu-se em  $\text{€}9,6 \pm \text{€}13,4$ , por residente (Tabela 1).

## DISCUSSÃO

Neste estudo, o número médio de fármacos prescritos e a percentagem de indivíduos polimedicados é ligeiramente superior ao encontrado na bibliografia consultada.<sup>6,8,10,11,14</sup> No entanto, existem estudos em que o consumo médio de fármacos é mais elevado.<sup>4</sup> A idade avançada dos indivíduos, associada ao elevado número de doenças crónicas,<sup>55</sup> pode explicar a excessiva prevalência de polimedicção a nível institucional<sup>16-18,56</sup>; simultaneamente, o facto dos medicamentos prescritos 'conforme necessário' serem

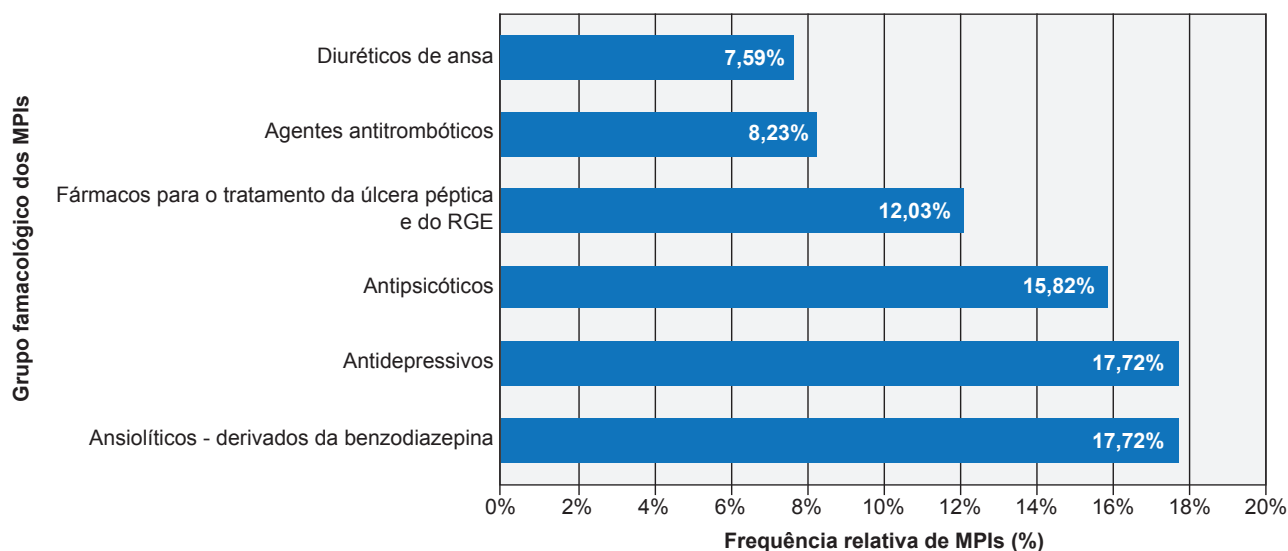


Figura 1 – Distribuição (em percentagem) dos medicamentos potencialmente inapropriados mais prescritos nos processos clínicos, por grupo farmacológico (n = 158)

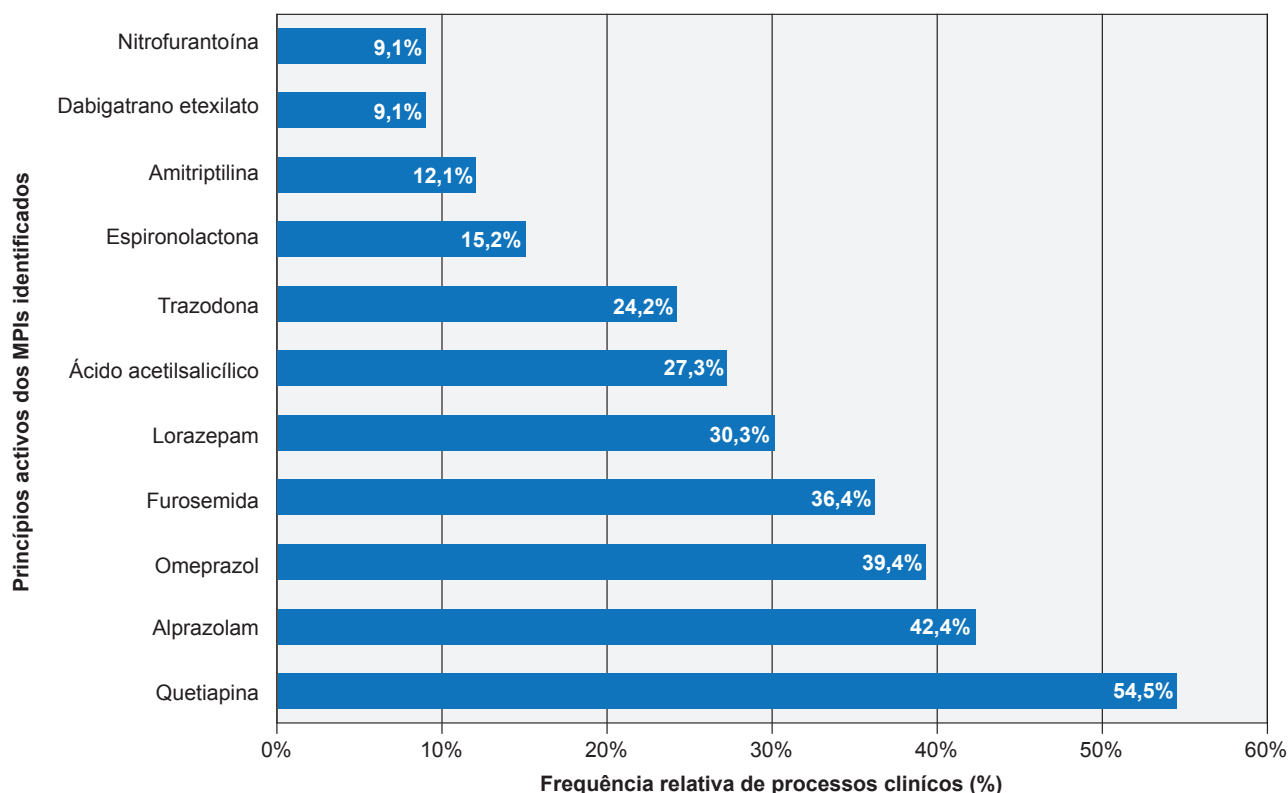


Figura 2 – Princípios ativos dos medicamentos potencialmente inapropriados mais prevalentes nos processos clínicos (n = 33)

incluídos na análise da medicação crónica, contribui para inflacionar o número de fármacos consumidos diariamente.

Comparativamente com outros estudos, encontra-se uma presença de MPIs ligeiramente superior neste estudo.<sup>4-15</sup> Independentemente da ferramenta utilizada, a literatura evidencia que a prevalência de MPIs, associada à institucionalização da pessoa idosa, é elevada.<sup>7,15</sup> Estas diferenças podem ser explicadas pela heterogeneidade das ferramentas explícitas, pelos critérios de análise e pela variabilidade na economia, cultura e sistemas de saúde de

cada país. Ressalva-se que, durante o processo de revisão bibliográfica, não foi encontrado nenhum artigo que tenha recorrido à versão portuguesa dos critérios de Beers de 2015, dificultando essa comparação.

Entre as classes farmacológicas inapropriadas, sobressaem os psicofármacos; justificado pela elevada prevalência de demência,<sup>57-59</sup> perturbação do sono<sup>57-59</sup> e delírio, identificados nos processos clínicos dos residentes das ERPIs em análise.

Nos resultados desta investigação, os antidepressivos

assumem um papel de destaque na identificação de MPis, embora tal facto não seja corroborado pela bibliografia consultada.<sup>5,6,8,9,11,12,14</sup> Os critérios de Beers classificam os antidepressivos como inapropriados no idoso com história de quedas ou fraturas,<sup>1,45</sup> pelo que, este achado pode ser explicado pela elevada percentagem de antecedentes de queda. Como opção, seria útil testar a efetividade das intervenções psicoterapêuticas, desprovidas dos riscos adversos associados aos antidepressivos.<sup>1,48,58,60</sup>

O consumo de benzodiazepinas é semelhante ao de outros estudos,<sup>5,7,8,12-14</sup> sendo de destacar o alprazolam, em grande medida, pela sua prescrição constar 'conforme necessária' em 13 processos, ficando, por isso, a sua administração ao critério dos profissionais. Em geral, os ansiolíticos reduzem o nível de consciência e aumentam o risco de sonolência diurna e noctúria, pelo que, baixos níveis de alerta determinam um risco aumentado para quedas (e fraturas), reduzem a mobilidade e a força muscular, e podem diminuir a ingestão de líquidos e dieta, agravando a fragilidade no idoso. É de salientar, também, que os benzodiazepínicos podem causar sintomas 'frontais', distúrbios de memória, entorpecimento crónico, confusão, os quais podem ser confundidos com demência; ou mesmo agravar o declínio cognitivo em pessoas idosas,<sup>1,48,59,61</sup> devendo o seu consumo ser desaconselhado e/ou reduzido.

Relativamente ao consumo de antipsicóticos, os valores também se sobrepõem à evidência disponível,<sup>5,7,8,12-14</sup> mas ainda assim, são inferiores à realidade europeia, onde podem atingir sete em cada 10 idosos institucionalizados.<sup>57</sup> Esta classe de fármacos está associada a eventos adversos graves em idosos, tais como: efeitos anticolinérgicos, sintomas extrapiramidais,<sup>61</sup> risco aumentado de acidente vascular cerebral trombótico e taxas mais elevadas de declínio cognitivo e mortalidade.<sup>1,48</sup> As recomendações internacionais aconselham as intervenções não farmacológicas como a primeira linha de tratamento, recorrendo ao uso de antipsicóticos, apenas, quando estas medidas não forem possíveis, eficazes ou o idoso/ terceiros incorram em risco de lesão corporal.<sup>1,48</sup>

A meta-análise de Brodaty e Arasaratnam<sup>62</sup> mostrou como as intervenções não farmacológicas são capazes de reduzir a frequência e a severidade dos sintomas comportamentais e psicológicos da demência, em ambiente domiciliário. No entanto, não há evidência suficiente para apoiar a eficácia destas intervenções em ambientes residenciais.<sup>63</sup> Desta forma, são prioritárias investigações, bem delineadas, sobre a eficácia e a eficiência das intervenções não farmacológicas como alternativa às prescrições farmacológicas, nestes contextos.

Após análise do grupo dos psicofármacos, reflete-se sobre os medicamentos usados para o tratamento da úlcera péptica e do RGE, em concreto, os inibidores da bomba de prótons (IBPs). A diminuição da produção do ácido clorídrico, induzida pelos IBPs, limita absorção do cálcio e causa uma perturbação na microbiota comensal, predispondo a um risco aumentado para perda de massa óssea, fraturas e de infeção por *Clostridium difficile*; são ainda

descritas, a deficiência na absorção de alguns nutrientes, atrofia gástrica, risco aumentado para neoplasia gástrica, pneumonia e lesão renal.<sup>64-66</sup> É com base nestas evidências que os critérios de Beers de 2015 consideram inapropriada a prescrição regular dos IBPs, por mais de oito semanas, exceto em doentes com risco elevado<sup>1,48</sup>; critérios que justificam o elevado número de MPis identificados no estudo, bem como, na generalidade das instituições de longa permanência para idosos.<sup>7,11,66</sup>

Face a estes resultados, considera-se importante a adoção de estratégias interdisciplinares<sup>50</sup> para assegurar a otimização do regime medicamentoso da pessoa idosa institucionalizada, tais como: intervenções educacionais, revisão da medicação, conferências de caso e utilização de programas informáticos que suportem a decisão clínica<sup>67,68</sup>; no processo de revisão da medicação, devem ser envidados todos os esforços para minimizar o uso de fármacos, com particular atenção para aos grupos farmacológicos mais problemáticos, conforme explanado nos parágrafos anteriores.<sup>67,68</sup>

Apesar das discussões acerca dos benefícios económicos, diretos e indiretos, obtidos através da descontinuação de MPis na população idosa,<sup>21,31-33,42</sup> persiste alguma divergência nos valores apresentados, relacionada com a economia e o sistema de saúde de cada país, o grau de comparticipação dos medicamentos e o preço utilizado para valor de cálculo. Comprova-se, no entanto, que neste estudo, essa seria uma medida efetiva para reduzir em 21% o custo dos medicamentos, tendo em conta que a maioria dos indivíduos tem, em média, um custo mensal muito superior à média, por habitante, calculada para os estados membros da União Europeia.<sup>69</sup>

As principais limitações do estudo prendem-se com a escassez de pesquisas cuja análise tenha recaído na atualização portuguesa dos critérios de Beers, de 2015, dificultando a sua comparabilidade. Além disso, a informação contida nos processos nem sempre foi suficiente para poder decidir se um fármaco, em virtude das características do indivíduo, deveria ser considerado ou não como MPI. Os MPis foram apresentados de uma forma global, não exibindo pormenorizadamente os fármacos inadequados, independentes ou dependentes do diagnóstico, de cada tabela dos critérios de Beers de 2015, o que poderá ter superestimado a prevalência achada. Outra das limitações relaciona-se com o reduzido tamanho da amostra, impossibilitando a generalização dos resultados e comprometendo a validade externa do estudo.

## CONCLUSÃO

A polimedicação e o uso de MPis são problemas de saúde pública com elevada prevalência, em particular nas ERPIs, onde os idosos são mais frágeis, têm uma idade avançada e apresentam múltiplas comorbilidades. A polimedicação é o principal determinante para o consumo de MPis, pelo que, a revisão da medicação, através da aplicação destes critérios, mostra-se uma medida eficaz na diminuição do número de medicamentos inadequadamente



prescritos e por conseguinte, na redução da despesa associada.

O envolvimento interdisciplinar e o desenvolvimento de estratégias para implementar de forma sistemática a reconciliação terapêutica, adaptadas à cultura organizacional de cada ERPI, são algumas das sugestões para o aumento da segurança e a qualidade dos cuidados nestas unidades. Além disso, é premente os decisores políticos e os responsáveis das ERPIs atuarem no estabelecimento de políticas e recomendações de qualidade que orientem todo o processo de gestão da medicação nestas estruturas.

## CONTRIBUTO DOS AUTORES

SP, AA: Contribuição para o desenho do trabalho, análise e interpretação dos dados; revisão crítica; aprovação da versão final. Concorda com todos os aspectos do trabalho.

AC, LM: Análise e interpretação dos dados; revisão crítica; aprovação da versão final. Concorda com todos os aspectos do trabalho.

## REFERÊNCIAS

- Soares MA, Soares I. Medicamentos potencialmente inapropriados no doente geriátrico: critérios de Beers de 2015 operacionalizados para Portugal. Lisboa: Núcleo de Estudos de Geriatria da Sociedade Portuguesa de Medicina; 2017.
- Oliveira H, Corradi M. Aspectos farmacológicos do idoso: uma revisão integrativa de literatura. *Revista de Medicina*. 2018;97:165-76.
- American Geriatrics Society (AGS). Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67:674-94.
- Alzner R, Bauer U, Pitzer S, Schreier MM, Osterbrink J, Iglseider B. Polypharmacy, potentially inappropriate medication and cognitive status in Austrian nursing home residents: results from the OSiA study. *Wien Med Wochenschr*. 2016;166:161-5.
- Cardoso R, Alves G. Avaliação do uso de medicamentos potencialmente inapropriados em idosos institucionalizados em lares: aplicação dos critérios de Beers. Covilhã: Universidade da Beira Interior - Ciências da Saúde; 2013.
- Cojutti P, Arnoldo L, Cattani G, Brusafiero S, Pea, F. Polytherapy and the risk of potentially inappropriate prescriptions (PIPs) among elderly and very elderly patients in three different settings (hospital, community, long-term care facilities) of the Friuli Venezia Giulia region, Italy: are the very elderly at higher risk of PIPs? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25:1070-8.
- Cool C, Cestac P, Laborde C, Lebaudy C, Rouch L, Lepage B, et al. Potentially inappropriate drug prescribing and associated factors in nursing homes. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15:851-9.
- Costa F, Periquito C, Clara M. 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.
- Gautério-Abreu D, Santos S, Ilha S, Piexak D. Uso de medicamentos inapropriados por pessoas idosas residentes em instituição de longa permanência. *Rev Enferm UFPE Online*. 2016;10:608-14.
- Herr M, Grondin H, Sanchez S, Didier A, Blochet C, Vial A, et al. Polypharmacy and potentially inappropriate medications: a cross-sectional analysis among 451 nursing homes in France. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73:601-8.
- Harrison SL, Donnell LO, Bradley CE, Milte R, Dyer SM, Gnanamanickam ES, et al. Associations between the drug burden index, potentially inappropriate medications and quality of life in residential aged care. *Drugs Aging*. 2018;35:83-91.
- Happenstall CP, Broad JB, Boyd M, Hikaka J, Zhang X, Kennedy J, et al. Medication use and potentially inappropriate medications in those with limited prognosis living in residential aged care. *Australas J Ageing*. 2015;35:18-24.
- Parente J, Alves G. Avaliação do uso de medicamentos inapropriados em idosos: aplicação dos critérios de Beers. Covilhã: Universidade da Beira Interior - Ciências da Saúde; 2011.
- Santos S, Alves G. Caracterização da utilização de medicamentos em

## 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.

## 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.

- idosos residentes em lares através da aplicação dos critérios de Beers: experiência profissionalizante na vertente de Investigação, Farmácia Hospitalar e Comunitária. Covilhã: Universidade da Beira Interior - Ciências da Saúde; 2013.
- Tommelein E, Mehuys E, Petrovic M, Somers A, Van Damme C, Pattyn E, et al. Potentially inappropriate prescribing in nursing home residents detected with the community pharmacist specific GheOP 3 S-tool. *Int J Clin Pharm*. 2016;38:1063-8.
  - Giovannini S, van der Roest HG, Carfi A, Finne-Soveri H, Gams-Homolová V, Declercq A, et al. Polypharmacy in home care in Europe: cross-sectional data from the IBenC Study. *Drugs Aging*. 2018;35:145-52.
  - Moore KL, Boscardin WJ, Steinman MA, Schwartz JB. Patterns of chronic co-morbid medical conditions in older residents of U.S. nursing homes: differences between the sexes and across the agespan. *J Nutr Health Aging*. 2014;18:429-36.
  - Ruggiero C, Dell'Aquila G, Gasperini B, Onder G, Lattanzio F, Volpato S, et al. Potentially inappropriate drug prescriptions and risk of hospitalization among older, Italian, nursing home residents. *Drugs Aging*. 2014;27:747-58.
  - Alhawassi TM, Alatawi W, Alwhaibi M. Prevalence of potentially inappropriate medications use among older adults and risk factors using the 2015 American Geriatrics Society Beers criteria. *BMC Geriatr*. 2019;19:154.
  - Anrys PS, Strauven GC, Foulon V, Degryse JM, Henrard S, Spinewine A. Potentially inappropriate prescribing in Belgian nursing homes: prevalence and associated factors. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19:884-90.
  - Cahir C, Fahey T, Teeling M, Teljeur C, Feely J, Bennett K. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69:543-52.
  - Hytinen V, Taipal H, Tanskanen A, Tiihonen J, Tolppanen AM, Hartikainen S, et al. Risk factors for initiation of potentially inappropriate medications in community-dwelling older adults with and without Alzheimer's disease. *Drugs Aging*. 2016;34:67-77.
  - Lin YJ, Peng LN, Chen LK, Lin MH. Risk factors of potentially inappropriate medications among older patients visiting the community health center in rural Taiwan. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011;53:225-8.
  - Tamura BK, Bell CL, Inaba M, Masaki KH. Outcomes of polypharmacy in nursing home residents. *Clin Geriatr Med*. 2012;28:17-236.
  - Hajjar R, Gray L, Slatum W, Starner I. Geriatrics. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee CG, Matzke GR. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. New York: McGraw-Hill; 2014.
  - Hedna K, Hakkarainen KM, Gyllensten H, Jönsson AK, Petzold M, Hägg S. Potentially inappropriate prescribing and adverse drug reactions in the elderly: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71:1525-33.
  - Xing XX, Zhu C, Liang HY, Wang K, Chu YQ, Zhao LB. Associations

- between potentially inappropriate medications and adverse health outcomes in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2019;53:1005-19.
28. Oliveira H, Corradi M. Aspectos farmacológicos do idoso: uma revisão integrativa de literatura. *Revista de Medicina*. 2018;97:165-76.
  29. Manso M, Prado C, Andrade K, Mascarenhas M. Adesão de idosos ao tratamento medicamentoso em diferentes níveis de Atenção à Saúde no município de São Paulo, Brasil. *Revista Kairós - Gerontologia*. 2018;21:347-58.
  30. Gutiérrez-Valenci M, Izquierdo M, Malafarina V, Alonso-Renedo J, González-Glaría B, Larrayoz-Sola B, et al. Impact of hospitalization in an acute geriatric unit on polypharmacy and potentially inappropriate prescriptions: a retrospective study. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17:2354-60.
  31. Pretorius RW, Gataric G, Swedlund SK, Miller JR. Reducing the risk of adverse drug events in older adults. *Am Fam Physician*. 2013;7:331-6.
  32. Rosted E, Schultz M, Sanders S. Frailty and polypharmacy in elderly patients are associated with a high readmission risk. *Dan Med J*. 2016;63:1-6.
  33. Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clin Geriatr Med*. 2012;28:173-86.
  34. Kojima G, Bell C, Tamura B, Inaba M, Lubimir K, Blanchette PL, et al. Reducing cost by reducing polypharmacy: The Polypharmacy Outcomes Project. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13:818.e11-5.
  35. Levinson D. Adverse events in skilled nursing facilities: national incidence among medicare beneficiaries. 2014. [consultado 2018 out 20]. Disponível em: <https://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-06-11-00370.pdf>.
  36. Unutmaz G, Soysal P, Tuven B, Isik AT. Costs of medication in older patients: before and after comprehensive geriatric assessment. *Clin Interv Aging*. 2018;13:607-13.
  37. Handler SM, Hanlon JT. Detecting adverse drug events using a nursing home specific trigger tool. *Ann Longterm Care*. 2010;18:17-22.
  38. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Managing medicines in care homes NICE good practice guideline draft for consultation. 2013. [consultado 2018 out 20]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/sc1/documents/managing-medicines-in-care-homes-draft-medicines-practice-guideline-consultation3>.
  39. Centre for Policy and Ageing (CPA). Managing and administering medication in care homes for older people. 2012. [consultado 2018 out 20]. Disponível em: [http://www.cpa.org.uk/information/reviews/Managing\\_and\\_Administering\\_Medication\\_in\\_Care\\_Homes.pdf](http://www.cpa.org.uk/information/reviews/Managing_and_Administering_Medication_in_Care_Homes.pdf).
  40. Almeida A, Santos M, Santos M. Consumo de medicamentos potencialmente inapropriados e reconciliação de medicamentos em pessoas idosas. *Servir*. 2016;59:93-103.
  41. Christensen M, Lundh A. Medication review in hospitalised patients to reduce morbidity and mortality (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:1-81.
  42. Mair A, Fernandez-Llimos F, Alonso A, Harrison C, Hurding S, Kempen T, et al. The Simpathy consortium. Polypharmacy Management by 2030: a patient safety challenge. 2<sup>nd</sup> ed. Coimbra: SIMPATHY Consortium; 2017.
  43. Lehnborn E, Stewart MJ, Manias E, Westbrook JI. Impact of medication reconciliation and review on clinical outcomes. *Ann Pharmacother*. 2014;48:1298-312.
  44. Mekonnen AB, Abebe TB, McLachlan AJ, Brien JE. Impact of electronic medication reconciliation interventions on medication discrepancies at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2016;16:112-26.
  45. Jódar-Sánchez F, Malet-Larrea A, Martín JJ, García-Mochón L, López del Amo MP, Martínez-Martínez F, et al. Cost-utility analysis of a medication review with follow-up service for older adults with polypharmacy in community pharmacies in Spain: The conSIGUE Program. *Pharmacoeconom*. 2015;33:599-610.
  46. Beers MH. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Gen Intern Med*. 1991;151:1825-32.
  47. Soares MA, Fernandez-Llimós F, Lança C, Cabrita J. Operacionalização para Portugal. Critérios de Beers de medicamentos inapropriados nos doentes idosos. *Acta Med Port*. 2008;21:441-52.
  48. American Geriatrics Society (AGS). Updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:2227-46.
  49. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C. Appropriate prescribing in elderly people: How well can it be measured and optimised? *Lancet*. 2007;370:173-84.
  50. Hughes PJ, Freeman MK, Slaton RM. Common issues in the medication use processes in nursing homes: a review of medication use quality improvement strategies. *J Nurs Educ Pract*. 2016;6:81-90.
  51. Organização Mundial de Médicos de Família (WONCA). Classificação Internacional de Cuidados de Saúde Primários. 2<sup>a</sup> ed. 1999. [consultado 2018 out 21]. Disponível em: [http://www2.acss.minsaude.pt/Portals/0/apmcg\\_ICPC%20v%201.7.pdf](http://www2.acss.minsaude.pt/Portals/0/apmcg_ICPC%20v%201.7.pdf).
  52. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2019. Oslo, 2018. [consultado 2019 fev 20]. Disponível em: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index\\_and\\_guidelines/guidelines/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines/).
  53. Infomed - Base de Dados do Medicamento. Portugal. [consultado 2019 fev 11]. Disponível em: <http://app7.infarmed.pt/infomed/inicio.php>.
  54. Infarmed. Pesquisa de Preços de Medicamentos. [consultado 2019 fev 11]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/servicos-online/pesquisa-domedicamento>.
  55. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev*. 2011;10:430-9.
  56. Jokanovic N, Tan E, Dooley M, Kirkpatrick CM, Elliot RA, Bell JS. Why is polypharmacy increasing in aged care facilities? The views of Australian health care professionals. *J Eval Clin Pract*. 2016;22:677-82.
  57. Foebe AD, Liperoti R, Onder G, Finne-Soveri H, Henrard JC, Lukas A. Use of antipsychotic drugs among residents with dementia in European long-term care facilities: results from the SHELTER Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15:911-7.
  58. Bourgeois J, Elseviers MM, Van Bortel L, Petrovic M. The use of antidepressants in Belgian nursing homes. *Drugs Aging*. 2012;29:759-69.
  59. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*. 2014;349:g5025.
  60. Apóstolo J, Bobrowicz-Campos E, Rodrigues M, Castro I, Cardoso D. The effectiveness of non-pharmacological interventions in older adults with depressive disorders: a systematic review. *Int J Nurs Stud*. 2016;58:59-70.
  61. Chutka D, Takkahashi P, Hoel R. Inappropriate medications for elderly. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:122-39.
  62. Brodaty H, Arasaratnam C. Meta-analysis of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry*. 2012;169:946-53.
  63. Cabrera E, Sutcliffe C, Verbeek H, Saks K, Soto-Martin M, Meyer G. Non-pharmacological interventions as a best practice strategy in people with dementia living in nursing homes. A systematic review. *Eur Geriatr Med*. 2015;6:134-50.
  64. Oliveira H, Sousa P, Donis G, Manso G. Utilização dos critérios de Beers para avaliação das prescrições em idosos portadores de doenças crônicas vinculados a um plano de saúde. *RBCEH*. 2018;14.
  65. Cheung KS, Chan EW, Wong AY, Chen L, Wong I, Leung W. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut*. 2018;67:28-35.
  66. Xavier S, Magalhães J, Cotter J. Proton pump inhibitors: are they a real threat to the patient? *GE Port J Gastroenterol*. 2018;25:243-52.
  67. Alldred DP, Kennedy MC, Hughes C, Chen TF, Miller P. Interventions to optimise prescribing for older people in care homes. *Cochrane Database Syst*. 2016;2:CD009095.
  68. Parsons C, Alldred D, Daiello L, Hughes C. Prescribing for older people in nursing homes: strategies to improve prescribing and medicines use in nursing homes. *Int J Older People Nurs*. 2011;6:55-62.
  69. Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico - União Europeia (OCDE/EU). Health at a Glance - Europe 2017: State of Health in the EU Cycle. [consultado 2018 out 20]. Disponível em: <http://www.oecd.org/health/health-systems/health-at-a-glance-19991312.htm>.

# European Portuguese Version of the Clinical Frailty Scale: Translation, Cultural Adaptation and Validation Study

## Versão Portuguesa da Europa da Escala de Fragilidade Clínica: Estudo de Tradução, Adaptação Cultural e Validação



Mário PEREIRA PINTO<sup>1,2</sup>, Sónia MARTINS<sup>2,3</sup>, Edgar MESQUITA<sup>4</sup>, Lia FERNANDES<sup>2,3,5</sup>  
*Acta Med Port* 2021 Nov;34(11):749-760 ▪ <https://doi.org/10.20344/amp.14543>

### ABSTRACT

**Introduction:** This study aims to describe the translation and adaptation of the European Portuguese Clinical Frailty Scale and assess its convergent validity and test-retest reliability.

**Material and Methods:** This validation study included a sample of elderly people admitted in two convalescence units from the National Network of Integrated Continuous Care in Northern Portugal and followed in two outpatient clinics of social solidarity institutions. Convergent validity of the scale was evaluated, against Tilburg Frailty Indicator. Test-retest reliability, sensitivity and specificity were assessed.

**Results:** Overall, 51 patients were included (mean age = 78 years old). The Clinical Frailty Scale identified 43.1% patients with frailty. Kappa values for test-retest reliability (non-frail/frail) was 1.00. The intraclass correlation coefficient for the 9-point total scale was 0.999. A correlation between Clinical Frailty Scale and Tilburg Frailty Indicator was also found ( $r_s = 0.683$ ;  $p < 0.001$ ). The Cohen's kappa coefficient was 0.423 in the agreement analysis between these scales. The results for sensitivity and specificity defined that 62.0% of patients were true positives and 81.8% true negatives. The scale accuracy determined by the receiver operating characteristics curve analysis was 0.782.

**Discussion:** This scale showed an excellent test-retest reliability. Robust results on convergent validity were also achieved, with a moderate correlation and agreement with the Tilburg Frailty Indicator, showing good sensitivity and accuracy, as well as high specificity.

**Conclusion:** This version has an excellent test-retest reliability and good convergent validity, and is both a reliable and valid test for application in clinical practice for assessing Portuguese elderly population admitted in convalescence units and outpatient clinics.

**Keywords:** Cross-Cultural Comparison; Frail Elderly; Frailty; Geriatric Assessment; Portugal; Surveys and Questionnaires; Translating

### RESUMO

**Introdução:** Este estudo tem como objetivo descrever a tradução e adaptação da versão Portuguesa da *Clinical Frailty Scale* e avaliar a validade convergente e fiabilidade teste-reteste.

**Material e Métodos:** Este estudo de validação incluiu idosos internados em duas unidades de convalescência da Rede Nacional de Cuidados Continuados Integrados no Norte de Portugal e seguidos em consulta de ambulatório de Instituições de solidariedade social. A validade convergente desta escala foi avaliada, comparando-a com o *Tilburg Frailty Indicator*. A fiabilidade teste-reteste, sensibilidade e especificidade foram testadas.

**Resultados:** Foram incluídos 51 doentes (idade média = 78 anos). A escala identificou 43,1% idosos com fragilidade. Na fiabilidade teste-reteste foi encontrado um  $kappa = 1$  (não-frágil/frágil). O coeficiente de correlação intraclass para o total da escala de nove pontos foi 0,999. Foi encontrada uma correlação entre a *Clinical Frailty Scale* e o *Tilburg Frailty Indicator* ( $r_s = 0,683$ ;  $p < 0,001$ ). O coeficiente *Cohen's kappa* foi 0,423 na análise da concordância entre estas escalas. Os resultados de sensibilidade e especificidade definiram que 62,0% dos pacientes eram verdadeiros positivos e 81,8% verdadeiros negativos. A precisão, determinada pela análise da curva de características receptor-operador, foi de 0,782.

**Discussão:** A escala revelou uma excelente fiabilidade teste-reteste, bons resultados de validade convergente, boa correlação e um nível de concordância moderado com o *Tilburg Frailty Indicator*, demonstrando boa sensibilidade, precisão, e elevada especificidade.

**Conclusão:** Esta versão da escala demonstra excelente fiabilidade teste-reteste e boa validade convergente, sendo um teste fiável e válido para aplicação na prática clínica na avaliação da população idosa portuguesa admitida em unidades de convalescência e em unidades de ambulatório.

**Palavras-chave:** Avaliação Geriátrica; Comparação Transcultural; Fragilidade; Idoso Fragilizado; Inquéritos e Questionários; Portugal; Tradução

### INTRODUCTION

Aging in humans is inevitable and inexorable, occurring as a series of small steps, first causing cellular damage, and then affecting tissues and organs, which is also

true for the brain. Cumulative decline in many physiological systems and the increased risk of vulnerability resulting from the ageing process is conceptualised as frailty. Elderly

1. Programa Doutoral em Gerontologia e Geriatria. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Porto. Portugal.

2. Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

3. Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

4. Departamento de Estatística. Instituto de Saúde Pública. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

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

✉ Autor correspondente: Mário Pereira Pinto. [mariojcpinto@gmail.com](mailto:mariojcpinto@gmail.com)

Recebido: 11 de julho de 2020 - Aceite: 29 de dezembro de 2020 - First published: 09 de fevereiro de 2021 - Online issue published: 02 de novembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021



people with frailty typically have weak muscles (sarcopenia) are frequently prescribed five or more medications (polypharmacy) and may also have visual/hearing and cognitive impairment, and are therefore especially vulnerable to in-hospital harm.

Frailty is considered a multidimensional vulnerable condition, including physiological loss of energy, physical ability or cognitive function, with decline of wellbeing, and can lead to vulnerability. Therefore, it is associated with adverse health outcomes, higher rates of dependency, institutionalization and mortality among elders.<sup>1,2</sup>

Several definitions of frailty have been developed, with some approaching impairments, while others include physiologic or energy dysregulated components like weight loss, exhaustion, weakness, slowness and reduced physical activity.<sup>3</sup> However, it is recognized that frailty is associated with vulnerability, either promoted by ageing, genetic, environmental or lifestyle factors.<sup>4</sup>

The European Union considers that frail individuals are more likely to be hospitalized or institutionalized in nursing homes, with decreased quality of life and should be screened for frailty, especially if older than 70 years old or having chronic diseases.<sup>2,5</sup> Moreover, frailty is a dynamic process, changeable over time and influenced by interventions, with potentially preventable negative consequences.<sup>6</sup> Evidence suggests that it is possible to positively change frailty with the increase of vitamin D levels, protein-calorie supplementation, physical activity and polypharmacy reduction.<sup>2</sup>

There are more than 70 different tools to assess frailty but few are validated.<sup>7</sup> Taking this into consideration, simple rapid screening tests have been developed and validated to allow physicians to rapidly recognize frailty, particularly before patients become functionally dependent.<sup>7,8</sup> In fact, some are focused mainly on the physical component of frailty, separating it from disability and comorbidity, like the 'phenotype of frailty' model (the FRAIL and Fried scales) while others are based on conditions or disabilities and tend to emphasize the number rather than the nature of deficits, namely the 'accumulation of deficits' model (SHARE frailty index).<sup>7,9</sup> Another approach is the 'multidimensional' model (Tilburg and Groningen Frailty Indicators),<sup>10,11</sup> which defines frailty in a more global way, in particular as a dynamic state of loss affecting cognitive and/or psychosocial domains.<sup>11,12</sup> Other instruments, such as the Clinical Frailty Scale (CFS), consider primarily the presence of disability.<sup>1</sup>

There is a limited number of validated tools for frailty assessment for the European Portuguese language. In fact, the psychosocial model scales Tilburg Frailty Indicator (TFI)<sup>10,12</sup> and the Groningen Frailty Indicator (GFI)<sup>11,13</sup> are well known, and are being translated and adapted to European Portuguese.

However, there is a lack of a clinical and non-time-consuming scale that can be applied to routine clinical practice. As a result, frailty is usually underdiagnosed by hospitals or primary health care clinicians. Considering that frailty can be prevented, its effective assessment is of utmost impor-

tance to plan interventions and identify patients at risk.<sup>7</sup>

Bearing this in mind, the present study aims to describe the translation and adaptation process of the Clinical Frailty Scale (CFS) into European Portuguese. It also aims to assess the psychometric properties of this version, namely the convergent validity and test-retest reliability. There are several reasons for choosing this tool. Firstly, based on the results from its characteristics, it is easy and quick to use, there are no additional tools required, it is supported by a visual diagram, it identifies a prior weakness through a cut-off point and can be applied to both hospital and community settings. These characteristics may facilitate the future incorporation of CFS into routine screening and clinical decision-making algorithms, namely in the most commonly used electronic health record software used in Portuguese primary health care (SCLínico®), where no frailty screening tool is available at all. In fact, only the Barthel Index is accessible in this software, for evaluation of the basic activities of daily living, and is partially helpful in the physician assessment of frailty. In this context, a recent study in the UK<sup>14</sup> developed and validated an electronic frailty index for use in routine primary care, with 900 000 patients, showing that this index has robust predictive validity for outcomes of nursing home admission, hospitalisation and mortality.

Secondly, the CFS has been validated in many countries - Canada,<sup>1</sup> Brazil,<sup>15</sup> Switzerland (French language),<sup>16</sup> China<sup>17</sup> and Singapore<sup>18</sup> - showing good reliability, validity and sensitivity. Thirdly, the CFS is based on a holistic view of the patient, by focussing on their overall health and ability to perform daily activities. Furthermore, this scale does not focus on attitudes concerning health but on the individual's functional status, as opposed to other frailty scales.<sup>15</sup> In addition, the CFS is a judgment scale and was used to stratify fragility in acute surgical care,<sup>19</sup> acute medicine,<sup>20</sup> screening in community and caregivers,<sup>21</sup> in the evaluation of hospital outcomes,<sup>22</sup> in dialysis<sup>23</sup> and in cancer.<sup>24</sup>

## MATERIAL AND METHODS

### Sample and design

This is a validation study with a cross-sectional and longitudinal design, which included a sample of elderly patients admitted into two convalescence units from the National Network of Integrated Continuous Care (*Rede Nacional de Cuidados Continuados Integrados*) in Northern Portugal and followed in two outpatient clinics of Social Solidarity Institutions for elderly people.

Data collection was carried out between April 12<sup>th</sup> and May 12<sup>th</sup>, 2019. The inclusion criteria were age over 65. Patients with Glasgow Coma Scale  $\leq$  11 points or unable to communicate (e.g., altered language skills or deafness) were excluded. For the study population, 81 potential participants were identified. A non-probability sample of 51 elders was enrolled and considered for the test-retest reliability of the CFS. The data was collected anonymously in two assessments, one to two weeks apart. The sample power was determined post-hoc, based on an expected intraclass correlation coefficient (ICC) power of 0.90 and an expected

Spearman correlation power of  $r_s = 0.50$ , as null hypothesis. For both the ICC and the Spearman correlation, the sample size was  $n = 51$  and the selected significance level was  $p = 0.05$ . Both analyses were based on a significance level of 0.05.

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the Northern Portugal Regional Health Administration (ARS

Norte) and by the institutions where the surveys were applied. Informed consent was obtained from all subjects or their relatives, if the patient was unable to decide for him/herself.

### Clinical Frailty Scale

The CFS, developed by Rockwood,<sup>1</sup> is a well validated instrument, and a scale with both clinical/functional and

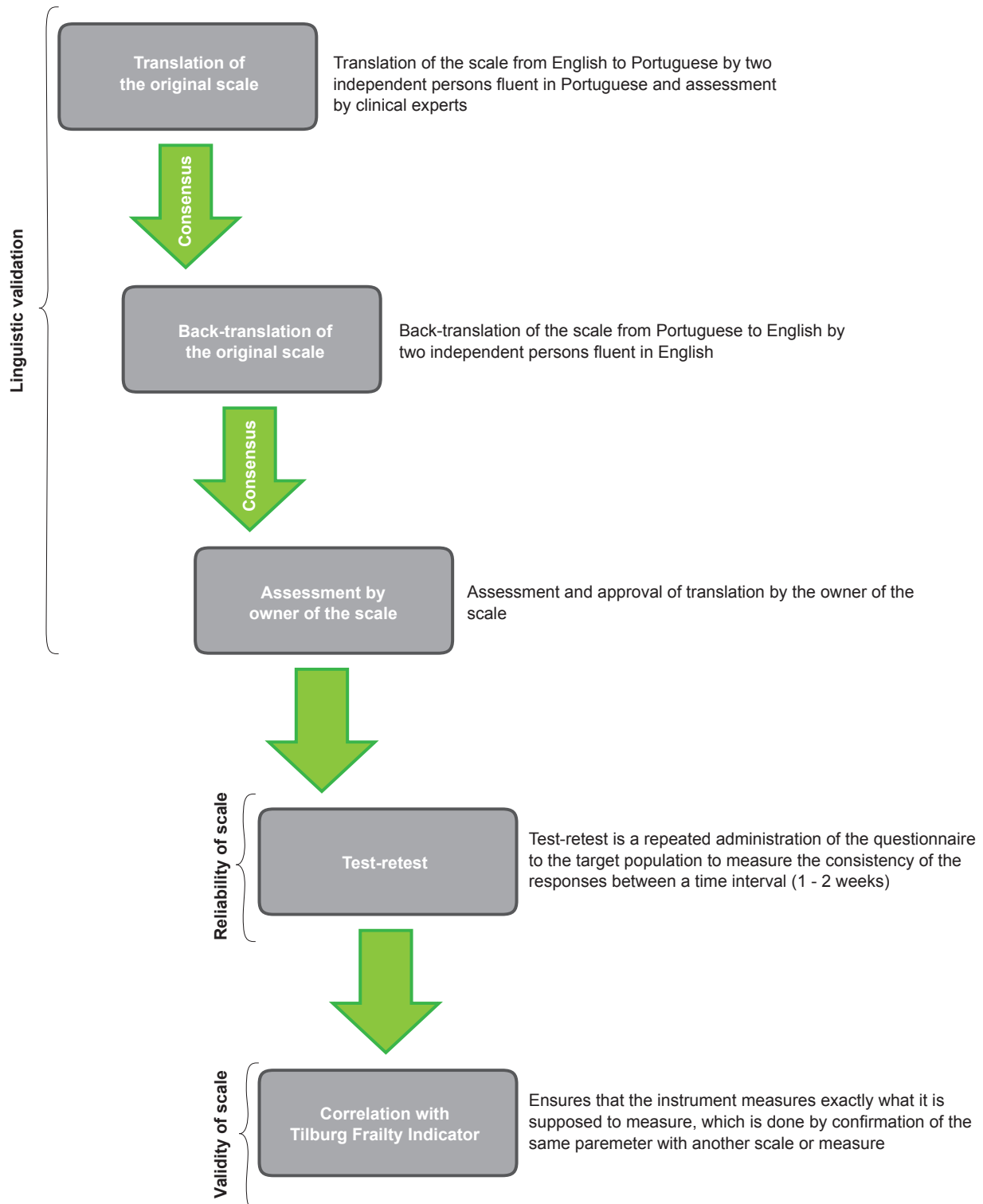


Figure 1 – Flowchart of the CFS translation and validation process

cognitive items, having been designed to assess the degree of vulnerability of an individual based on clinical judgment, including cognition, mobility, functionality and comorbidities, in view of history and physical examination carried out by healthcare professional.<sup>5,18</sup> The original version of CFS, published in 2005, classified frailty into seven grades, the highest being 'severe frailty'. Later, in 2007, the scale was expanded to the present 9-point scale with: 'severely frail', 'very severely frail' and 'terminally ill,' distinguished as clinically distinct groups. Since then, the CFS scores patients in nine categories: 1 – very fit, 2 – well, 3 – managing well, 4 – vulnerable, 5 – mildly frail, 6 – moderately frail, 7 – severely frail, 8 – very severely frail and 9 – terminally ill, and added three degrees of dementia classification: mild, moderate and severe. Each category of the scale has a written clinical descriptor and a pictograph to assist with the classification of frailty.<sup>1,7</sup> Additionally, for people with dementia, the degree of frailty corresponds to the degree of dementia. Patients with a score  $\geq 5$  are considered frail.<sup>7</sup> The CFS scores were stratified into three groups, based on the CFS validation study: one to three were 'not frail', four and five were 'at risk to mildly frail' and six to nine were 'frail'. The 'at risk to mildly frail' group was divided into 'vulnerable' (CFS 4) and 'mildly frail' (CFS 5).<sup>1</sup>

The cut-off point is in category five, defining non-frail from one to three, frail categories five to nine, and pre-frailty being considered category four.<sup>25</sup>

### Translation and adaptation process

The translation of CFS to European Portuguese was carried out according to the World Health Organization (WHO) methodologic procedures for the validation of clinical scales, considering several steps.<sup>26</sup> The first step was to contact the author (Kenneth Rockwood) to request permission for the use of the scale in Portugal. Following the translation of the original scale (from English to Portuguese), a consensus of the Portuguese version by a panel of experts and a back-translation into English (Fig. 1) were carried out.

The translation of the scale from English to Portuguese was performed by one of the authors and another physician. After reaching consensus, the translators assessed and discussed the cultural adaptation of the Portuguese version with a panel of medical experts, to adjust this translation to the most appropriate clinical and linguistic terms. A Portuguese version was then elaborated and prepared for back-translation.

The back-translation process (Portuguese to English) was assessed by two independent professional translators, fluent in both Portuguese and English. The consensus of the back-translation and comparison with the original scale version was performed by an independent experienced healthcare consultant. Consensus was reached, and a back-translated version and the translation file (Portuguese translation and back translation) concerning the scale was sent to the author of the original scale, for assessment. After minor changes and suggestions, the European Portuguese version of the CFS was issued upon Kenneth Rockwood's

approval.

In addition, in order to assess the level of comprehensibility, the translated version was examined by healthcare workers (two physicians and two nurses) working in convalescence units, who were asked about any unclear words, concepts or other elements that they were unable to understand.

Afterwards, a pilot-study was carried out by one physician and one nurse, with previous training in the administration of the CFS. This study was done based on a sample of ten individuals, representative of the target population, in order to identify any modification needed in the research protocol, as well as in the data collection procedures.

The result of all this process produced the final translated version of the CFS.

To complete the validation process, the reliability and validity of the European Portuguese version of the scale was then evaluated, as described below. In this validation study, the research protocol was applied by the same researchers who collected the data in the pilot-study.

### Reliability of the scale

The reliability of a scale is measured, among others, by the test-retest evaluation, which means that when the scale is given to the same individuals twice, in an adequate interval of time, the results should be similar between applications.<sup>27</sup> In this study, reliability was assessed by test-retest evaluation, in a non-probability sample of 51 elders, with an interval of one week between assessments.

For the evaluation of test-retest, each patient was classified in one of the nine categories of the CFS, assuming the cut-off 5 for frailty (frail if  $\geq 5$ ; non-frail if  $< 5$ ) and in three degrees of dementia when there was a diagnosis.

### Validity of the scale

Validity refers to ensuring that the scale is measuring what it is supposed to measure.

Convergent validity is a subset of construct validity, which is assessed by the correlation between the measure of interest and another test or other variables related with the same construct. In the present study, convergent validity was measured by calculating the correlation and the agreement between the first application of the CFS and the TFI. Therefore, the hypothesis to be tested would be the presence of a positive moderate to strong or very strong correlation between the CFS score and the TFI. A moderate to substantial or to nearly perfect agreement level between CFS and TFI score was also expected. Moreover, sensitivity, specificity and the area under the Receiver Operating Characteristics Curve (ROC) were calculated to assess the accuracy of the CFS.<sup>27</sup>

### Tilburg Frailty Indicator

The TFI was developed in 2010 by Gobbens to assess psychological and social frailty in community-dwelling older adults. It is considered a well-validated and reliable instrument to measure frailty and its physical components have

been found to show good predictive ability of adverse outcomes.<sup>10,12,28</sup>

It is a self-administered questionnaire divided into parts A and B. Part A assesses the determinants of frailty and diseases (socio-demographics, multimorbidity, life events and environment) in 10 questions. Part B assesses the components of frailty, divided into three domains: physical (with 11 items -health, weight loss, difficulty in walking, balance, hearing, vision, gripping and tiredness) psychological (with four items - memory, feeling down, anxiety and coping) and social (with four items - living alone, social isolation, and social support). In part B, 11 items have two response categories (yes/no), while four items have three (yes/no/sometimes). However, all items are scored as zero or one. The minimum score for each domain is zero points, with a maximum score of eight for the physical domain, four for the psychological domain and three for the social domain. Each domain has a separate classification, and together they reach a final score (ranging from 0 to 15). Although the original scale has a cut-off for frailty of five, the Portuguese version of TFI has six as cut-off point, as it showed better sensitivity and specificity. In this study, we used the cut-off point of the Portuguese version (frail if  $\geq 6$ ; non-frail if  $< 6$ ).<sup>12,28</sup>

### Statistical analysis

Descriptive results are presented by absolute (n) and relative (%) frequencies, with 95% confidence intervals (whenever applicable) for categorical variables, and with mean, median, standard deviation, minimum and maximum for numerical variables.

The test-retest reliability of CFS was assessed by calculating the Cohen's *kappa* coefficient for CFS dichotomous total score (non-frail/frail) and the ICC for the nine-point scale total (as continuous variable) according to the consistency method.<sup>29</sup> According to the guidelines proposed by Landis and Koch<sup>30</sup> for Cohen's *kappa* interpretation, a moderate agreement is considered for 0.41 - 0.60, a substantial agreement for 0.61 - 0.80 and a nearly perfect agreement for 0.81 - 1.00 values. ICC values were interpreted as follows:  $< 0.50$  (poor), 0.50 - 0.75 (moderate), 0.75 - 0.90 (good) and  $> 0.90$  excellent reliability.<sup>31</sup>

The convergent validity was explored by the correlation between the two scales (CFS and TFI) with the Spearman coefficient for total score. Correlation coefficients were interpreted as: very weak (0 - 0.30), weak (0.31 - 0.50), moderate (0.51 - 0.70), strong (0.71 - 0.90) and very strong ( $> 0.90$ ).<sup>32</sup> The agreement between scales was also assessed for frailty, using the Cohen's *kappa* coefficient.

Sensitivity, specificity, and ROC analysis were determined to evaluate the accuracy of the measurement for frailty. The ROC analysis results were interpreted according to the following:  $< 0.70$  represents low accuracy, 0.70 - 0.90 moderate accuracy, and  $\geq 0.90$  high accuracy.<sup>33</sup>

All statistical tests were two-tailed and assumed a significance level of 5%. The statistical analysis was performed using SAS® software (version 9.4; SAS Institute Inc., Cary,

USA).

## RESULTS

Out of 81 subjects recruited, a total of 30 were excluded, namely three due to age (under 65 years old), seven due to difficulty in communicating (not aware/conscious or oriented, and 20 unable to communicate) and refusal to respond to the survey. A total of 51 patients were included in the final analysis. The post-hoc power analysis indicated an approximate power of 1.00 for ICC calculations and 0.970 for spearman correlation, suggesting adequate power.

Table 1 summarizes the socio-demographic characterization of the sample. Approximately 65% of patients were female, with a mean age of 78 ( $\pm 9$ ) years old, 47.1% were widowed and 45.1% were married. Only 10% of them were living in a rural area. More than a half of patients had an

Table 1 – Socio-demographic characterization of the sample

|                                     | Total<br>(n = 51) |
|-------------------------------------|-------------------|
| <b>Gender, n (%)</b>                |                   |
| Male                                | 18 (35.3%)        |
| Female                              | 33 (64.7%)        |
| <b>Age (years)*</b>                 |                   |
| Mean                                | 78.42             |
| SD                                  | 9.01              |
| Median                              | 76.50             |
| Minimum                             | 58.00             |
| Maximum                             | 102.00            |
| <b>Marital status, n (%)</b>        |                   |
| Single                              | 3 (5.9%)          |
| Married/ Living with partner        | 23 (45.1%)        |
| Separated/ Divorced                 | 1 (2.0%)          |
| Widow                               | 24 (47.1%)        |
| <b>Living area, n (%)*</b>          |                   |
| Urban                               | 45 (90.0%)        |
| Rural                               | 5 (10.0%)         |
| <b>Educational level, n (%)</b>     |                   |
| None                                | 5 (9.8%)          |
| $\leq 4$ years                      | 26 (51.0%)        |
| 5 - 6 years                         | 7 (13.7%)         |
| 7 - 9 years                         | 2 (3.9%)          |
| 10 - 12 years                       | 7 (13.7%)         |
| University                          | 3 (5.9%)          |
| Other                               | 1 (2.0%)          |
| <b>Retired, n (%)</b>               |                   |
| No                                  | 9 (17.6%)         |
| Yes                                 | 42 (82.4%)        |
| <b>Professionally active, n (%)</b> |                   |
| No                                  | 44 (86.3%)        |
| Yes                                 | 7 (13.7%)         |

\* n = 50; SD: standard deviation

educational level of four or less years and only 5.9% had higher education. About 14% of the patients were professionally active and more than 80% were retired.

### Reliability of the CFS

Table 2 and Fig. 2 describe the results for the test-retest of the European Portuguese version of the CFS.

In the first application of the scale (test), most patients were categorized as 'well' (21.6%), 'managing well' (17.6%) or 'moderately frail' (15.7%). No patients were 'very severely frail' or 'terminally ill' although there was a higher percent-

age of patients 'severely frail' (13.7%) compared to 'very fit' (7.8%). According to the CFS, dementia was found in 19 patients: mild for 15 patients (78.9%), moderate for three (15.8%) and severe for one (5.3%) of them. In this evaluation, considering the cut-off points for frailty, 56.9% of patients were non-frail and 43.1% were frail.

In the second application of the scale (retest), which was completed within seven to 15 days apart for all patients, there was a higher percentage of 'moderately frail' (17.6%) and a lower percentage of 'mildly frail' (11.8%) patients, when compared to the first application (15.7% and 13.7%,

Table 2 – Clinical Frailty Scale: test-retest results.

|                                      |                   | Total<br>(n = 51)    |            |
|--------------------------------------|-------------------|----------------------|------------|
| Clinical Frailty Scale (test), n (%) | CFT (test), n (%) | CFS (reteste), n (%) |            |
| Very fit                             | 4 (7.8%)          | 4 (7.8%)             |            |
| Well                                 | 11 (21.6%)        | 11 (21.6%)           |            |
| Managing well                        | 9 (17.6%)         | 9 (17.6%)            |            |
| Vulnerable                           | 5 (9.8%)          | 5 (9.8%)             |            |
| Mildly frail                         | 7 (13.7%)         | 6 (11.8%)            |            |
| Moderately frail                     | 8 (15.7%)         | 9 (17.6%)            |            |
| Severely frail                       | 7 (13.7%)         | 7 (13.7%)            |            |
| Very severely frail                  | 0                 | 0                    |            |
| Terminally ill                       | 0                 | 0                    |            |
| Frailty cut-off, n (%)               |                   |                      |            |
| Non-frail (< 5)                      |                   | 29 (56.9%)           |            |
| Frail (≥ 5)                          |                   | 22 (43.1%)           |            |
| Dementia, n (%)                      |                   | n (%)*               | n (%)**    |
| Mild dementia                        |                   | 15 (78.9%)           | 13 (76.5%) |
| Moderate dementia                    |                   | 3 (15.8%)            | 3 (17.6%)  |
| Severe dementia                      |                   | 1 (5.3%)             | 1 (5.9%)   |

\*n = 19 (test); \*\* n = 17 (retest)

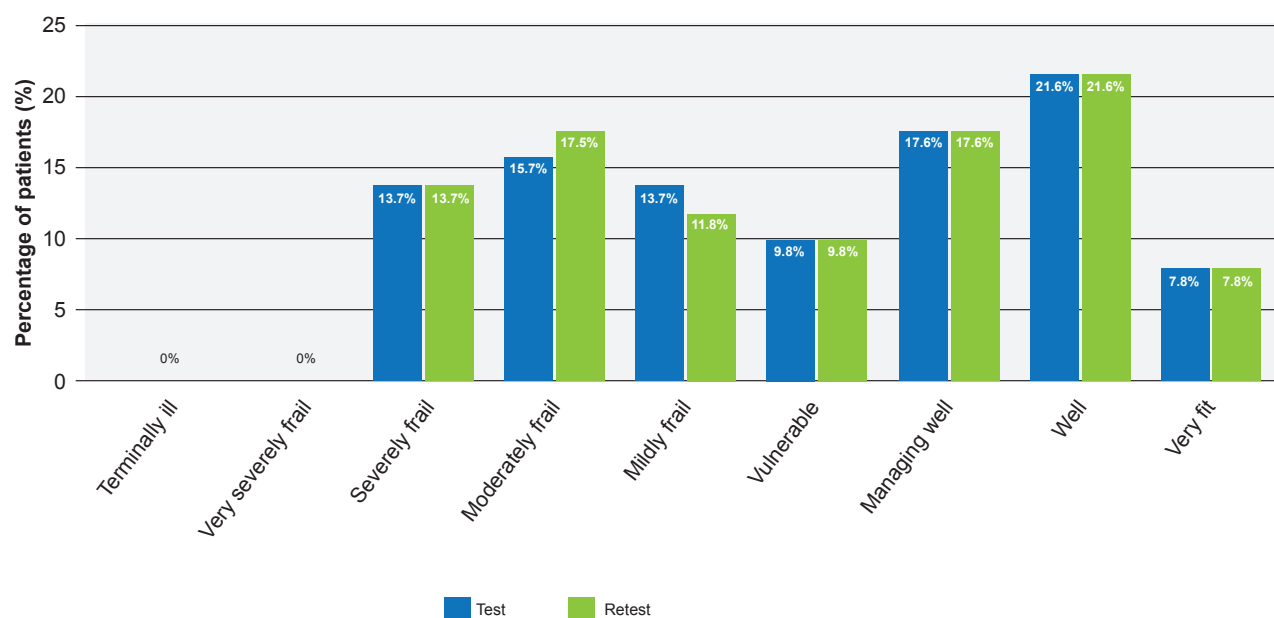


Figure 2 – The results of the Clinical Frailty Scale in test-retest assessments



respectively). Dementia was registered in 17 patients: mild for 13 patients (76.5%), moderate for three (17.6%) and severe for one (5.9%) of them.

In test-retest reliability, a Cohen's *kappa* coefficient of one [95% confidence interval (CI) 1.000 - 1.000] was found for the total score non-frail/frail. The ICC of 0.999 (95% CI 0.998; 0.999) was obtained for the nine-point scale total. These results showed that the CFS holds an excellent test-retest reliability (Table 3).

### Validity of scale

Descriptive results for the TFI are summarized in Table 4. Ninety-four percent of patients were born in Portugal and 62% had a monthly income between €501 and €1500. Most patients (41.2%) believe they have a 'not healthy nor unhealthy' lifestyle, although a higher percentage of patients considers themselves to be healthy (35.3%) compared to those who feel unhealthy (23.5%). A third of the sample had two or more diseases or chronic disorders, and over a quarter of them (26.5%) experienced the death of a loved one in the previous year. Also, 20.8% had a serious illness and 14.6% a loved one with a serious illness. Overall, more than 80% of the sample was satisfied with their home environment.

The components of frailty have shown mean scores of 3.45 for physical domain, 1.76 for psychological domain and 0.88 for social domain. The final score registered for the TFI was 6.06. Considering five as the cut-off point for frailty, 43.1% of patients were non-frail and 56.9% were frail.

The convergent validity of the CFS was performed by correlation of the first application of this scale with the TFI. The Spearman coefficient was 0.683 (95%CI 0.502; 0.807) showing a statistically significant ( $p < 0.001$ ) and a moderate correlation between the two scales.<sup>32</sup> Cohen's *kappa* coefficient was 0.423 (95%CI 0.185; 0.660), also statistically significant ( $p = 0.002$ ) and showing a moderate agreement between the frailty/non-frailty classification of the scales.<sup>30</sup> The results for sensitivity and specificity defined that 62.0% of patients were true positives and 81.8% were true negatives. The accuracy of the measurement determined by the ROC analysis was 0.782, which means that there is a moderate accuracy (Table 3).<sup>33</sup>

## DISCUSSION

This study aims to describe the translation and validation of the European Portuguese version of the Clinical Frailty Scale in a sample of older adults admitted to convalescence units from the National Network of Integrated Continuous Care in Northern Portugal, and followed in two outpatient clinics of social solidarity institutions.

The sample was mostly characterised by widowed elderly women with lower education levels, consistent with findings from other studies.<sup>1,15</sup> Most of them were retired, but overall satisfied with their home environment. A third of patients had two or more chronic conditions. Dementia defined by CFS was identified in 19 patients and frailty was considered in 43.1% of patients, based on the CFS.

These results are consistent with the assessment determined by the TFI with mean score of 3.45 for physical domain, which confirms the weak physical condition of the patients compared to their psychological or social state, with scores of 1.76 and 0.88, respectively. The mean total TFI score obtained in this analysis was similar to the one reported by Coelho *et al*,<sup>12</sup> for a sample with similar sociodemographic characteristics.

In the present study, the CFS showed an excellent test-retest reliability. Robust results on convergent validity were also achieved, with a moderate correlation and a moderate agreement between the CFS and the TFI. The CFS also showed a moderate sensitivity and accuracy, and high specificity, providing results that allowed for the validation of the scale. These findings demonstrate that the European Portuguese version of the CFS is a reliable and valid measure of frailty in elders, which is in line with previous validation studies concerning the CFS.

Regarding validity properties, correlations between the CFS and other frailty measures were also found in the original study<sup>1</sup> and in other validation studies.<sup>15,17,18</sup>

During 2005, in the second stage of de Canadian Study of the Health and Aging (CSHA), Kenneth Rockwood developed the CFS,<sup>1</sup> which has demonstrated high correlation ( $r = 0.80$ ;  $p < 0.01$ ) with the Frailty Index, confirming the convergent validity of the scale. The Frailty Index was developed in the initial stages of the CSHA, as a method of counting the clinical deficits of a patient. More specifically,

Table 3 – Reliability and validity results of the Clinical Frailty Scale (CFS)

|   | Total |        | 95% CI          | p value  |
|---|-------|--------|-----------------|----------|
| <b>Reliability (Test-retest evaluation for CFS)</b> |       |        |                 |          |
| Intra Class Correlation (score 1 to 9)              | 51    | 0.999  | (0.998; 0.999)  | < 0.001  |
| Cohen's <i>kappa</i> coefficient (non-frail/frail)  | 51    | 1.000  | (1.000 - 1.000) | < 0.0001 |
| <b>Convergent validity</b>                          |       |        |                 |          |
| Correlation between CFS and TFI                     | 51    | 0.683* | (0.502; 0.807)  | < 0.001  |
| Cohen's <i>kappa</i> coefficient                    | 51    | 0.423  | (0.185; 0.660)  | 0.002    |
| Sensitivity   | -     | 0.620  | -               | -        |
| Specificity   | -     | 0.818  | -               | -        |
| ROC analysis  | -     | 0.782  | -               | -        |

CI: confidence interval; CFS: Clinical Frailty Scale; TFI: Tilburg Frailty Indicator, \*Spearman's correlation coefficient; ROC: Receiver Operating Characteristics Curve

Table 4 – Descriptive results for the Tilburg Frailty Indicator (TFI) (section 1 of 3)

|   | Total      |
|---|------------|
| <b>PART A: DETERMINANTS OF FRAILTY</b>              |            |
| <b>Gender, n (%)</b>                                |            |
| Male  | 18 (35.3%) |
| Female  | 33 (64.7%) |
| Total   | 51         |
| <b>Age (years)</b>                                  |            |
| Mean  | 78.42      |
| SD  | 9.01       |
| Median  | 76.50      |
| Minimum   | 58.00      |
| Maximum   | 102.00     |
| Total   | 50         |
| <b>Marital status, n (%)</b>                        |            |
| Single  | 3 (5.9%)   |
| Married/ Living with partner                        | 23 (45.1%) |
| Separated/ Divorced                                 | 1 (2.0%)   |
| Widow   | 24 (47.1%) |
| Total   | 51         |
| <b>Country of birth, n (%)</b>                      |            |
| Portugal  | 47 (94.0%) |
| Angola  | 2 (4.0%)   |
| Cabo Verde  | 1 (2.0%)   |
| Total   | 50         |
| <b>Highest level of education completed (years)</b> |            |
| Mean  | 7.35       |
| SD  | 9.96       |
| Median  | 4.00       |
| Minimum   | 0.00       |
| Maximum   | 70.00      |
| Total   | 48         |

this index score is calculated as the proportion of potential deficits present in a given individual (in a list of 40 deficits, the score is 1 for each deficit present, 0 when they are absent, and a fraction when they are present to a limited extent. If there are 10 deficits from a total of 40, the resulting index score will be  $10/40 = 0.25$ ).<sup>4</sup>

Chan *et al*<sup>17</sup> performed CFS validation of the telephone version (TV) with the participation of 67 geriatric patients in a tertiary medical centre in Taipei, Taiwan. Criterion validity was achieved with weighted *kappa* of 0.689 ( $p < 0.0001$ ) and Kendall's *tau* of 0.612 ( $p < 0.0001$ ) between TV and PV (physician version) scores.

In a recent cross-section validation study,<sup>15</sup> the Brazilian Portuguese language version of the CFS revealed a good convergent validity, showing significant correlations ( $r = -0.663$ ;  $p < 0.0001$ ) with the standard questionnaire of the 36-item Short Form Survey (SF-36), a quality of life assessment instrument, with some specific items regarding

physical aspects, which are also addressed in the CFS.

The comparison of the results of the current study with findings from previous studies need some caution, as there is some heterogeneity in the methodological aspects of these studies, namely regarding the setting (hospital or community), sample (inpatients or outpatients), as well as procedures used to assess reliability and validity.

The present study has some strengths. First, this is the first validation study of the CFS in Portugal. Other instruments validated for assessing frailty in Portugal, such as the TFI<sup>12</sup> and the GFI,<sup>13</sup> do not have specific clinical evaluation. Secondly, a rigorous process of translation and cultural adaptation were conducted. Third, the test-retest was completed within the recommended time, with the scale applied by both healthcare professionals, and the frailty assessed directly. Fourth, the CFS identifies and ranks physical and cognitive fragility (dementia). This study also allowed for a detailed clinical characterization of a sample of elderly

Table 4 – Descriptive results for the Tilburg Frailty Indicator (TFI) (section 2 of 3)

|   | Total       |
|---|-------------|
| <b>Net monthly household income, n (%)</b>  |             |
| €250 or less  | 3 (6.0%)    |
| €251 to €500  | 6 (12.0%)   |
| €501 to €750  | 10 (20.0%)  |
| €751 to €1000   | 8 (16.0%)   |
| €1001 to €1500  | 13 (26.0%)  |
| €1501 to €2000  | 3 (6.0%)    |
| €2001 or more   | 7 (14.0%)   |
| Total   | 50          |
| <b>Overall, how healthy would you say your lifestyle is? n (%)</b>                    |             |
| Healthy   | 18 (35.3%)  |
| Not healthy, not unhealthy  | 21 (41.2%)  |
| Unhealthy   | 12 (23.5%)  |
| <b>Do you have two or more diseases and/or chronic disorders? n (%)</b>               |             |
| No  | 34 (66.7%)  |
| Yes   | 17 (33.3%)  |
| <b>Have you experienced one or more of the following events during the past year?</b> |             |
| <b>- the death of a loved one, n (%)</b>  |             |
| No  | 36 (73.5%)  |
| Yes   | 13 (26.5%)  |
| Total   | 49          |
| <b>- a serious illness yourself, n (%)</b>  |             |
| No  | 38 (79.2%)  |
| Yes   | 10 (20.8%)  |
| Total   | 48          |
| <b>- a serious illness in a loved one, n (%)</b>                                      |             |
| No  | 41 (85.4%)  |
| Yes   | 7 (14.6%)   |
| Total   | 48          |
| <b>- a divorce or ending of an important intimate relationship, n (%)</b>             |             |
| No  | 48 (100.0%) |
| Yes   | 0           |
| Total   | 48          |
| <b>- a traffic accident, n (%)</b>  |             |
| No  | 47 (100.0%) |
| Yes   | 0           |
| Total   | 47          |
| <b>- a crime, n (%)</b>   |             |
| No  | 48 (100.0%) |
| Yes   | 0           |
| Total   | 48          |
| <b>Are you satisfied with your home living environment?, n (%)</b>                    |             |
| No  | 9 (18.0%)   |
| Yes   | 41 (82.0%)  |
| Total   | 50          |

Table 4 – Descriptive results for the Tilburg Frailty Indicator (TFI) (section 3 of 3)

|  | Total      |
|--|------------|
| <b>PART B: COMPONENTS OF FRAILTY</b>       |            |
| <b>Score for B1 (physical domain)</b>      |            |
| Total                                      | 51         |
| Mean                                       | 3.45       |
| SD   | 2.39       |
| Median                                     | 3.00       |
| Minimum                                    | 0.00       |
| Maximum                                    | 8.00       |
| <b>Score for B2 (psychological domain)</b> |            |
| Total                                      | 51         |
| Mean                                       | 1.76       |
| SD   | 1.31       |
| Median                                     | 2.00       |
| Minimum                                    | 0.00       |
| Maximum                                    | 5.00       |
| <b>Score for B3 (social domain)</b>        |            |
| Total                                      | 51         |
| Mean                                       | 0.88       |
| SD   | 0.82       |
| Median                                     | 1.00       |
| Minimum                                    | 0.00       |
| Maximum                                    | 3.00       |
| <b>Final score</b>                         |            |
| Total                                      | 51         |
| Mean                                       | 6.06       |
| SD   | 3.64       |
| Median                                     | 6.00       |
| Minimum                                    | 0.00       |
| Maximum                                    | 13.00      |
| <b>Frailty cut-off, n (%)</b>              |            |
| Total                                      | 51         |
| Non-frail (< 6)                            | 22 (43.1%) |
| Frail (≥ 6)                                | 29 (56.9%) |

SD: standard deviation

patients admitted in two convalescence units and in two outpatient clinics.

Some limitations of this study must also be mentioned. There was no control of the stability of participants, which is a limitation for studying reliability. Moreover, the non-probability sampling method and the fact that this was four-site study validation limits generalizability that could be achieved from these results.

Nevertheless, considering that the psychometric properties of this version resemble those obtained in other validation studies, these results are promising. Further research, namely longitudinal studies and with larger samples, is needed in order to better understand the complexity of frailty and to study other psychometric properties of this

version. These studies should be also developed with the CFS in ambulatory, emergency services, hospital and primary health care consultations, with the aim of stratifying the population according to the concept of frailty and developing care plans focused on this vulnerable population. Creating platforms for patients with frailty and keeping them on a 'radar' whenever possible, so that they can return to their previous state of health, seem like good strategies to be implemented.

## CONCLUSION

This study has shown that the European Portuguese version of the CFS is a reliable and valid scale. The reliability score was close to perfect, and a moderate correlation

between the CFS and the TFI was found, as well as a moderate agreement between the frailty/non-frailty classifications. The CFS also showed a moderate accuracy result determined by the ROC analysis, good sensitivity and high specificity. The Portuguese version of the CFS delivers a psychometric evaluation that is similar to other validated versions.

These results highlight the reproducibility and consistency of the scale, which is valid for application in clinical care of the elderly Portuguese population admitted in convalescence units and followed in outpatient clinics of social solidarity institutions.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors want to thank all the elderly participants, Mariana Pinto, Ricardo Oliveira, who collected the data, Susana Ganhão Arranhado and Silvestre Carneiro, for being part of the expert committee.

## AUTHORS CONTRIBUTION

MPP: Substantial contributions to the conception or design of the work. Acquisition, analysis and interpretation of data for the work. Drafting the work. Final approval of the version to be published. Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

SM, LF: Substantial contributions to the conception or design of the work. Revising it critically for important intellectual content. Final approval of the version to be published.

## REFERENCES

1. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan D, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173:489-95.
2. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14:392-7.
3. Xue QL, Tian J, Fried L, Kalyani R, Varadhan R, Walston J, et al. Physical frailty assessment in older women: can simplification be achieved without loss of syndrome measurement validity? *Am J Epidemiol*. 2016;183:1037-44.
4. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:722-7.
5. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert M, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381:752-62.
6. Rodríguez-Mañas L, Féart C, Mann G, Viña J, Chatterji S, Chodzko-Zajko W, et al. Searching for an operational definition of frailty: a delphi method based consensus statement. the frailty operative definition-consensus conference project. *Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68:62-7.
7. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: a review. *Eur J Intern Med*. 2016;31:3-10.
8. Aguayo G, Donneau A, Vaillant M, Schritz A, Franco O, Stranges S, et al. Agreement between 35 published frailty scores in the general population. *Am J Epidemiol*. 2017;186:420-34.
9. Wei Y, McGrath PJ, Hayden J, Kutcher S. Measurement properties of tools measuring mental health knowledge: a systematic review. *BMC Psychiatry*. 2016;16:297.
10. Gobbens R, Assen M, Luijckx K, Wijnen-Sponselee M, Schols J. The Tilburg Frailty Indicator: psychometric properties. *J Am Med Dir Assoc*. 2010;11:344-55.
11. Peters L, Boter H, Burgerhof J, Slaets J, Buskens E. Construct validity of the Groningen Frailty Indicator established in a large sample of home-dwelling elderly persons: evidence of stability across age and gender. *Exp Gerontol*. 2015;69:129-41.
12. Coelho T, Santos R, Paúl C, Gobbens RJ, Fernandes L. Portuguese version of the Tilburg Frailty Indicator: transcultural adaptation and psychometric validation. *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15:951-60.
13. Duarte VM. Fragilidade nas pessoas idosas. [Doctoral dissertation from Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar]. Porto: ICBAS; 2013.
14. Clegg A, Bates C, Young J, Ryan R, Nichols L, Teale E, et al. Development and validation of an electronic frailty index using routine primary care electronic health record data. *Age Ageing*. 2016;45:353-60.
15. Rodrigues M, Rodrigues I, Gomes da Silva D, Pinto J, Oliveira M. Clinical Frailty Scale: Translation and Cultural Adaptation into the Brazilian Portuguese Language. *J Frailty Aging*. 2021;10:38-43.
16. Abraham P, Courvoisier D, Annweiler C, Lenoir C, Millien T, Dalmaiz F, et al. Validation of the clinical frailty score (CFS) in French language. *BMC Geriatr*. 2019;19:322.
17. Chan DC, Tsou HH, Chen CY, Chen CY. Validation of the Chinese-Canadian study of health and aging clinical frailty scale (CSHA-CFS) telephone version. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010;50:74-80.
18. Chong E, Chia JQ, Law F, Chew J, Chan M, Lim WS. Validating a standardised approach in administration of the Clinical Frailty Scale in hospitalised older adults. *Ann Acad Med Singapore*. 2019;48:115-24.
19. Theou O, Squires E, Mallery K, Lee J, Fay S, Goldstein J, et al. What do we know about frailty in the acute care setting? A scoping review. *BMC Geriatr*. 2018;18:139.
20. Juma S, Taabazuing MM, Montero-Odasso M. Clinical Frailty Scale in an acute medicine unit: a simple tool that predicts length of stay. *Can Geriatr J*. 2016;19:34-9.
21. Soll A, Szwamel K, Bujnowska-Fedak MM, Kurpas D. Frailty syndrome in community care – tips for patients and caregivers. *High Sch Pulse*. 2017;11:31-6.
22. Wallis SJ, Wall J, Biram RW, Romero-Ortuno R. Association of the clinical frailty scale with hospital outcomes. *QJM*. 2015;108:943-9.
23. Alfaadhel TA, Soroka SD, Kiberd BA, Landry D, Moorhouse P,

- Tennankore KK. Frailty and mortality in dialysis: evaluation of a clinical frailty scale. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:832-40.
24. Ethun CG, Bilen MA, Jani AB, Maithel SK, Ogan K, Master VA. Frailty and cancer: implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation oncology. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:362-77.
  25. Cheung A, Haas B, Ringer TJ, Mcfarlan A, Wong CL. Canadian study of health and aging Clinical Frailty Scale: does it predict adverse outcomes among geriatric trauma patients ? *J Am Coll Surg*. 2017;225:658-65.e3.
  26. World Health Organization. Management of substance abuse Process of translation and adaptation of instruments. Geneva: WHO; 2013.
  27. Keszei AP, Novak M, Streiner DL. Introduction to health measurement scales. *J Psychosom Res*. 2010;68:319-23.
  28. Coelho T, Paúl C, Gobbens R, Fernandes L. Determinants of frailty: the added value of assessing medication. *Front Aging Neurosci*. 2015;7:56.
  29. de Vet HC, Terwee CB, Knol DL, Bouter LM. When to use agreement versus reliability measures. *J Clin Epidemiol*. 2006;59:1033-9.
  30. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159.
  31. Koo TK, Li MY. A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. *J Chiropr Med*. 2016;15:155-63.
  32. Mukaka MM. A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J*. 2012;24:69-71..
  33. Swets JA. No title signal detection theory and Roc analysis in psychology and diagnostics. Boston: Harvard Medical School; 1395.

# O Impacto da COVID-19 na População Idosa em Portugal: Resultados do Survey of Health, Ageing and Retirement (SHARE)



## The Impact of COVID-19 in Older People in Portugal: Results from the Survey of Health, Ageing and Retirement (SHARE)

Filipa NOVAIS<sup>1,2</sup>, Catarina CORDEIRO<sup>1,2</sup>, Pedro CÂMARA PESTANA<sup>1,2</sup>, Beatriz CÔRTE-REAL<sup>1,2</sup>, Teresa REYNOLDS SOUSA<sup>1,2</sup>, Alice DELERUE MATOS<sup>3</sup>, Diogo TELLES-CORREIA<sup>1,2</sup>

Acta Med Port 2021 Nov;34(11):761-766 • <https://doi.org/10.20344/amp.16209>

### RESUMO

**Introdução:** Em março de 2020, a COVID-19 foi declarada pandemia pela Organização Mundial da Saúde e Portugal registou os seus primeiros casos. Este estudo visou determinar o impacto da COVID-19 na população portuguesa maior de 60 anos.

**Material e Métodos:** Trata-se de um estudo observacional transversal que analisa várias variáveis de saúde, comportamentais, sociais e económicas. Utilizaram-se dados do projecto Survey of Health, Ageing and Retirement (SHARE 8: COVID-19 Survey), seleccionando uma amostra de 1080 portugueses não institucionalizados e maiores de 60 anos.

**Resultados:** A amostra englobou 605 mulheres (56%) e 475 homens (44%), com idade média de  $70 \pm 9,1$  anos. No total, 80% dos participantes notou aumento da ansiedade, 73% sentiu-se mais deprimido e 30% considerou que o seu sono piorou em relação ao período anterior à pandemia. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os sexos ou as duas faixas etárias analisadas (60 - 74 e  $\geq 75$  anos) quanto à incidência destas alterações. No respeitante a saídas de casa, apenas 23% dos entrevistados manteve os hábitos de passeio e 8% manteve as visitas a familiares no seu padrão habitual. Relativamente ao acesso a cuidados médicos, a 8% foi negado algum tratamento e 56% queixou-se do adiamento dos cuidados. Apenas 13% referiu um agravamento do seu estado de saúde durante a pandemia.

**Discussão:** Este trabalho mostra que esta pandemia impactou a população portuguesa com mais de 60 anos, o que está em linha com o reportado noutros estudos internacionais. Os hábitos alteraram-se, e a ansiedade e depressão aumentaram. Apesar da deterioração dos cuidados de saúde, a maioria dos participantes não notou agravamento do seu estado de saúde.

**Conclusão:** Em conclusão, a pandemia por COVID-19 teve um impacto significativo na população idosa particularmente no que concerne à sua saúde mental.

**Palavras-chave:** Avaliação Geriátrica; COVID-19; Idoso; Portugal; SARS-CoV-2; Saúde Mental

### ABSTRACT

**Introduction:** In March 2020, the World Health Organization declared COVID-19 as a pandemic, and Portugal reported its initial cases. In this study, we aimed to determine the impact of COVID-19 on Portuguese individuals aged over 60 years old.

**Material and Methods:** We performed a cross-sectional study using data from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE 8: COVID-19 Survey). We selected a sample of 1080 noninstitutional Portuguese individuals aged  $\geq 60$  years.

**Results:** The study sample consisted of 605 (56%) women and 475 (44%) men, with a mean age of  $70 \pm 9.1$  years. In total, 80% of the participants experienced higher levels of anxiety, 73% felt more depressed and 30% experienced additional sleep problems compared to the period before the pandemic. Interestingly, there were no statistically significant differences between the sexes or the two selected age groups (60 - 74 and over 75 years old) regarding the incidence of these changes. Only 23%, of those that were interviewed maintained their walking routines. In addition, only 8% of the participants continued visiting family members as frequently as before. While 8% of the participants were refused some form of medical treatment, 56% claimed that they experienced healthcare delays. However, only 15% of the participants reported that their health status worsened during the pandemic.

**Discussion:** The pandemic has had a significant impact on Portuguese individuals aged  $\geq 60$  years; which is in agreement with the findings of previous international studies. It changed the participants' routines and increased their anxiety and depression levels. Despite the deterioration of healthcare services, most participants did not experience worsening of their health status.

**Conclusion:** In conclusion, a COVID-19 pandemic had a significant impact on the elderly population, particularly regarding their mental health.

**Keywords:** Aged; COVID-19; Geriatric Assessment; Mental Health; Portugal SARS-CoV-2

### INTRODUÇÃO

Em março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a COVID-19 uma pandemia,<sup>1</sup> e foi reportado o primeiro caso em Portugal.<sup>2</sup> Desde então, foram apli-

cadadas restrições para conter a propagação do novo coronavírus. Durante dois meses (até meados de maio de 2020), vigorou o confinamento geral, com dever de recolhimento

1. Departamento de Neurociências e Saúde Mental. Departamento de Psiquiatria. Hospital de Santa Maria. Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Norte. Lisboa. Portugal.

2. Departamento de Psiquiatria. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

3. Departamento de Sociologia. Instituto de Ciências Sociais da Universidade do Minho. Braga. Portugal.

✉ Autor correspondente: Filipa Novais. [fnovais@campus.ul.pt](mailto:fnovais@campus.ul.pt)

Recebido: 16 de março de 2021 - Aceite: 22 de junho de 2021 - Online issue published: 02 de novembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021



em casa, encerramento de escolas, obrigação de teletrabalho quando aplicável, encerramento dos estabelecimentos de comércio e restauração, entre outros. Em maio e junho do mesmo ano, deu-se um progressivo desconfinamento e entre julho e agosto não se verificaram restrições significativas. Entre junho e agosto de 2020, período abarcado neste trabalho, os números diários de novos casos de infeção rondaram os 200 - 350.<sup>3</sup> Com tudo isto, verificou-se uma crise nos sectores da saúde, social e económico, com profundo impacto sobre múltiplos níveis da sociedade e dimensões ainda por elucidar.<sup>4</sup>

Os efeitos psicológicos decorrentes da pandemia, agravados pelos confinamentos, são múltiplos, tais como depressão, ansiedade, irritabilidade, sintomas de pós-*stress* traumático.<sup>5</sup> A maior parte dos estudos documenta taxas de ansiedade e depressão associados ao período COVID, mas não aborda as suas variações em relação ao período pré-pandémico. Uma meta-análise mostrou taxas de prevalência de ansiedade, depressão e alterações do sono de 33%, 28% e 32%, respetivamente, o que significa um aumento das suas prevalências em relação ao previamente reportado.<sup>6</sup> Um estudo alemão mostrou uma elevação das taxas de prevalência de ansiedade, depressão e *distress* psicológico durante o período pandémico.<sup>7</sup> Outro, que teve por base a população de Hong Kong, reporta que 25% dos inquiridos afirmaram ter notado um agravamento da sua saúde mental.<sup>8</sup> Curiosamente, um estudo norte-americano mostrou uma associação entre a instauração de medidas restritivas e uma diminuição da pesquisa de termos ligados à saúde mental nos motores de busca.<sup>9</sup> Adicionalmente, a separação de familiares por períodos desconhecidos, a incerteza proveniente de mensagens contraditórias das autoridades de saúde e a sensação de perda de controlo, levam ao sentimento de aprisionamento que acarreta efeitos dramáticos para o bem-estar dos cidadãos.<sup>10</sup>

Todas as faixas etárias foram atingidas negativamente por este fenómeno,<sup>11,12</sup> mas verificou-se um impacto maior nalguns grupos da população portuguesa,<sup>13</sup> em particular as pessoas mais velhas, muitas vezes com dificuldades na adaptação ao mundo digital. Nestes casos, a exclusão social torna-se mais relevante e pode dar origem a um sentimento de dupla exclusão.<sup>14</sup> Além disso, dada a maior mortalidade nas faixas etárias mais adiantadas,<sup>15</sup> importa perceber o impacto da pandemia sobre estas. Da informação disponível, sabemos que o impacto é reconhecidamente superior em pessoas com patologia prévia.<sup>16</sup>

Assim, e sabendo a importância que as quarentenas têm na gestão desta pandemia, é importante avaliar de que modo os diferentes parâmetros da vida quotidiana, são impactados por esta situação, em particular nesta faixa etária, por forma a construir alternativas e recomendações dirigidas à população portuguesa, e em especial à população mais afetada em termos de mortalidade.

Neste contexto, o objetivo deste trabalho é caracterizar o impacto da pandemia por COVID-19 em pessoas com idade superior a 60 anos em Portugal.

## MATERIAL E MÉTODOS

Neste estudo transversal utilizaram-se dados de uma amostra representativa da população portuguesa não institucionalizada e com mais de 60 anos, provenientes da *Survey of Health, Ageing and Health (SHARE)*. Em relação à amostra colhida em Portugal, esta teve como base de amostragem o registo de utentes do Sistema Nacional de Saúde (SNS), tendo sido selecionados aleatoriamente residentes que falam português, nascidos até 1960 (para as vagas 4, e 6 a 8), assim como, os seus cônjuges/companheiros, independentemente da idade destes últimos indivíduos.

Em relação à dimensão alvo da amostra, esta foi de 2000 indivíduos, tendo-se considerado uma taxa de resposta esperada de 60%, uma proporção esperada de unidades não amostráveis de 10% e a realização de duas entrevistas em cerca de 50% dos agregados, pelo que a dimensão da amostra bruta é de 2507 indivíduos.

Quanto ao desenho da amostra, este compreendeu cinco etapas após a determinação de 22 sub-regiões do continente e ilhas, com a seleção de quatro dígitos do código postal na primeira etapa, das freguesias na segunda etapa, dos sete dígitos do código postal na terceira etapa, dos endereços na quarta etapa, e verificação da elegibilidade pela idade na quinta etapa.

Os dados foram recolhidos por meio de uma entrevista telefónica assistida por computador, dos quais foram selecionados apenas os participantes capazes de falar em língua portuguesa, incluídos na última vaga de colheita de dados. A informação relativa à oitava vaga a nível europeu (quarta em Portugal), foi colhida entre 11 de junho e 10 de agosto de 2020, inclui dados acerca da infeção por SARS-CoV-2 do próprio e de familiares, saúde global e psicológica, cuidados hospitalares, dados financeiros, laborais e sociais.

Nestas entrevistas aplicou-se o questionário disponível em [http://www.share-project.pt/fileadmin/user\\_upload/sharrew8\\_corona\\_questionnaire\\_pt\\_PT\\_20200601.pdf](http://www.share-project.pt/fileadmin/user_upload/sharrew8_corona_questionnaire_pt_PT_20200601.pdf). Em Portugal, a Universidade do Minho e a Universidade Nova de Lisboa, em cooperação com o SHARE- ERIC, foram os responsáveis pela implementação deste projeto.

Foi obtido consentimento oral por parte de todos os participantes.

A aprovação da vaga 8 foi pedida e obtida do Conselho de Ética da Sociedade Max Planck. Em Portugal, a colheita de dados foi aprovada pela Comissão de Ética para a Investigação em Ciências Sociais e Humanas (CEICSH) da Universidade do Minho

Os investigadores obtiveram acesso aos dados do SHARE mediante registo e declaração de compromisso ético.

Outros detalhes acerca desta base de dados podem ser acedidos *online* ([www.share-project.pt](http://www.share-project.pt)).<sup>17,18</sup>

## Análise estatística

A análise estatística foi realizada no *software* Stata (versão 14.2; StataCorp, Texas, EUA). As estatísticas descritivas foram apresentadas como proporções (%) para



variáveis dicotómicas, média e desvio padrão para as variáveis contínuas. Foi feita a calibração da amostra de acordo com a ponderação atribuída a cada indivíduo. Foram selecionados para este trabalho indivíduos com 60 ou mais anos, uma vez que a determinação da amostra representativa inicial de 50 e mais anos foi feita há 10 anos (2010/2011) e o painel não foi renovado desde então, pelo que representa apenas essa população.

Neste trabalho, foram analisadas as seguintes variáveis provenientes do questionário: percepção acerca do estado de saúde desde o início da pandemia (melhor/pior/igual), saídas de casa desde o início da pandemia (sim/não), agravamento da ansiedade ou sentimentos de nervosismo (mais/menos/igual), tristeza ou depressão (mais/menos/igual), sentimentos de solidão (mais/menos/igual) ou dificuldades do sono desde o início da pandemia (mais/menos/igual), teste positivos para SARS-CoV-2 do próprio (sim/não), internamento do próprio por SARS-CoV-2 (sim/não), sintomas compatíveis com infeção por Coronavírus tais como tosse, febre ou dificuldade respiratória (sim/não), mortes de 'alguém próximo' por SARS-CoV-2 (sim/não), adiamento, recusa na obtenção ou abandono pelo próprio de tratamentos médicos desde o início da pandemia por medo de ficar infetado (sim/não), desemprego que o próprio atribui à crise pandémica (sim/não) e dificuldades económicas desde o início da pandemia, avaliadas através da questão "Pensando no rendimento mensal total do senhor(a) e das pessoas que vivem consigo, desde o início da epidemia do Coronavírus, diria que o dinheiro chega até ao fim do mês com grande dificuldade, com alguma dificuldade, com alguma facilidade ou facilmente?" (com grande dificuldade/com alguma dificuldade/com alguma facilidade/facilmente).

Após esta análise descritiva inicial, dividiu-se a amostra por sexos e faixas etárias (60 - 74 anos e mais de 75 anos, de acordo com definição previamente proposta)<sup>19</sup> e a comparação das variáveis anteriores de acordo com estes grupos, utilizando testes de qui-quadrado ou de Fisher para dados não-paramétricos.

O valor de  $p \leq 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## RESULTADOS

A partir de uma amostra inicial de 1652 pessoas foram excluídas 445 pessoas por terem idade inferior a 60 anos e 127 por falta de dados. Assim, 1080 participantes foram incluídos neste estudo, dos quais 605 eram mulheres (56%) e 475 homens (44%). Foram incluídos participantes entre os 60 e os 97 anos com uma média de idades de  $70 \pm 9,1$  anos. Foram incluídas 594 pessoas (55%) entre os 60 e os 69 anos, 288 (27%) entre os 70 e os 79 anos, 163 (15%) entre os 80 e os 89 anos e 35 (3%) com mais de 90 anos.

Destes, apenas quatro das pessoas que indicaram ter tido ou conhecer alguém que tenha tido sintomas compatíveis com infeção por coronavírus (135 pessoas), indicaram ter tido um teste positivo para SARS-CoV-2, e duas pessoas tiveram necessidade de hospitalização. Contudo, 10

participantes terão tido sintomas compatíveis com infeção por coronavírus (tosse, febre ou dificuldades respiratórias) e 25 referiram que 'alguém próximo' terá falecido devida a infeção por coronavírus. Desde o início da pandemia, a maioria da população inquirida (83%), considerou que o seu estado de saúde não se alterou e 15% considerou que o seu estado de saúde piorou.

Dezasseis por cento dos inquiridos refere não ter saído de casa desde o início da pandemia e só 23% mantiveram os mesmos hábitos de sair de casa para fazer uma caminhada, tal como antes da pandemia. Vinte e nove por cento não voltaram a sair para fazer uma caminhada e 35% dos inquiridos reduziu estes hábitos. Apenas 8% dos inquiridos mantiveram as visitas a familiares com a mesma regularidade e mais de 80% deixou de visitar ou visitou familiares com menos regularidade.

Oitenta por cento referiram um aumento da ansiedade ou nervosismo desde o início da pandemia e só 19% considerou não existirem alterações. Setenta e três por cento reconheceram sentir-se mais tristes ou deprimidos desde o início da pandemia e 27% declararam não terem existido alterações quanto ao seu humor. Quanto a dificuldades do sono, 30% consideraram que o seu sono piorou desde o início da pandemia e 70% acreditam que o seu sono não sofreu alterações. Quanto a sentimentos de solidão, 31% dos participantes refere sentir-se mais só desde o início da pandemia.

Quanto à percepção acerca dos cuidados médicos durante este período, 12% desistiram de algum cuidado médico por medo de serem infetados com o novo coronavírus. Mais de metade desta amostra (56%) referiu que houve um atraso nos seus tratamentos devido à pandemia. Em 8% dos casos esses tratamentos terão sido mesmo negados.

Trinta por cento dos participantes que estavam a trabalhar perderam o emprego devido à pandemia e 59% desta população referiu ter tido dificuldade em que o dinheiro chegasse até ao final do mês.

### Comparação entre sexos (Tabela 1)

Comparando homens e mulheres, verifica-se que estas referiram com maior frequência um agravamento do seu estado de saúde desde o início da pandemia (66%;  $p < 0,05$ ); comparativamente aos homens também referiram mais frequentemente não terem saído de casa desde o início da pandemia (67%;  $p < 0,05$ ); abandonaram também mais frequentemente as consultas ou tratamentos em curso (71%;  $p < 0,05$ ) e tiveram mais dificuldades em conseguir que os seus rendimentos fossem suficientes para cobrir as suas despesas até ao final do mês (66%;  $p < 0,05$ ).

### Comparação de acordo com o grupo etário (Tabela 2)

Como único resultado estatisticamente significativo observou-se, entre os que anteriormente trabalhavam, que no grupo etário dos 60 aos 74 anos uma percentagem maior de participantes (60%) refere ter perdido o emprego ou entrado em *lay-off* devido à pandemia ( $p < 0,05$ ) em comparação com o grupo etário dos maiores de 75 anos.

Tabela 1 – Análise de dados (por sexo) relativos à vivência das pessoas com idade superior a 60 anos durante a pandemia

|  | Homens   | Mulheres | p      |
|--|----------|----------|--------|
| Agravamento do estado de saúde desde o início da pandemia, n (%) | 45 (34)  | 89 (66)  | 0,008* |
| Teste positivo para COVID-19                                     | 1 (25)   | 3 (75)   | 0,390  |
| Hospitalização por COVID-19                                      | 0 (0)    | 2 (100)  | 0,640  |
| Morte de alguém próximo por COVID-19                             | 13 (52)  | 12 (48)  | 0,425  |
| Sintomas compatíveis com infeção                                 | 5 (50)   | 5 (50)   | 0,385  |
| Nunca ter saído de casa desde o início da pandemia               | 67 (33)  | 134 (67) | 0,001* |
| Agravamento da ansiedade desde o início da pandemia              | 125 (35) | 236 (65) | 0,097  |
| Agravamento da tristeza desde o início da pandemia               | 94 (30)  | 217 (70) | 0,455  |
| Agravamento de problemas do sono desde o início da pandemia      | 32 (28)  | 83 (72)  | 0,191  |
| Adiamento de consultas devido à pandemia                         | 220 (43) | 294 (57) | 0,385  |
| Recusa de consulta médicos devido à pandemia pelos serviços      | 32 (42)  | 44 (58)  | 0,721  |
| Abandono de cuidados de saúde pelo próprio                       | 32 (29)  | 78 (71)  | 0,001* |
| Desemprego ou <i>lay-off</i>                                     | 14 (39)  | 22 (61)  | 0,344  |
| Dificuldades em realizar pagamentos até ao fim do mês            | 123 (34) | 244 (66) | 0,011* |

\* Resultados estatisticamente significativos ( $p < 0,05$ )

Tabela 2 – Análise de dados (por faixa etária) relativos à vivência das pessoas com idade superior a 60 anos durante a pandemia

|   | 60 – 74 anos<br>(n = 756) | 75 anos ou mais<br>(n = 324) | p       |
|---|---------------------------|------------------------------|---------|
| Agravamento do estado de saúde desde o início da pandemia, n(%) | 82 (61)                   | 52 (39)                      | 0,293   |
| Teste positivo para COVID-19                                    | 2 (50)                    | 2 (50)                       | 0,227   |
| Hospitalização por COVID-19                                     | 2 (100)                   | 0 (0)                        | 0,449   |
| Morte de alguém próximo por COVID-19                            | 21 (84)                   | 4 (16)                       | 0,055   |
| Sintomas compatíveis com infeção                                | 5 (50)                    | 5 (50)                       | 0,975   |
| Nunca ter saído de casa desde o início da pandemia              | 102 (51)                  | 99 (49)                      | 0,000*  |
| Agravamento da ansiedade desde o início da pandemia             | 240 (66)                  | 121 (34)                     | 0,965   |
| Agravamento da tristeza desde o início da pandemia              | 198 (64)                  | 113 (36)                     | 0,498   |
| Agravamento de problemas do sono desde o início da pandemia     | 78 (68)                   | 37 (32)                      | 0,566   |
| Adiamento de consultas devido à pandemia                        | 346 (67)                  | 168 (33)                     | 0,171   |
| Recusa de consulta médicos devido à pandemia pelos serviços     | 51 (67)                   | 25 (33)                      | 0,803   |
| Abandono de cuidados de saúde pelo próprio                      | 73 (66)                   | 37 (34)                      | 37 (34) |
| Desemprego ou <i>lay-off</i>                                    | 33 (60)                   | 3 (40)                       | 0,000*  |
| Dificuldades em realizar pagamentos                             | 240 (65)                  | 127 (35)                     | 0,405   |

\* Resultados estatisticamente significativos ( $p < 0,05$ )

## DISCUSSÃO

A grande maioria dos participantes considera que o seu estado de saúde não se alterou, ainda que quase metade refira um atraso nos seus tratamentos médicos devido à pandemia. A grande maioria dos inquiridos deixou de visitar ou visitou com menor regularidade os seus familiares e quase metade não voltou a sair para caminhar como antes da pandemia, ou reduziu estes hábitos. A maioria dos inquiridos revelou, ainda, um aumento importante dos sintomas ansiosos e depressivos desde o início da pandemia.

Apenas uma minoria dos inquiridos teve um teste positivo para a SARS-CoV-2 ou apresentou sintomas compatíveis com esta infeção. A prevalência de infeção nesta faixa etária, até à data em questão (agosto 2020), é de 5,7%,<sup>3</sup> e esta sub-representação de doentes com COVID-19 poderá

dever-se ao facto de se tratar de uma amostra na comunidade com taxas inferiores de infeção quando comparadas com os idosos institucionalizados. Ainda sobre o impacto da pandemia na saúde física, quase metade dos inquiridos afirma ter verificado um atraso nos seus tratamentos médicos, com cerca de 12% dos inquiridos a afirmar ter desistido de algum cuidado médico por medo de serem infetados com o novo coronavírus. No entanto, paradoxalmente, a maioria dos inquiridos não percecionou uma alteração do seu estado de saúde. Sendo certo que está descrito na literatura internacional<sup>20,21</sup> que o atraso no tratamento de diversas patologias, incluindo tratamentos urgentes, teve repercussão na mortalidade, esse impacto pode ser diferido no tempo e, portanto, não percecionado de forma imediata pela nossa amostra à data da resposta ao inquirido.

Valeria, portanto, a pena, num horizonte a longo prazo, voltar a entrevistar esta amostra para se aferir se efetivamente foi percebido um agravamento da sua saúde em consequência das limitações de acesso aos cuidados durante a pandemia.

Quase metade dos inquiridos não voltou a sair para caminhar ou reduziu estes hábitos. O sedentarismo tem um impacto sobejamente conhecido, tanto a nível da saúde física<sup>22</sup> como mental.<sup>23</sup> Neste último campo, sabe-se que existe uma associação importante entre o sedentarismo e a depressão nos mais velhos, sendo a atividade física uma estratégia preventiva e também curativa da depressão nos idosos.<sup>24</sup> O sedentarismo reduz a esperança média de vida e, perante uma redução abrupta da atividade física nas populações com idade avançada, verifica-se perda de massa muscular a um ritmo acelerado.<sup>25</sup> Assim, nesta população idosa, a diminuição da atividade física pode comprometer a capacidade futura para a mesma e eventualmente a autonomia de cada indivíduo, de forma permanente.

A maioria dos inquiridos revelou aumento dos sintomas ansiosos e depressivos desde o início da pandemia, sendo este achado compatível com o de estudos internacionais.<sup>26</sup> Tal pode dever-se a fatores já mencionados, como o aumento da solidão, menor socialização, diminuição da atividade física e até receio das consequências físicas que uma possível infeção possa ter. Aos mais velhos foi pedida especial cautela, muitas vezes com os bens essenciais levados a suas casas, o que se traduz num confinamento importante e grande alteração das suas rotinas, com um pano de fundo de incerteza. É importante ter também em consideração que 22% daqueles que estavam empregados perderam o emprego devido à pandemia, e que mais de metade referiu dificuldades em continuar a pagar as suas despesas até ao final do mês, o que logicamente pode contribuir para o aumento de sintomas depressivos e ansiosos.<sup>27</sup>

A maioria dos inquiridos deixou de visitar os seus familiares, ou fê-lo com menor regularidade. Como sabemos, o isolamento social diminui os níveis de satisfação relativamente à vida,<sup>28</sup> e é um fator de risco para a saúde mental identificado de forma consistente nesta faixa etária.<sup>29</sup> A população mais velha sente com maior impacto essas medidas em períodos de exigência de confinamento, por residir com frequência sozinha ou com outro idoso (nomeadamente por viuvez ou por ter filhos adultos já autónomos) e pela diminuição de autonomia por dificuldades físicas ou cognitivas. De facto, 40% dos inquiridos referiu sentimentos de solidão agravados com o início da pandemia.

Várias limitações devem ser consideradas neste estudo. A amostra é apenas representativa dos maiores de 60 anos e não a partir dos 50 anos como em outros países europeus, sendo reduzido o número de participantes ativos nos quais se poderiam identificar maior impacto de medidas como o desemprego ou *lay-off*. Outra limitação é a inexistência de questionários ou escalas validadas de avaliação dos sintomas ansiosos ou depressivos ou de indicadores objetivos do estado de saúde. Contudo, apesar

de não ter sido possível aplicar completamente a escala europeia de depressão geriátrica (escala Euro-D), tal como em outras vagas, foram, ainda assim, mantidas as questões sobre tristeza/depressão, ansiedade e problemas de sono.

## CONCLUSÃO

Em conclusão, a pandemia de COVID-19 teve um impacto significativo nesta faixa etária, nomeadamente na redução do acesso aos cuidados de saúde, pelos próprios ou imposta, na diminuição da socialização e na deterioração de hábitos de vida, conduzindo a um desenvolvimento ou agravamento de sintomatologia ansiosa e depressiva.

Em relação a outros aspetos associados à pandemia, as mulheres referiram mais frequentemente agravamento do seu estado de saúde, tal como terem ficado mais em casa desde o início da pandemia, abandonarem mais frequentemente as consultas ou tratamentos em curso e terem sentido mais dificuldades em conseguir que os seus rendimentos fossem suficientes para cobrir as suas despesas até ao final do mês.

Mais estudos são necessários para avaliar o impacto a longo-prazo da pandemia de COVID-19 na faixa etária estudada, possivelmente incluindo também participantes institucionalizados, de modo a que se possa obter maior informação sobre o impacto global nesta população.

## CONTRIBUTO DOS AUTORES

LN: Conceção do trabalho, análise e interpretação dos dados, redação do primeiro *draft*.

CC, PCP, BCR, TRS: Participação na escrita do primeiro *draft*, análise crítica e aprovação final.

ADM: Recolha dos dados, revisão crítica do trabalho estatístico e interpretação dos dados, revisão crítica do manuscrito, aprovação final.

DTC: Revisão crítica do manuscrito, aprovação final

## 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

- Skoda EM, Bäuerle A, Schweda A, Dörrie N, Musche V, Hetkamp M, et al. Severely increased generalized anxiety, but not COVID-19-related fear in individuals with mental illnesses: a population based cross-sectional study in Germany. *Int J Soc Psychiatry*. 2021;67:550-8.
- Direção Geral da Saúde. Comunicado de casos de infeção por novo coronavírus (COVID19). [consultado 2021 mar 14]. Disponível em: <https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/20>.
- Direção Geral da Saúde. Relatório de situação. [consultado 2021 mar 12]. Disponível em: [https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/08/161\\_DGS\\_boletim\\_20200810.pdf](https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/08/161_DGS_boletim_20200810.pdf).
- O'Connor R, Hotopf M, Worthman C, Perry H, Tracey I, Wessely S, et al. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic - authors' reply. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:e44-5.
- Rubin G, Wessely S. The psychological effects of quarantining a city. *BMJ*. 2020;368:m313.
- Luo M, Guo L, Yu M, Jiang W, Wang H. The psychological and mental impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on medical staff and general public - a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2020;291:113190.
- Bäuerle A, Teufel M, Musche V, Weismüller B, Kohler H, Hetkamp M, et al. Increased generalized anxiety, depression and distress during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study in Germany. *J Public Health*. 2020;42:672-8.
- Choi E, Hui B, Wan E. Depression and anxiety in Hong Kong during COVID-19. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:3740.
- Jacobson N, Lekkas D, Price G, Heinz M, Song M, O'Malley A, et al. Flattening the mental health curve: COVID-19 stay-at-home orders are associated with alterations in mental health search behavior in the United States. *JMIR Ment Health*. 2020;7:e19347.
- Brooks S, Webster R, Smith L, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020;395:912-20.
- Gloster A, Lamnisos D, Lubenko J, Presti G, Squatrito V, Constantinou M, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health: an international study. *PloS One*. 2020;15:e0244809.
- Guessoum S, Lachal J, Radjack R, Carretier E, Minassian S, Benoit L, et al. Adolescent psychiatric disorders during the COVID-19 pandemic and lockdown. *Psychiatry Res*. 2020;291:113264.
- Pombo S, Câmara-Pestana P, Marinho ANF. How portuguese people deal with Covid-19 pandemic? Immediate impact of lockdown. *Psicol Saúde Doenças*. 2020;21:558-70.
- Seifert A. The digital exclusion of older adults during the COVID-19 pandemic. *J Gerontol Soc Work*. 2020;63:674-6.
- O'Driscoll M, Ribeiro Dos Santos G, Wang L, Cummings D, Azman A, Paireau J, et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature*. 2021;590:140-5.
- Venkatesh A, Edirappuli S. Social distancing in covid-19: what are the mental health implications? *BMJ*. 2020;369:m1379.
- Börsch-Supan A. Survey of health, ageing and retirement in Europe (SHARE) wave 8. COVID-19 survey 1 interview date. Published online 2020. doi:10.6103/SHARE.W8CAINTDBETA.001
- Börsch-Supan A. Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE) Wave 8. COVID-19 Survey 1. [consultado 2021 jun 17]. Disponível em: <http://www.share-project.org/special-data-sets/share-corona-survey.html>.
- Ouchi Y, Rakugi H, Arai H, Akishita M, Ito H, Toba K, et al. Redefining the elderly as aged 75 years and older: proposal from the Joint Committee of Japan Gerontological Society and the Japan Geriatrics Society. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17:1045-7.
- Miyagami T, Uehara Y, Harada T, Watari T, Shimizu T, Nakamura A, et al. Delayed treatment of bacteremia during the COVID-19 pandemic. *Diagnosis*. 2021;8:327-32.
- Czeisler M, Marynak K, Clarke K, Salah Z, Shakya I, Thierry J, et al. Delay or avoidance of medical care because of COVID-19-related concerns - United States, June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:1250-7.
- Santini Z, Jose P, York Cornwell E, Koyanagi A, Nielson L, Hinrichsen C, et al. Social disconnectedness, perceived isolation, and symptoms of depression and anxiety among older Americans (NSHAP): a longitudinal mediation analysis. *Lancet Public Health*. 2020;5:e62-70.
- Walker E, McGee R, Druss B. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:334-41.
- Ciucurel C, Iconaru EI. The importance of sedentarism in the development of depression in elderly people. *Procedia Soc Behav Sci*. 2012;33:722-6.
- Huber B, Schlichtiger J, Drey M, Steffen J, Brunner S. Change of the physical activity scale for the elderly (PASE) score after COVID-19 outbreak. *J Sports Med Phys Fitness*. 2021 (in press). doi: 10.23736/S0022-4707.21.12453-3.
- Machado-Lima A, Alonso A, Gozzo D, Zanca G, Brech G, Montiel J, et al. Self-perception of changes in routines in adults and older adults associated to social distancing due to COVID-19-A study in São Paulo, Brazil. *Front Psychol*. 2021;12:607559.
- Brenner M, Bhugra D. Acceleration of anxiety, depression, and suicide: secondary effects of economic disruption related to COVID-19. *Front Psychiatry*. 2020;11:592467.
- Passos L, Prazeres F, Teixeira A, Martins C. Impact on mental health due to COVID-19 pandemic: cross-sectional study in Portugal and Brazil. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:6794.
- Courtin E, Knapp M. Social isolation, loneliness and health in old age: a scoping review. *Health Soc Care Community*. 2017;25:799-812.

# Raiva Humana: Optimização da Prevenção e Caminhos Para a Cura

## Human Rabies: Optimization of Prevention and Paths Towards the Cure



Paulo CONCEIÇÃO<sup>1</sup>, Cândida ABREU<sup>2,3,4</sup>  
Acta Med Port 2021 Nov;34(11):767-773 • <https://doi.org/10.20344/amp.10657>

### RESUMO

**Introdução:** A raiva é uma das doenças infecciosas mais antigas e fatais conhecidas pelo ser humano e é maioritariamente transmitida por mordeduras de animais. O cão é o principal vector. A raiva não possui uma terapia curativa aprovada e a sua prevenção ainda que possua altas taxas de eficácia, é complexa, dispendiosa e nem sempre conseguida, muito devido às dificuldades de acesso da imunoglobulina. Esta revisão pretende analisar uma abordagem prática de uma prevenção custo-efectiva e as perspectivas futuras em desenvolvimento de uma cura eficaz e segura.

**Material e Métodos:** Foi utilizada a base de dados da PubMed para pesquisa bibliográfica. Usaram-se os termos MeSH: 'rabies', 'preexposure prophylaxis', 'postexposure prophylaxis', 'rabies immune globulin', 'treatment' e 'Milwaukee Protocol'.

**Resultados:** Relativamente à raiva, é importante executar os protocolos de prevenção atempadamente, devido à imprevisível janela de tempo entre a infecção e a sintomatologia. A literatura mostra que é possível reduzir a dose de vacina mantendo uma eficiente imunização, e que doses de reforço só são necessárias em grupos/populações de risco.

**Discussão:** A actual filosofia de uma prevenção custo-efectiva, que assenta na vacinação canina, restrição de sobredose das vacinas usadas em seres humanos e o uso inteligente da imunoglobulina rábica – irá permitir maior acessibilidade da prevenção da doença aos países que mais carecem dela. Encontram-se em progresso terapias promissoras, ainda em estádios precoces de estudo.

**Conclusão:** O desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e profiláticas mais eficazes é um objectivo ainda não alcançado e depende de uma melhor compreensão da patogénese subjacente à doença.

**Palavras-chave:** Imunoglobulina; Raiva/imunologia; Raiva/prevenção e controlo; Raiva/tratamento; Vacinas Antirrábicas

### ABSTRACT

**Introduction:** Rabies is one of the oldest and deadliest infectious diseases known by human beings and is commonly transmitted by animal bites. Dogs have a major role in the transmission of the virus. Rabies has no approved curative therapy, and its prevention, even though it is highly effective, it is complex, expensive and challenging in terms of accessibility, particularly regarding immunoglobulin. This review aims to provide a practical approach to cost-effective prevention as well as the future perspectives regarding the development of an effective and secure cure.

**Material and Methods:** This review article was based on a search in PubMed using the following MeSH terms: rabies, preexposure and postexposure prophylaxis, rabies immune globulin, treatment, Milwaukee Protocol.

**Results:** Concerning rabies infection, it's important to apply the prevention protocols effectively as early as possible due the unpredictable time window between infection and the appearance of symptoms. The literature shows that is possible to reduce the vaccination dosage and maintain the efficiency of the immunization, and booster vaccination is only required in specific risk groups/populations.

**Discussion:** The current philosophy of cost-effective prevention which consists of canine vaccination, restriction of vaccine over dosage used in humans and the appropriate use of rabies immunoglobulin – could make the prevention of the disease accessible for those countries that need it the most. There are several therapies in development but they're all in early stages of development.

**Conclusion:** The development of new and more effective therapeutic and prophylactic approaches is a goal not yet achieved and relies on a better understanding of the disease pathophysiology.

**Keywords:** Immunoglobulins; Rabies/immunology; Rabies/prevention & control; Rabies/therapy; Rabies Vaccines

### INTRODUÇÃO

A raiva é uma zoonose milenar<sup>1</sup> que é transmitida ao ser humano pela mordedura de um animal infectado. Sendo fatal em quase 100% dos casos após surgimento dos sintomas da doença, resta-nos a profilaxia que pode ser efectuada antes do contacto com o animal rábico (profilaxia pré-exposição) ou após esse contacto (profilaxia pós-exposição). Apesar do actual vasto conhecimento relativo às formas de transmissão e à existência de profilaxia pré e pós-exposição eficazes, estima-se que a raiva continue

a ser responsável anualmente pela morte de cerca de 60 000 pessoas<sup>2</sup> e 40% dessas mortes ocorrem em crianças com menos de 15 anos.<sup>3</sup> A razão da ocorrência de raiva em seres humanos é essencialmente explicada pela falta de acesso à profilaxia e, principalmente, a um atraso na sua aplicação. A maioria das mortes é observada na Ásia e em África<sup>1</sup> e 99% dos casos de raiva humana estão associados à raiva endémica canina<sup>3</sup>; no entanto na América do norte os morcegos são responsáveis por focos de raiva

1. Faculdade de Medicina do Porto. Porto. Portugal.

2. Serviço de Doenças Infecciosas. Centro Hospitalar Universitário São João. Porto. Portugal.

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

4. Instituto de Inovação e Investigação em Saúde [I3S]. Instituto Nacional de Engenharia Biomédica. Porto. Portugal.

✉ Autor correspondente: Paulo Conceição. [paulo\\_mconceicao@hotmail.com](mailto:paulo_mconceicao@hotmail.com)

Recebido: 12 de abril de 2018 - Aceite: 09 de outubro de 2019 - First published: 27 de fevereiro de 2020 - Online issue published: 02 de novembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021



endémica.<sup>4</sup>

A doença está erradicada em muitos países desenvolvidos, mas o mundo globalizado em que vivemos coloca-nos em risco pela possibilidade de importação da doença de locais onde esta é endémica.

Mas o que está a ser feito para estabelecer uma estratégia de tratamento eficaz da doença rábica humana?

O ano de 2004 marcou o que pode ser considerado uma nova forma de abordagem terapêutica. Nesse ano, surgiu o primeiro caso documentado de cura após início da sintomatologia,<sup>5</sup> baseado na utilização de uma nova estratégia terapêutica que incluiu a indução de coma terapêutico e ficou conhecida como Protocolo de Milwaukee.

É sobre a evolução e alternativas terapêuticas e preventivas na raiva a que se dedica este manuscrito, pretendendo fazer uma actualização do tema, que seja útil como instrumento prático de orientação clínica na prevenção da doença e que actualize as linhas de tratamento em investigação.

## MATERIAL E MÉTODOS

Procedeu-se à pesquisa bibliográfica utilizando a base de dados da PubMed. A pesquisa foi feita com o uso de MeSH *terms* usando as seguintes combinações: 'rabies', 'preexposure prophylaxis', 'postexposure prophylaxis', 'vaccine', 'rabies immune globulin', 'treatment' e 'Milwaukee Protocol'.

Após leitura dos *abstracts* dos 54 artigos encontrados foram seleccionados para leitura integral 47 que se enquadravam nos objetivos deste artigo.

### A geografia da doença

A raiva é um problema de saúde pública em mais de 150 países em desenvolvimento no mundo<sup>3</sup> e uma causa frequente de morte, sobretudo em países africanos e asiáticos. É na Ásia que ocorre maior número de mortes por ano, estimando-se que em 2003 esse número tenha ultrapassado as 30 000 mortes.<sup>1</sup>

Apesar de erradicada em Portugal desde 1960, o mundo globalizado em que vivemos coloca-nos em risco da doença. O último caso de raiva humana no país ocorreu em 2011, numa mulher residente na Amadora, tendo sido um caso de importação da Guiné-Bissau. Foi utilizado o Protocolo de Milwaukee, contudo este demonstrou-se ineficaz e a mulher acabou por falecer duas semanas após o diagnóstico da doença. Esse foi o único caso de raiva da Europa registado em 2011.<sup>6</sup> Entre 1990 e 2010 foram contabilizadas um total de 42 mortes pelo vírus da raiva na Europa, EUA e Japão, tendo todos sido assumidos como doença importada,<sup>7</sup> o que nos leva a uma média de duas mortes por ano.

### Do vírus às manifestações clínicas e ao diagnóstico

O agente etiológico é um vírus de RNA pertencente ao género *Lyssavirus* e à família *Rhabdoviridae*<sup>8</sup> e tem sete genótipos identificados.<sup>9</sup> Os genótipos 1 e entre o 3 e o 7 são responsáveis pela raiva em humanos. O genótipo 3 é

o mais raro, tendo sido identificado apenas em duas ocasiões.<sup>10</sup>

O vírus é introduzido no hospedeiro humano pela mordedura ou pelo contacto directo com a mucosa, contudo o vírus não é capaz de atravessar a pele intacta. No músculo, o vírus replica-se e utiliza as placas motoras e os neurónios motores como ponte para acesso ao sistema nervoso central.<sup>11,12</sup>

O período de incubação é extremamente variável, desde poucos dias até vários anos após contracção do vírus. Porém, o tempo de janela mais comum é entre um e dois meses após infeção.<sup>9,13</sup> Existe uma correlação entre o local de mordedura e o tempo de incubação que tem que ver com a inervação do local da mordedura e a sua distância ao sistema nervoso central, de tal maneira que, mordeduras na cabeça, pescoço, mãos e genitais estão associados a períodos de incubação mais curtos.<sup>14</sup>

A fase prodrómica segue-se ao período de incubação: tem uma duração média de 10 dias e manifesta-se com sintomas inespecíficos, tais como perda de apetite, astenia, cefaleias, ansiedade, insónia e febre.

A fase neurológica pode manifestar-se de duas formas: (a) raiva encefálica (cerca de 80% dos casos), caracterizada por períodos de hiperexcitabilidade separados por momentos de lucidez,<sup>15</sup> hipersalivação, suores, transpiração, ereção pilosa e hidrofobia em 50% - 80% deste grupo<sup>15,16</sup>; e (b) raiva paralítica (em cerca de 20% dos casos), caracterizada por fraqueza inicial do membro mordido que evolui para quadriparésia com envolvimento esfíncteriano e tem tempo de sobrevida maior do que a raiva encefálica.<sup>17</sup> A esta fase segue-se o coma e a morte.

As manifestações clínicas num doente levam-nos a suspeitar do diagnóstico de raiva (caso 'possível'), e a clínica mais a certeza de contacto com um animal infectado com raiva configuram o caso 'provável'. Contudo, só os testes laboratoriais positivos na presença de clínica e epidemiologia asseguram o caso 'confirmado'.

Os critérios laboratoriais para confirmação da raiva estão assentes em pelo menos um dos seguintes: a presença de antígenos virais nos tecidos (tipicamente por biópsia da pele da nuca), a presença de anticorpos específicos no sangue e fluido cefalorraquidiano e a detecção de antígenos virais em biópsia, saliva ou urina e o isolamento de vírus em cultura.<sup>18</sup>

### Uma tentativa terapêutica: o Protocolo de Milwaukee

A estratégia terapêutica utilizada em 2004, que levou à cura de uma adolescente norte americana infectada, que não tinha feito profilaxia da doença, chamou-se Protocolo de Milwaukee.<sup>5</sup>

O Protocolo de Milwaukee fundamentou-se em três passos: indução de coma terapêutico, infusão de quetamina e utilização do antivírico amantadina com rastreio, vigilância e terapêutica do vasospasmo cerebral. Porém, depois do resultado registado com o Protocolo de Milwaukee, foram feitas várias tentativas e alterações à metodologia de modo a reproduzir o feito, mas com muito pouco sucesso e com

uma base científica de metodologia muito frágil,<sup>19,20</sup> que levou a que este protocolo fosse abandonado.

**Prevenção: a pedra basilar**

Sem terapêutica eficaz, o controlo da raiva fundamenta-se na prevenção que se baseia em duas estratégias principais: (a) vacinação de cães, de modo a prevenir a principal fonte de transmissão aos seres humanos, estando demonstrado que a vacinação canina é o modelo mais custo-efectivo de prevenção da raiva humana<sup>21</sup> e (b) vacinação humana, dividida na profilaxia pré-exposição (PPrE) e na profilaxia pós-exposição (PPE) (Fig. 1).

**a) Imunização: a vacina**

A vacina da raiva é uma vacina inactivada preparada em cultura de células embrionárias purificadas de pinto (VCCEPP). Há várias VCCEPP que são eficazes e seguras na prevenção da raiva. Estas vacinas são administradas tanto na PPrE, como na PPE. Das muitas vacinas existentes, apenas três fazem parte da pré-qualificação da Organização Mundial de Saúde (OMS): Rabavert® e Rabipur® (vacinas baseadas em ovos embrionados) e Verorab® (vacina purificada em cultura de células).<sup>22</sup>

Estas vacinas são extremamente bem toleradas e não têm contra-indicações, incluindo administração em crianças, grávidas e imunodeprimidos.

A eficácia dos regimes de vacinação, quando administrados adequadamente, aproxima-se de 100%.<sup>23</sup> Presume-

-se que as VCCEPP estabelecem imunidade de memória que persiste a vida inteira, mesmo com declínio dos anticorpos mensuráveis, e não está provado que exista uma relação entre o tempo decorrido desde a imunização e a quantificação de anticorpos.<sup>24,25</sup> Por rotina, doses de reforço não são preconizadas, excepto nos indivíduos que têm exposição continuada e que por isso têm indicação para fazer PPrE (Tabela 1).<sup>26</sup>

**b) Vacina na pré-exposição – PPrE: quando e como?**

Indivíduos que se encontrem em constante risco de infecção pelo vírus, tais como habitantes em áreas endémicas, indivíduos com risco ocupacional e viajantes com exposição significativa em zonas com raiva endémica (Tabela 1) têm indicação para fazer PPrE.

A PPrE não é custo-efetiva a nível populacional e só deveria ser considerada em casos seleccionados, como locais onde a exposição à raiva é excepcionalmente alta (> 6%), e a Imunoglobulina rábica (IGR) é escassa.<sup>22</sup>

A PPrE consiste numa série de vacinas contra a raiva que prepara o sistema imune para uma resposta mais rápida, caso haja exposição ao vírus. A PPrE torna a administração de imunoglobulinas desnecessária após mordedura, excepto nos indivíduos com compromisso imunitário. Um indivíduo é considerado imunodeprimido quando: está medicado com glicocorticóides há mais de três semanas (em doses superiores a 20 mg/dia de prednisolona ou equivalente), inibidores da calcineurina (ciclosporina, tacrolimus),

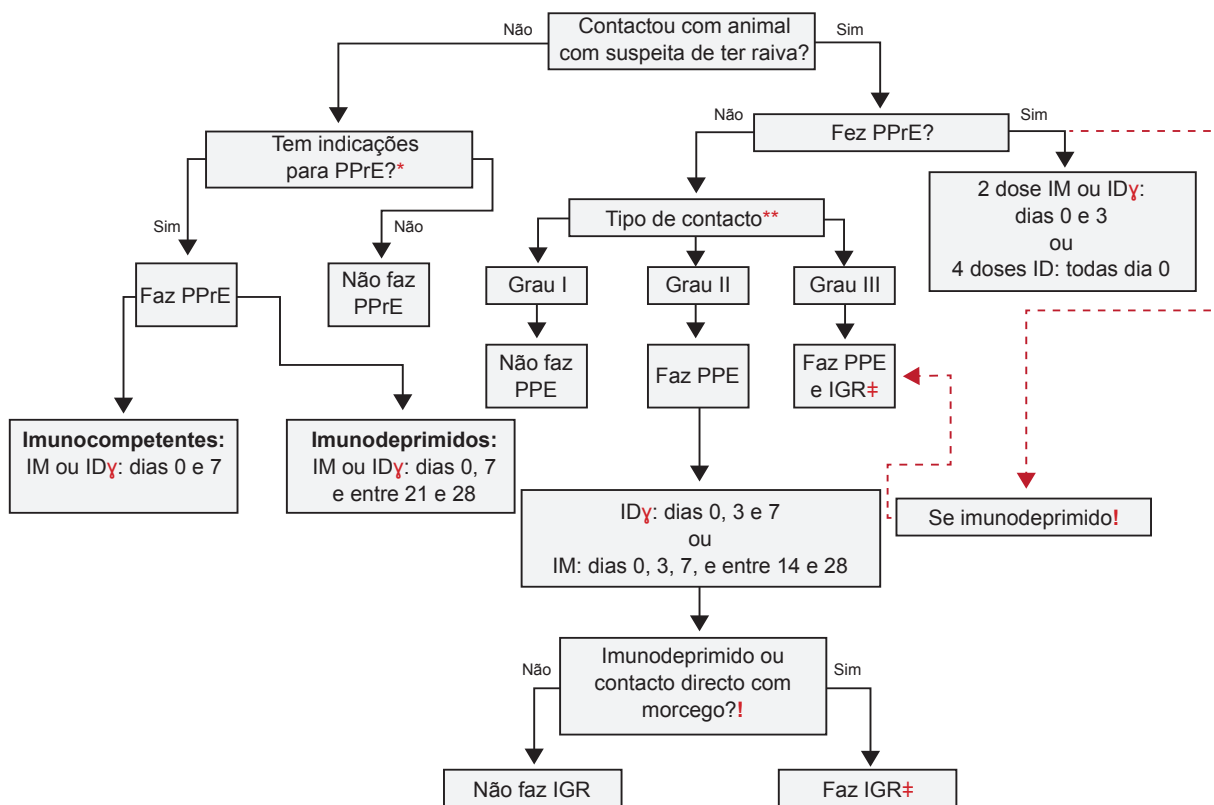


Figura 1 – Diagrama de acção: como agir na suspeita de um caso de raiva

\*: ver Tabela 1; \*\*: ver Tabela 2; γ: administração dividida em dois locais; ‡: IGR deve ser feita nos primeiros sete dias aquando da primeira administração de vacina; ID: Intradérmico; IM: Intramuscular; IGR: Imunoglobulina rábica; PPrE: Profilaxia pré-exposição; PPE: Profilaxia pós-exposição; †: No contacto directo com morcegos e em indivíduos imunodeprimidos está indicado o regimen clássico de PPE.

**Tabela 1 – Indicações para profilaxia pré-exposição da raiva e doses de reforço**

|  |
|--|
| Indivíduos envolvidos no estudo da raiva e com acesso a produtos biológicos.   |
| Trabalhadores em: laboratórios de diagnóstico de raiva, hospitais com casos de raiva, canis, zonas selvagens, empresas de exterminação de morcegos; veterinários |
| Residentes ou trabalhadores em zonas remotas e por longos períodos.  |
| Viajantes para zonas endémicas e com risco elevado de infecção. <sup>†</sup>   |

<sup>†</sup> Doses de reforço não são aconselhadas em viajantes.<sup>30</sup>

tiopurinas, ciclofosfamida, metotrexato, clorambucil, mico-fenolato de mofetil e anti TNF-alfa e outros fármacos biológicos assim como os novos imunomoduladores,<sup>27</sup> quando sofre de uma imunodeficiência primária ou no caso da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana com défice imunitário (sem tratamento e sem reconstituição imunitária).

Os seguintes regimes acelerados de PPrE (Fig.1) provaram-se tão eficazes como os regimes clássicos de três doses: duas administrações de duas doses intradérmicas (ID) nos dias 0 e 7 ou duas administrações de uma dose intramuscular (IM) nos dias 0 e 7.<sup>22</sup> Estes regimes acelerados são aprovados pela OMS mas ainda não se encontram aprovados pelo CDC<sup>28</sup> que preconiza o regime clássico de três administrações: uma dose IM ou duas doses ID nos dias 0, 7 e 21 a 28.<sup>28</sup> Aguarda-se que em 2019 sejam aprovados pelo CDC os regimes acelerados de PPrE.

Contudo, nos indivíduos imunocomprometidos que possuem uma resposta imune mais débil, está preconizado manter um regime clássico de três administrações: uma dose IM nos dias 0, 7 e 21 a 28; ou duas doses ID nos dias 0, 7 e 21 a 28.<sup>22</sup>

**c) Imunoglobulina rábica (IGR) na PPE: quando e como?**

A IGR é um método de imunização passiva e é utilizada como componente da PPE. A IGR vai neutralizar o vírus *in situ*, antes que o sistema imune do indivíduo consiga responder à vacinação, produzindo anticorpos que neutralizam o vírus.<sup>29</sup> Esta imunização passiva impede que o vírus penetre no sistema nervoso. Contudo, a IGR perde o seu efeito caso o vírus ultrapasse esta barreira antes de ser administrada.

Existem dois tipos de IGR: a IGR humana (IGRh) e a

equina (IGRe) que são consideradas clinicamente equivalentes. Apesar de serem necessárias maiores doses de IGR, devido à sua menor biodisponibilidade, esta é tida como uma alternativa menos dispendiosa.<sup>18</sup> Mantém-se a recomendação de que o cálculo para dosagem máxima de IGR seja baseada no peso,<sup>30,31</sup> sendo a dose a administrar de 20 UI/kg para a IGRh e 40 UI/kg para a IGRe. Como parte da PEP, a IGR deve ser administrada aquando da primeira toma da vacina. Não é aconselhado fazer IGR após o sétimo dia depois da primeira toma da vacina, pois nesta altura já existe uma resposta imunológica da VCCE-PP, podendo ocorrer interferência e portanto diminuição da resposta protectora entre a imunização activa e passiva.<sup>22</sup>

Recomenda-se que o local de administração de IGR seja na ferida rábica e ao seu redor.

Os efeitos laterais da IGR são muito variados: exantema, pele ruborizada no local de aplicação, mialgias e até hipotensão e dispneia que pode culminar em choque. Porém, os efeitos adversos mais graves ocorrem muito raramente, sendo a IGR considerada bastante segura.

Sendo a IGR dispendiosa e por vezes difícil de obter, há estudos que mostram que, na ausência de IGR, com uma lavagem rigorosa da ferida juntamente com a administração de vacinas no mesmo dia da mordedura e cumprimento de regime PPE posterior se produz uma protecção eficaz contra a raiva em 95% dos casos.<sup>32,33</sup>

**d) Vacinas versus vacinas e IGR na PPE (Fig. 1)**

A indicação para fazer PPE vai depender do tipo de contacto que o indivíduo tem com o animal infectado (Tabela 2). A PPE está indicada nos indivíduos com exposição à saliva de animal rábico de tipos II e III e deve ser iniciada o mais atempadamente possível. Inclui limpeza apropriada da ferida seguida de uma série de injeções de vacina

**Tabela 2 – Tipo de contacto com animal rábico<sup>19</sup>**

| Tipo de exposição | Detalhe da exposição  | Medidas a instituir   |
|-------------------|---|---|
| <b>Tipo I</b>     | Tocar ou alimentar animais. Contacto com saliva ou outras secreções de animal/humano infectado em pele intacta. | Estas não são consideradas exposições ao vírus, logo não necessitam de PEP.   |
| <b>Tipo II</b>    | Leves mordeduras e arranhadelas sem sangramento.  | Vacina deve ser administrada o mais rapidamente possível. A imunoglobulina deve ser administrada se o indivíduo for imunodeprimido ou ocorrer exposição directa com morcegos. |
| <b>Tipo III</b>   | Mordeduras penetrantes, contacto com saliva de animal infectado em pele lesada e exposição a morcegos.          | Vacina e imunoglobulina devem ser administradas o mais rapidamente possível.  |



contra a raiva e administração de imunoglobulina, se não tiver sido feita PPrE.<sup>29</sup>

A IGR deve ser administrada em todos os indivíduos na exposição de tipo III, nos indivíduos com exposição de tipo II que não tenham feito PPrE e nos imunodeprimidos.

Todas as feridas, inclusive as mais pequenas, devem receber uma infiltração com IGR.

O regime de PPE ID acelerado de três administrações de duas doses ID nos dias 0, 3 e 7 (regime usado no Pasteur Institute of Cambodia) mostrou-se tão eficaz como os regimes actuais de PPE utilizados de quatro administrações de duas doses ID nos dias 0, 3, 7 e entre o dia 14 e 28.<sup>34</sup> Até à data, não existem dados que apoiem a redução dos regimes IM de quatro administrações de uma dose IM nos dias 0, 3, 7 e entre os dias 14 e 28.<sup>22</sup>

Se ocorrer contacto, mas tiver sido feita PPrE previamente, faz-se PPE com as seguintes opções: duas doses ID ou IM de PPE nos dias 0 e 3; ou uma administração de quatro doses ID de PPE no dia 0.

Alterar a via de administração, de ID para IM ou vice-versa, durante a PPE é uma medida aceitável, em caso de circunstâncias inevitáveis. Nestes casos, não é necessário reiniciar a PPE, mas apenas se continua o regime com a nova via de administração.<sup>35,36</sup>

A PPE é eficaz e, acima de tudo, segura mesmo em grávidas e imunodeprimidos.

#### e) Via intradérmica versus via intramuscular

A via IM da vacina tem sido opção a mais utilizada nos protocolos de profilaxia da raiva, figurando apenas esta via de administração no protocolo de actuação em Portugal na suspeita de indivíduo infectado com raiva. Contudo, os custos inerentes a este tipo de vacina limitam a sua distribuição a várias áreas endémicas da doença. As vacinas ID surgem como uma alternativa mais económica às IM, sem que haja comprometimento de eficácia imunogénica. Dado o menor volume utilizado na vacina ID, há uma redução do custo de 60% - 80% em comparação com a clássica injeção IM.<sup>18</sup> Desta forma, a via ID permite resposta imunogénica equivalente com o uso de doses menores de vacina, sendo que uma dose ID de 0,1 ml da vacina representa entre um quinto a um décimo de uma dose IM.

Apesar das várias vantagens disponíveis com o uso da via ID, o seu uso não está recomendado em indivíduos com défice imunitário, dado o possível compromisso da apresentação de antígenos vacinais e da resposta específica aos antígenos apresentados nestas situações.<sup>37</sup>

#### f) Prevenção da raiva em Portugal: aspectos práticos

A vacina inactivada utilizada em Portugal é a Rabipur<sup>®</sup> e é de administração IM. É uma vacina não comparticipada e que exige receita médica no caso da PPrE.

Havendo a necessidade de fazer PPE, é importante estar informado acerca dos protocolos de actuação em Portugal no que concerne à profilaxia pós-exposição. Os critérios de inclusão utilizados na administração da IGR na

PPE dependem do tipo de contacto com o animal infectado e são os mesmos utilizados pela OMS (Tabela 2). Um médico que identifique uma pessoa com exposição provável a animal rábico, deve contactar o Centro Anti-Rábico Nacional, Serviço de Doenças Infecciosas do Centro Hospitalar de Lisboa Norte (telemóvel 962 588 876), para que o pedido da IGR seja validado. Após validação, o serviço requisitante envia por *email/fax* o formulário de prescrição preenchido para o Centro Anti-Rábico Nacional que, após recepção do formulário, cede a IGR, ficando o transporte do medicamento ao encargo do serviço requisitante.<sup>38</sup> Nestas situações de PPE, a vacina é administrada gratuitamente, fornecida pelo Centro Anti-Rábico Nacional, e administrada de acordo com o regime protocolado – administração intramuscular da vacina nos dias 0, 3, 7 e entre 14 e 28.

### Perspectivas futuras

#### a) Prevenção

Está em estudo a concepção de vacinas atenuadas, que teriam benefícios superiores às vacinas inactivadas actualmente em uso. Entre esses benefícios, realça-se o facto de, para além de induzir uma resposta humoral do tipo das vacinas inactivadas (por activação das células T CD4+), estas também seriam capazes de induzir uma resposta imune inata (por activação de células T CD8+), desempenhando um papel fundamental na resposta imune celular contra a infecção viral.<sup>39</sup> Esta também seria uma opção economicamente vantajosa, pois permitiria uma imunidade a longo prazo com apenas uma única dose.<sup>40</sup>

Tendo em conta os custos de produção e da dificuldade de acesso à IGR, muitos estudos vêem os anticorpos monoclonais como alternativa mais sustentável. O produto em estado de desenvolvimento mais avançado denomina-se Rabishield<sup>™</sup> e é um anticorpo monoclonal do tipo IgG1 humano. Este tem a capacidade de se ligar a um epítipo da glicoproteína rábica.<sup>41</sup> Este estudo demonstrou que uma dose de 10 UI/kg de Rabishield<sup>™</sup> produz imunidade equiparável a 20 UI/kg de IGR.<sup>42</sup> Sendo este o único anticorpo monoclonal licenciado e dadas as limitações de acesso à IGR, o seu uso está autorizado em zonas geográficas seleccionadas.<sup>22</sup>

#### b) Tratamento

Um dos problemas no tratamento da doença prende-se com o facto de não haver tratamento assim que o vírus atinge o sistema nervoso central, pois tanto as actuais vacinas como a IGR não conseguem penetrar a barreira hematoencefálica (BHE). Uma das investigações em curso, em ratinhos, consiste em aumentar a permeabilidade da BHE de modo a ultrapassar esta dificuldade.<sup>43,44</sup> Contudo, apesar de ter ocorrido um aumento da sobrevivência dos ratinhos, os estudos levantaram algumas preocupações a nível de segurança, nomeadamente, o comprometimento da integridade do sistema nervoso central.<sup>40</sup>

Os anticorpos bi-específicos (AcBe) também são uma opção promissora no tratamento da raiva. Estes anticorpos são dos últimos avanços da imunoterapia do cancro.<sup>45</sup>

Cada anticorpo é composto por duas regiões de ligação para dois antígenos diferentes, ou para dois epítomos de um único antígeno. Teoricamente, os AcBe seriam capazes de atravessar a BHE e de neutralizar o vírus no SNC.

## DISCUSSÃO

A raiva humana é uma doença fatal e que afeta sobretudo países de baixos recursos; numa revisão deste tipo as limitações são evidentes pela dificuldade em englobar todos os estudos e resultados que podem vir a ter mais potencial, da prevenção à terapêutica. Apesar da vacinação dos cães constituir um pilar da estratégia da OMS para extinguir as mortes humanas causadas por raiva de transmissão canina até 2030,<sup>46</sup> a imunização humana continua a ser essencial para salvar vidas. Na ausência de PPE, estima-se que cerca de três milhões de pessoas morreriam por ano, vítimas de raiva.<sup>47</sup> As recomendações para PPrE e PPE da OMS têm-se provado difíceis de implementar, de tal modo que menos de 1% dos doentes na exposição de tipo III recebem a IGR nos países onde a doença é endémica.<sup>48</sup> Os principais obstáculos na implementação da PPE incluem regimes de vacina prolongados e complicados, para além dos elevados custos económicos, da baixa demanda, disponibilidade, variabilidade na qualidade dos stocks e o curto tempo de validade da IGR. Dados publicados recentemente apoiam o uso de um algoritmo de casos prioritários, de forma a usar a IGR de forma mais prudente e equitativa. Acredita-se que este método iria facilitar tanto em termos logísticos como éticos. Optando por uma vacina ID e acoplá-la a um regime acelerado de profilaxia permitiria, não só focar os recursos nos casos mais urgentes, como também aumentar os recursos disponíveis. Desta forma, seria possível imunizar mais pessoas do que as que são vacinadas actualmente, principalmente onde a doença é endémica.

Apesar do Protocolo de Milwaukee ter sido uma tentativa infrutífera de cura da doença, esta levou a considerações e a conclusões que são importantes considerar<sup>12</sup>: (a) a raiva não é invariavelmente fatal em animais, mas apenas um pequeno número de humanos recuperou da doença; (b) actualmente não é possível prever quais os doentes que irão recuperar; (c) todos os sobreviventes, com ou sem tratamento, tiveram uma resposta imunológica precoce e robusta; (d) são encorajados novos estudos para criar novos protocolos e novas terapêuticas farmacológicas; (e) os tratamentos humanos devem ser seguros e o mais possível isentos de riscos.

## CONCLUSÃO

Apesar de negligenciada, a raiva continua a ser uma doença de impacto, maioritariamente em países de baixos recursos devido sobretudo à infecção endémica canina. Para a OMS, a vacinação canina é actualmente um factor-chave de erradicação da doença. Na pré-exposição à raiva a indicação da administração de duas e não três doses de vacina, separadas por uma semana vem simplificar a profilaxia e diminuir os custos. Qualquer contacto com a doença deve ser investigado e a profilaxia deve ser impe-

rativamente aplicada atempadamente. Uma priorização na administração da PPE e a prática de regimes de profilaxia acelerada com três administrações de vacina ID simplificam o habitual esquema das quatro doses de vacina IM. As vacinas ID nas pessoas sem compromisso de imunidade são mais económicas e permitem uma administração de menor volume de antígeno.

Mais recentemente, começaram-se a utilizar anticorpos monoclonais, como o Rabishield™, na prevenção da doença rábica. Esta não só se provou como medida preventiva eficaz, como também constitui uma alternativa mais económica comparativamente à IGR. Sendo o Rabishield™ o único anticorpo monoclonal licenciado de momento, torna-se importante que outros anticorpos em estudo completem todas as fases de ensaios clínicos de modo a aumentar o leque das opções preventivas da doença.

Os objectivos futuros prendem-se, não só com o desenvolvimento de terapêutica curativa para uma doença ainda incurável após início da sintomatologia, mas também com a disponibilização de vacinas que necessitem de menores doses de carga e de um menor número de administrações sem comprometimento da eficácia, tornando-se assim mais económico e, conseqüentemente, mais acessível àqueles que mais carecem dela. As vacinas atenuadas poderão vir a ser uma melhor opção pela sua maior imunogenicidade. Relativamente ao tratamento da doença, os anticorpos biespecíficos são uma esperança, pela possibilidade de atuarem no vírus depois de ultrapassada a barreira hematoencefálica. Cremos que uma melhor compreensão da patofisiologia da doença será o ponto de partida para novas e melhores vacinas e um tratamento etiotrópico eficaz, que possa fazer da raiva uma doença mais facilmente prevenível e potencialmente curável.

## CONTRIBUTO DOS AUTORES

PC: Seleção e revisão dos manuscritos, redação do artigo.

CA: Contributo significativo na redação do manuscrito e na sua revisão crítica.

## 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.

## 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 nenhum conflito de interesse.

## FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declaram não ter tido suporte financeiro.

## REFERÊNCIAS

- Knobel DL, Cleaveland S, Coleman PG, Fèvre EM, Meltzer MI, Miranda ME, et al Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. *Bull World Health Organ.* 2005;83:360-8.
- Jackson AC. Human rabies: a 2016 update. *Curr Infect Dis Rep.* 2016;18:38.
- World Health Organization. Rabies fact sheet updated September 2017. [consultado 2017 jul 11]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rabies>.
- Monroe BP, Yager P, Blanton J, Birhane MG, Wadhwa A, Orciari L, et al. Rabies surveillance in the United States during 2014. *J Am Vet Med Assoc.* 2016;248:777-88.
- Willoughby RE Jr, Tieves KS, Hoffman GM, Ghanayem NS, Amlie-Lefond CM, Schwabe MJ, et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma. *N Engl J Med.* 2005;352:2508-14.
- Santos A, Cale E, Dacheux L, Bourhy H, Gouveia J, Vasconcelos P. Fatal case of imported human rabies in Amadora, Portugal, August 2011. *Euro Surveill.* 2012;17:pii:20130.
- Malerczyk C, Detora L, Gniel D. Imported human rabies cases in Europe, the United States, and Japan, 1990 to 2010. *J Travel Med.* 2011;18:402-7.
- Rupprecht CE, Gibbons RV. Clinical practice. Prophylaxis against rabies. *N Engl J Med.* 2004;351:2626-35.
- Hemachudha T, Laothamatas J, Rupprecht CE. Human rabies: a disease of complex neuropathogenetic mechanisms and diagnostic challenges. *Lancet Neurol.* 2002;1:101-9.
- Amsden Jr WT, Gubbins PO. Zoonoses. In: Schumock GT, Dunsworth TS, Brundage DM, editors. *Pharmacotherapy self-assessment program.* Am Coll Clin Pharm. 2004:1-42.
- Ugolini G. Use of rabies virus as a transneuronal tracer of neuronal connections: implications for the understanding of rabies pathogenesis. *Dev Biol.* 2008;131:493-506.
- Hemachudha T, Ugolini G, Wacharapluesadee S, Sungkarat W, Suangshoti S, Laothamatas J. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Neurol.* 2013;12:498-513.
- Leung AK, Davies HD, Hon KL. Rabies: epidemiology, pathogenesis, and prophylaxis. *Adv Ther.* 2007;24:1340-7.
- Cleaveland S, Fèvre EM, Kaare M, Coleman PG. Estimating human rabies mortality in the United Republic of Tanzania from dog bite injuries. *Bull World Health Organ.* 2002;80:304-10.
- Warrell DA. The clinical picture of rabies in man. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1976;70:188-95.
- Warrell DA, Davidson NM, Pope HM, Bailie WE, Lawrie JH, Ormerod LD, et al Pathophysiological studies in human rabies. *Am J Med.* 1976;60:180-90.
- Udow SJ, Marrie RA, Jackson AC. Clinical features of dog- and bat-acquired rabies in humans. *Clin Infect Dis.* 2013;57:689-96.
- World Health Organization. Expert consultation on rabies: second report. 2013. [consultado 2018 jan 10]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85346>.
- Aramburo A, Willoughby RE, Bollen AW, Glaser CA, Hsieh CJ, Davis SL, et al. Failure of the Milwaukee protocol in a child with rabies. *Clin Infect Dis.* 2011;53:572-4.
- Zeiler FA, Jackson AC. Critical appraisal of the Milwaukee protocol for rabies: this failed approach should be abandoned. *Can J Neurol Sci.* 2016;43:44-51.
- Davlin SL, Vonville HM. Canine rabies vaccination and domestic dog population characteristics in the developing world: a systematic review. *Vaccine.* 2012;30:3492-502.
- SAGE Working Group on Rabies WHO. Background paper: proposed revision of the policy on rabies vaccines and rabies immunoglobulins. [consultado 2017 jul 11]. Disponível em: [https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1\\_Background\\_paper\\_WG\\_RABIES\\_final.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1_Background_paper_WG_RABIES_final.pdf?ua=1).
- Warrell MJ, Nicholson KG, Warrell DA, Suntharasamaj P, Chanthavanich P, Viravan C, et al Economical multiple-site intradermal immunisation with human diploid-cell-strain vaccine is effective for post-exposure rabies prophylaxis. *Lancet.* 1985;1:1059-62.
- Brown D, Featherstone JJ, Fooks AR, Gettner S, Lloyd E, Schweiger M. Intradermal pre-exposure rabies vaccine elicits long lasting immunity. *Vaccine.* 2008;26:3909-12.
- Naraporn N, Khawplod P, Limsuwan K, Thipkong P, Herzog C, Glueck R, et al Immune response to rabies booster vaccination in subjects who had postexposure treatment more than 5 years previously. *J Travel Med.* 1999;6:134-6.
- Strady A, Lang J, Lienard M, Blondeau C, Jaussaud R, Plotkin SA. Antibody persistence following preexposure regimens of cell-culture rabies vaccines: 10-year follow-up and proposal for a new booster policy. *J Infect Dis.* 1998;177:1290-5.
- Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, Van Ranst M, Louis E, Segaeert S, et al Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology.* 2010;49:1815-27.
- Centers for Disease Control and Prevention. Rabies vaccine what you need to know. In: CDC, ed, 2009. [consultado 2017 nov 23]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/rabies.html>.
- Nigg AJ, Walker PL. Overview, prevention, and treatment of rabies. *Pharmacotherapy.* 2009;29:1182-95.
- Bharti OK, Madhusudana SN, Gaunta PL, Belludi AY. Local infiltration of rabies immunoglobulins without systemic intramuscular administration: an alternative cost effective approach for passive immunization against rabies. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12:837-42.
- Madhusudana SN, Ashwin BY, Sudarshan S. Feasibility of reducing rabies immunoglobulin dosage for passive immunization against rabies: results of In vitro and In vivo studies. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9:1914-7.
- Shantavasinkul P, Wilde H. Postexposure prophylaxis for rabies in resource-limited/poor countries. *Adv Virus Res.* 2011;79:291-307.
- Wilde H, Khawplod P, Hemachudha T, Sitprija V. Postexposure treatment of rabies infection: can it be done without immunoglobulin? *Clin Infect Dis.* 2002;34:477-80.
- Tarantola A, Ly S, Chan M, In S, Peng Y, Hing C, et al. Intradermal rabies post-exposure prophylaxis can be abridged with no measurable impact on clinical outcome in Cambodia, 2003-2014. *Vaccine.* 2019;37:A118-27.
- Ravish HS, Sudarshan MK, Madhusudana SN, Annadani RR, Narayana DH, Belludi AY, et al. Assessing safety and immunogenicity of post-exposure prophylaxis following interchangeability of rabies vaccines in humans. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10:1354-8.
- Sudarshan MK. Introducing intradermal rabies vaccination in India: paradigm shift for the better. *Indian J Public Health.* 2006;50:209-12.
- Tantawichien T, Jaijaroensup W, Khawplod P, Sitprija V. Failure of multiple-site intradermal postexposure rabies vaccination in patients with human immunodeficiency virus with low CD4+ T lymphocyte counts. *Clin Infect Dis.* 2001;33:E122-4.
- Direção Geral de Saúde. Procedimento para disponibilização da reserva estratégica nacional de imunoglobulina contra a raiva (REN IGR). 2017. [consultado 2017 dez 19]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/?ci=1010&ur=1&newsletter=391>.
- Griffin DE, Metcalf T. Clearance of virus infection from the CNS. *Curr Opin Virol.* 2011;1:216-21.
- Zhu S, Guo C. Rabies control and treatment: from prophylaxis to strategies with curative potential. *Viruses.* 2016;8:pii: E279.
- Gogtay NJ, Munshi R, Ashwath Narayana DH, Mahendra BJ, Kshirsagar V, Gunale B, et al. Comparison of a novel human rabies monoclonal antibody to human rabies immunoglobulin for postexposure prophylaxis: a phase 2/3, randomized, single-blind, noninferiority, controlled study. *Clin Infect Dis.* 2018;66:387-95.
- Gogtay N, Thatte U, Kshirsagar N, Leav B, Moline D, Cheslock P, et al. Safety and pharmacokinetics of a human monoclonal antibody to rabies virus: a randomized, dose-escalation phase 1 study in adults. *Vaccine.* 2012;30:7315-20.
- Huang CT, Li Z, Huang Y, Zhang G, Zhou M, Chai Q, et al. Enhancement of blood-brain barrier permeability is required for intravenously administered virus neutralizing antibodies to clear an established rabies virus infection from the brain and prevent the development of rabies in mice. *Antiviral Res.* 2014;110:132-41.
- Liao PH, Yang HH, Chou PT, Wang MH, Chu PC, Liu HL, et al. Sufficient virus-neutralizing antibody in the central nerve system improves the survival of rabid rats. *J Biomed Sci.* 2012;19:61.
- Chen S, Li J, Li Q, Wang Z. Bispecific antibodies in cancer immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12:2491-500.
- Wallace RM, Undurraga EA, Blanton JD, Cleaton J, Franka R. Elimination of dog-mediated human rabies deaths by 2030: needs assessment and alternatives for progress based on dog vaccination. *Front Vet Sci.* 2017;4:9.
- Brunker K, Marston DA, Horton DL, Cleaveland S, Fooks AR, Kazwala R, et al. Elucidating the phylodynamics of endemic rabies virus in eastern Africa using whole-genome sequencing. *Virus Evol.* 2015;1:vev011.
- Warrell MJ. Current rabies vaccines and prophylaxis schedules: preventing rabies before and after exposure. *Travel Med Infect Dis.* 2012;10:1-15.

# Emerging Cutaneous Phaeohyphomycosis Caused by *Alternaria infectoria*

## Foehifomicose Cutânea Emergente Causada por *Alternaria infectoria*



Katarína KIESELOVÁ<sup>1</sup>, Tiago GOMES<sup>1</sup>, Felicidade SANTIAGO<sup>1</sup>, Henrique MARTINHA<sup>1</sup>  
*Acta Med Port* 2021 Nov;34(11):774-778 • <https://doi.org/10.20344/amp.13496>

### ABSTRACT

*Alternaria* species belong to a group of opportunistic fungi that causes skin infection mainly in immunosuppressed patients. The authors describe two clinically distinct cases of cutaneous alternariosis caused by *Alternaria infectoria* in patients under prolonged corticosteroid treatment. Additionally, a brief review of published cases in Portuguese patients is conducted.

**Keywords:** *Alternaria*; Dermatômico; Immunocompromised Host; Phaeohyphomycosis

### RESUMO

As espécies *Alternaria* pertencem a um grupo de fungos oportunistas que causam infecções cutâneas, nomeadamente, em doentes imunocomprometidos. Os autores descrevem dois casos clínicos distintos de alternariose cutânea causada por *Alternaria infectoria* em doentes sob corticoterapia prolongada. Adicionalmente, é também feita uma breve revisão dos casos publicados em doentes portugueses.

**Palavras-chave:** *Alternaria*; Dermatômicos; Hospedeiro Imunocomprometido

### INTRODUCTION

Phaeohyphomycosis refers to a chronic infectious condition caused by a heterogeneous group of fungal pathogens, known as dematiaceous fungi, characterized by the formation of dark colonies in culture, due to the production of a melanin-like pigment. *Alternaria*, a saprophytic fungus, present in soil, air and on plants, is one of the most frequent causative agent of cutaneous phaeohyphomycosis representing an important emerging pathogen in immunocompromised patients.<sup>1</sup> Most of the cases of cutaneous alternariosis reported in the literature refer to solid organ transplant recipients, with hypercortisolism being an important risk factor for this infection.<sup>2,3</sup>

Clinical manifestations are frequently deceptive, ranging from an insignificant lesion to multiple inoculation sites.<sup>2,4</sup> Even though there are no guidelines for the treatment of cutaneous alternariosis, surgical excision alone or in combination with systemic antifungal treatment results in cure of the infection in most cases.<sup>5</sup>

In this report we describe two clinically different cases of cutaneous alternariosis: one patient chronically treated with corticosteroids and azathioprine and another patient treated solely with prolonged corticosteroid therapy. In the end, a brief review of published cases in Portuguese patients is carried out.

### CASE REPORTS

#### Case 1

A 61-year-old woman was observed in the Dermatology department for slowly growing asymptomatic cutaneous lesions on her extremities over the previous year. Physical ex-

amination revealed firm and well-defined erythematous-violaceous nodules covered with central hematic crust located on the right forearm in a sporotrichoid distribution (Fig. 1) and solitary nodules on the left elbow and right ankle. The patient resided in rural area and reported occasional gardening, but denied history of preceding local trauma.

The patient's previous medical history included myasthenia gravis diagnosed two years before and treated with pyridostigmine 240 mg/day, prednisolone 20 mg/day, and azathioprine 100 mg/day.

Given the clinical picture presented, deep fungal or mycobacterial infection was suspected. Diagnostic tests, including blood and urine cultures, HIV, HBV, HCV serologies, chest x-ray, and abdominal ultrasound did not show any evidence of other foci of disease.

We performed two skin biopsies for histopathological examination and for culture. Histological sections of the biopsy specimen showed epidermal hyperplasia, dermal polymorphic infiltrate with histiocytes and granuloma formation. Periodic acid-Schiff (PAS) and Grocott stains showed hyphae and oval spore-like structures (Fig. 2). Cultures of cutaneous biopsy grew *Alternaria sp.*, later identified by polymerase chain reaction (PCR) as *Alternaria infectoria*.

The patient initiated itraconazole 200 mg/day along with corticosteroid tapering, and continued azathioprine 100 mg/day with controlled myasthenic symptoms. Two large nodules were concomitantly treated with cryosurgery. After six months of oral anti-fungal treatment, the lesions were completely healed, and no relapses were observed during a two-year follow-up.

1. Department of Dermatology, Centro Hospitalar de Leiria, Leiria, Portugal.

✉ Autor correspondente: Katarína Kieselová. [katarinakieselova@gmail.com](mailto:katarinakieselova@gmail.com)

Recebido: 25 de janeiro de 2020 - Aceite: 22 de maio de 2020 - First published: 12 de outubro de 2020 - Online issue published: 02 de novembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021





Figure 1 – *Alternaria infectoria* skin infection. Erythematous nodules in a sporotrichoid distribution on the dorsal aspect of the right forearm.

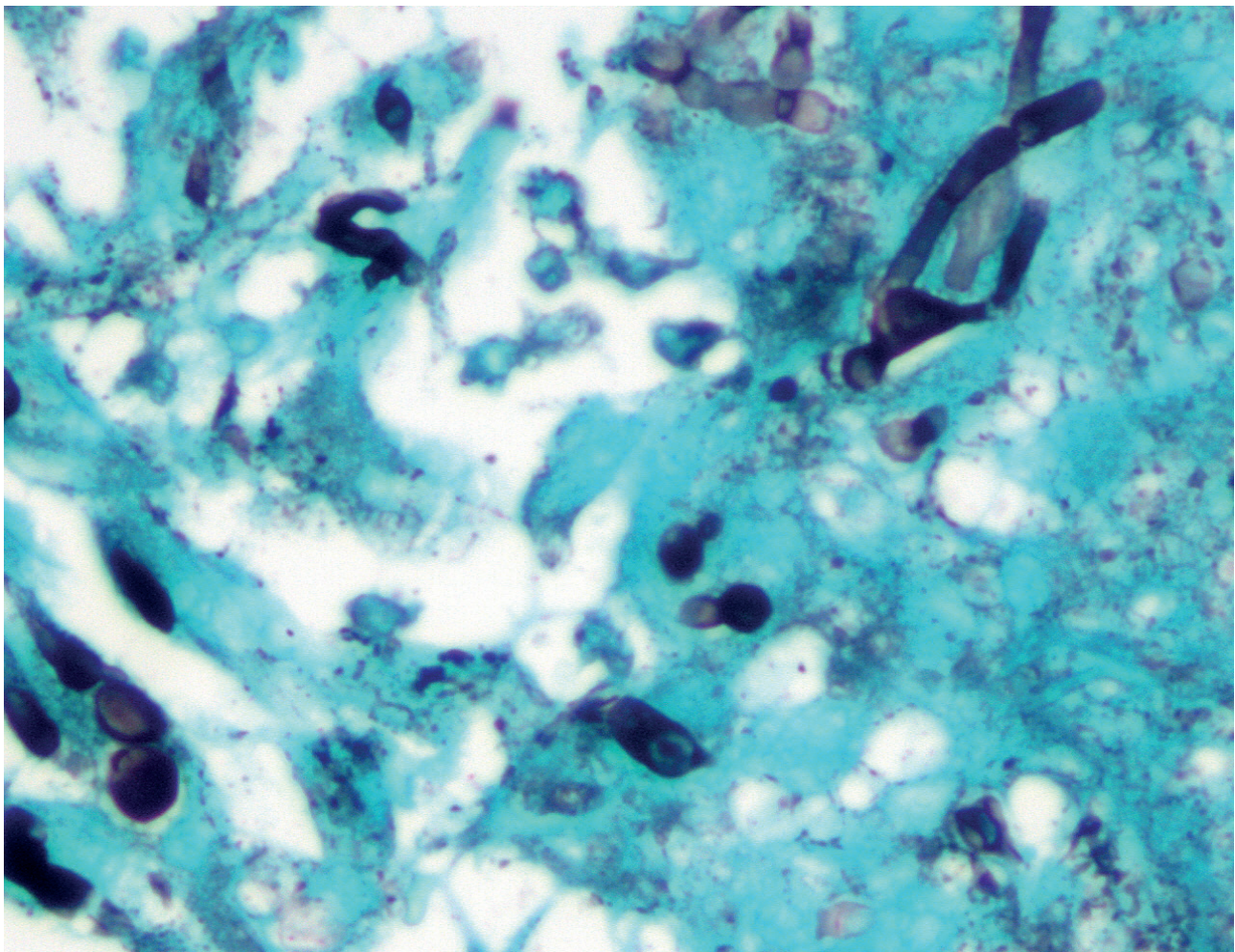


Figure 2 – Histopathology examination using Grocott methenamine silver stain highlights fungal hyphae and oval spore-like structures

### Case 2

A 79-year-old woman, with medical history of endometrial adenocarcinoma in remission (having underwent sur-

gery and radiotherapy four years before) and degenerative axial changes, treated with methylprednisolone 16 mg/day for more than one year and buprenorphine 35 mcg/hour



**Figure 3** – Cutaneous *Alternaria infectoria* infection. (A) Plaque consisting of multiple erythematous brown papules and nodules on the lateral aspect of the right leg. (B) Dermatoscopy (10x magnification) reveals dark brown to gray pigment surrounded by irregularly shaped red patches with blurred borders. (C) Residual post-inflammatory hyperpigmentation after 6 months of treatment.

transdermal patch, presented to an urgent dermatology consultation with an asymptomatic but slowly progressing plaque on the lateral aspect of the right leg (Fig. 3A). Clinical observation of the lesion revealed small erythematous-brown papules and nodules with spontaneous haematurulent exudation. Dermatoscopy of the inflammatory papules unveiled dark brown to grey pigment surrounded by irregularly shaped red patches with blurred borders (Fig. 3B).

Skin biopsy was performed along with the collection of purulent material for microbiological examination. The histopathologic examination showed septate hyphae in a granulomatous dermal infiltrate. Mycological culture isolated a dematiaceous fungus, *Alternaria* species. The *Alternaria infectoria* diagnosis was made by PCR.

The patient initiated itraconazole 200 mg/day and the analgesic therapy was adjusted in order to slowly decrease the dose of methylprednisolone. After six months of treatment, complete recovery was observed, leaving residual postinflammatory hyperpigmentation (Fig. 3C), with no relapses.

## DISCUSSION

*Alternaria* is a very common, ubiquitous fungus with a worldwide distribution, linked to hypersensitivity reactions mainly in asthma patients and to several human infectious diseases, e.g. paranasal sinusitis, ocular, cutaneous and subcutaneous infections in immunocompromised patients. Interestingly, most of the cases of cutaneous alternariosis are being reported from Europe, mainly from Mediterranean countries.<sup>3</sup>

In Portugal, to date, 17 cases were reported, in addition to two cases presented in this report (Table 1). In our review, 12 males and seven females were included, with ages ranging from 43 to 79 years old. According to the review, 84% of cases (16/19) were solid organ transplant recipients on multiple immunosuppressive agents including glucocorticoids, tacrolimus, azathioprine, cyclosporine and mycophenolate

mofetil. The altered cell-mediated immunity and reduction of intraepithelial antigen-presenting Langerhans cells significantly contribute to increased risk of opportunistic fungal infections in these patients.<sup>6</sup> Two cases were non-recipient transplant patients and were linked solely to chronic corticosteroid treatment. In addition to immunosuppression induced by glucocorticoids, cutaneous atrophy and fragility caused by this treatment represent an important cofactor permitting direct inoculation from the environment.<sup>7</sup>

The clinical picture is non-specific and varies from patient to patient, as shown in the presented cases. The lesions generally appear on exposed areas of the extremities as solitary or grouped papules or papule-nodules that evolve into ulcers and erythematous infiltrating patches.<sup>2,4</sup> Dermatoscopy of the lesions reflects the presence of melanin in the fungal wall and may serve as an useful tool to identify dematiaceous fungi and distinguish them from other infectious agents.

*Alternaria* is present in the environment and frequently occurs as a laboratory contaminant. Therefore, the diagnosis must be based on isolation in culture and concomitant demonstration of fungal structures in tissues. More recently, the use of molecular techniques has facilitated the identification of different *Alternaria spp.*<sup>3,7,8</sup> In the Portuguese series of patients, *Alternaria alternata* was the most frequent causative agent (52%), followed by *Alternaria infectoria* (42%), including one case of mixed infection.<sup>9</sup> *Alternaria chartarum* was diagnosed only in one patient.<sup>10</sup>

Treatment of cutaneous alternariosis remains non-standardized since no clinical trials have been performed to date. If possible, reduction of immunosuppression is indicated and can be effective in the treatment.<sup>11</sup> Among systemic antifungal drugs, itraconazole is the most commonly used treatment. In our review, itraconazole was used in 80% of patients, either alone or in combination with surgical techniques, such as conventional excision or cryosurgery. Other treatment options include amphotericin B, voriconazole or

**Table 1** – Epidemiological and clinical data of all published cases of cutaneous alternariosis in Portuguese patients, including the two patients in this case report

|  | Age | Sex | Associated condition                      | Initial immunosuppressive regimen | <i>Alternaria</i> spp.                     | Treatment                                   |
|--|-----|-----|---|-----------------------------------|--|---|
| MR. Vieira <i>et al</i> (1998) <sup>12</sup> | 43  | F   | Renal transplant                          | Pred + CyA                        | <i>A. alternata</i>                        | Excision + Amphotericin B                   |
| S. Magina <i>et al</i> (2000) <sup>10</sup>  | 63  | F   | Renal transplant                          | Methylpred + Aza + CyA            | <i>A. chartarum</i>                        | Itraconazole                                |
| R. Vieira <i>et al</i> (2006) <sup>11</sup>  | 67  | M   | Liver transplant                          | Pred + Tacr + MFM                 | <i>A. infectoria</i>                       | ↓ Immunosuppressive treatment               |
| J. Gomes <i>et al</i> (2011) <sup>7</sup>    | 76  | F   | Prolonged CT treatment after neurosurgery | Methylpred                        | <i>A. alternata</i>                        | Voriconazole                                |
| D. Cunha <i>et al</i> (2012) <sup>4</sup>    | 53  | M   | Renal transplant                          | Pred + Tacr + MFM                 | <i>A. infectoria</i>                       | Itraconazole                                |
| L. Lopes <i>et al</i> (2013) <sup>5</sup>    | 61  | M   | Renal transplant                          | Pred + Tacr                       | <i>A. infectoria</i>                       | Itraconazole                                |
|  | 63  | M   | Renal transplant                          | Pred + CyA                        | <i>A. infectoria</i>                       | Cryosurgery + Posaconazole                  |
|  | 56  | M   | Renal transplant                          | Pred + Tacr + MFM                 | <i>A. infectoria</i>                       | Excision + Itraconazole                     |
| I. Coutinho <i>et al</i> (2014) <sup>8</sup> | 65  | M   | Renal transplant                          | Pred + Tacr + MFM                 | <i>A. alternata</i>                        | Excision + Itraconazole                     |
|  | 59  | M   | Renal transplant                          | Pred + Tacr + MFM                 | <i>A. alternata</i>                        | Excision + Amphotericin B + Itraconazole    |
|  | 56  | M   | Renal transplant                          | Pred + Tacr                       | <i>A. alternata</i>                        | Cryosurgery + Amphotericin B + Itraconazole |
|  | 56  | F   | Renal transplant                          | Pred + Tacr                       | <i>A. alternata</i>                        | Cryosurgery + Itraconazole                  |
|  | 61  | M   | Renal transplant                          | Pred + Tacr + MFM                 | <i>A. alternata</i>                        | Excision/Cryosurgery + Itraconazole         |
|  | 48  | M   | Renal transplant                          | Pred + Tacr + MFM                 | <i>A. alternata</i>                        | Excision + Itraconazole                     |
|  | 64  | M   | Renal transplant                          | Pred + Tacr + MFM                 | <i>A. alternata</i>                        | Cryosurgery + Itraconazole                  |
|  | 63  | F   | -   | -                                 | <i>A. alternata</i>                        | Cryosurgery + Itraconazole                  |
| S. Brás <i>et al</i> (2015) <sup>9</sup>     | 65  | M   | Liver transplant                          | Pred + Tacr + MFM                 | <i>A. alternata</i> + <i>A. infectoria</i> | Excision + Itraconazole                     |
| K. Kieselová <i>et al</i>                    | 61  | F   | Myasthenia gravis                         | Pred + Aza                        | <i>A. infectoria</i>                       | Cryosurgery + Itraconazole                  |
|  | 79  | F   | Osteoarticular disorder                   | Methylpred                        | <i>A. infectoria</i>                       | Itraconazole                                |

CT: corticosteroid treatment; Pred: prednisone; Tacr: tacrolimus; Aza: azathioprine; MFM: mycophenolate mofetil; CyA: cyclosporine A

posaconazole.<sup>5,7,8,12</sup>

The present work underlines the importance of recognizing this rare condition, knowing that the infection may be frequently underdiagnosed, as the appearance of lesions non-specific and may resolve after reduction or cessation of immunosuppressive treatment. Infections by phaeohyphomycoses should be considered in the differential diagnosis of all chronic skin lesions in patients who have underwent organ transplant or patients with other conditions which require prolonged corticosteroid or another immunosuppressive treatment.

#### AUTHORS CONTRIBUTION

KK: Clinical evaluation, diagnosis and treatment of the

patients whose cases are described in the paper. Draft of the manuscript.

TG: Literature research, acquisition of published data related to other described cases.

FS: Clinical evaluation, diagnosis and treatment of the patients whose cases are described in the paper. Critical review of the manuscript.

HM: Literature research, critical review of the manuscript.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Maria Fernanda Cunha and Cristina Amado (Pathology Department, Centro Hospitalar de Leiria) for the histopathological examination of the skin biopsies.

**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 published in 2013.

**DATA CONFIDENTIALITY**

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

**PATIENT CONSENT**

Obtained.

**CONFLICTS OF INTEREST**

The authors declare that there are no conflicts of interest.

**FUNDING SOURCES**

No subsidies or grants contributed to this work.

**REFERENCES**

- Gallelli B, Viviani M, Nebuloni M, Marzano A, Pozzi C, Messa P, et al. Skin infection due to *Alternaria* species in kidney allograft recipients: Report of a new case and review of the literature. *J Nephrol*. 2006;19:668–72.
- Aragón-Miguel R, Calleja-Algarra A, Morales-Raya C, López-Medrano F, Pérez-Ayala A, Rodríguez-Peralto J. *Alternaria* infectoria skin infection in a renal transplant recipient: an emerging phaeoophomycosis of occidental countries? *Int J Dermatol*. 2017;56:e153-5.
- Pastor F, Guarro J. *Alternaria* infections: laboratory diagnosis and relevant clinical features. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14:734-46.
- Cunha D, Amaro C, Vieira M, Martins M, Maduro A, Inácio J, et al. Phaeoophomycosis caused by *alternaria* infectoria presenting as multiple vegetating lesions in a renal transplant patient. *Rev Iberoam Micol*. 2012;29:44-6.
- Lopes L, Borges-Costa J, Soares-Almeida L, Filipe P, Neves F, Santana A, et al. Cutaneous alternariosis caused by *Alternaria* infectoria: three cases in kidney transplant patients. *Healthcare*. 2013;1:100–6.
- Haridasan S, Parameswaran S, Bheemanathi SH, Chandrasekhar L, Suseela BB, Singh R, et al. Subcutaneous phaeoophomycosis in kidney transplant recipients: a series of seven cases. *Transpl Infect Dis*. 2017;19.
- Gomes J, Vilarinho C, Duarte M, Brito C. Cutaneous phaeoophomycosis caused by *Alternaria alternata* unresponsive to itraconazole treatment. *Case Rep Dermatol Med*. 2011;2011:385803.
- Coutinho I, Teixeira V, Gameiro A, Santiago F, Rodrigues L, Tomé R, et al. Cutaneous alternariosis—a case series of an increasing phaeoophomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:2053-4.
- Brás S, Sabino R, Laureano A, Simões H, Fernandes C, Marques-Pinto G, et al. Cutaneous infection by different *Alternaria* species in a liver transplant recipient. *Med Mycol Case Rep*. 2015;29:8:1-4.
- Magina S, Lisboa C, Santos P, Oliveira G, Lopes J, Rocha M, et al. Cutaneous alternariosis by *Alternaria chartarum* in a renal transplanted patient. *Br J Dermatol*. 2000;142:1261–2.
- Vieira R, Veloso J, Afonso A, Rodrigues A. Cutaneous alternariosis in a liver transplant recipient. *Rev Iberoam Micol*. 2006;23:107–9.
- Vieira MR, Martins ML, Afonso A, Rego F, Cardoso J. Cutaneous alternariosis. *Rev Iberoam Micol*. 1998;15:97-95.

## Non-Secretory Multiple Myeloma with Patchy Marrow Involvement and Aberrant Cytokeratin Expression

### Mieloma Múltiplo Não-Secretor Com Envolvimento “Patchy” da Medula Óssea e Expressão Aberrante de Citoqueratinas



Miguel SILVA<sup>✉1</sup>, Joana MARTINS<sup>2</sup>, João PINTO<sup>3</sup>, Teresina AMARO<sup>3</sup>  
 Acta Med Port 2021 Nov;34(11):778-781 • <https://doi.org/10.20344/amp.13235>

**ABSTRACT**

Non-secretory multiple myeloma is a rare form of the disease that presents a diagnostic challenge. A 69-year-old woman presented to the emergency department with a pathological fracture of the right clavicle, along with a history of asthenia and middle back pain in the preceding three months. Workup revealed multiple focal lytic bone lesions in the clavicles, ribs, skull and thoracic-lumbar-sacral spine, without evidence of anemia, hypercalcemia or renal failure, with no abnormal immunofixation in the serum or urine and with normal serum free light chain ratios. The iliac crest bone marrow aspiration and biopsy revealed a scarcely involved marrow. However, biopsy of one of the focal bone lesions revealed a hypercellular bone marrow with phenotypically abnormal plasmacytes, along with an intriguing, albeit aberrant, cytokeratin expression. Non-secretory multiple myeloma is in itself a rare diagnosis. However, the combination of a patchy marrow involvement and aberrant cytokeratin expression makes this a noteworthy presentation.

**Keywords:** Fractures, Spontaneous; Keratins; Multiple Myeloma; Plasma Cells

**RESUMO**

O mieloma múltiplo não-secretor é uma forma rara da doença e um desafio diagnóstico. Uma mulher de 69 anos recorreu ao serviço de urgência com uma fratura patológica da clavícula direita e uma história de astenia e dorsalgia com três meses de evolução. A

- Serviço de Medicina Interna. Hospital Pedro Hispano. Unidade Local de Saúde de Matosinhos. Matosinhos. Portugal.
- Serviço de Hematologia. Hospital Pedro Hispano. Unidade Local de Saúde de Matosinhos. Matosinhos. Portugal.
- Serviço de Anatomia Patológica. Hospital Pedro Hispano. Unidade Local de Saúde de Matosinhos. Matosinhos. Portugal.

✉ Autor correspondente: Miguel Silva. [leuguimerius@gmail.com](mailto:leuguimerius@gmail.com)

Recebido: 08 de dezembro de 2019 - Aceite: 01 de junho de 2020 - First published: 08 de setembro de 2021 - Online issue published: 02 de novembro de 2021  
 Copyright © Ordem dos Médicos 2021





investigação revelou múltiplas lesões ósseas focais osteolíticas nas clavículas, costelas, crânio e coluna dorso-lombo-sagrada, sem evidência de anemia, hipercalcemia ou insuficiência renal, sem imunofixação anormal no soro ou na urina e com rácios de cadeias leves livres normais. O aspirado e biópsia de medula óssea da crista ilíaca revelou um escasso envolvimento por plasmócitos. No entanto, a biópsia de uma das lesões focais revelou uma medula hiper celular com plasmócitos fenotipicamente anormais e com uma aberrante expressão de citoqueratinas. O mieloma múltiplo não-secretor é por si só um diagnóstico raro. Contudo, a combinação de envolvimento irregular da medula e a expressão aberrante de citoqueratinas são merecedoras de atenção.

**Palavras-chave:** Fraturas Espontâneas; Mieloma Múltiplo; Plasmócitos; Queratinas

## INTRODUCTION

Multiple myeloma (MM) is a plasma cell neoplasm that represents approximately 10% of all hematologic malignancies and 1% of all malignancies.<sup>1</sup>

A typical presentation of MM involves the presence of multiple osteolytic bone lesions, evidence of a monoclonal (M) protein component, as well as evidence of end-organ damage usually in the form of renal failure, hypercalcemia, and anemia (CRAB features). Bone lesions can be severe to the point of causing pathological fractures and bone pain is a presenting symptom in the majority of patients.<sup>2,3</sup>

Diagnosis is usually established by either demonstrating bone marrow (BM) involvement with  $\geq 10\%$  clonal plasma cells and/or pathological evidence of a solitary plasmacytoma (a single lesion comprised of plasma cells), along with a combination of CRAB and/or a few other biomarkers ( $> 60\%$  BM plasmacytosis, serum free light chain ratio (sFLC)  $\geq 100$  and  $> 1$  focal lesion on magnetic resonance imaging). Nearly all patients with MM have an M protein component that is secreted by the clonal plasma cells (comprised of a combination of immunoglobulin heavy and/or light chains), which can be detected with immunofixation of serum and/or urine.<sup>4</sup>

However, in about 3% of patients, there is a form of MM that shows no evidence of secretion of an M protein and is called non-secretory MM.<sup>5-7</sup>

The sFLC, an assay that quantifies the ratio of serum kappa and lambda free light chains, allows further identification of true non-secretory MM, since monoclonal sFLC can be detected in up to 60% of patients without a quantifiable M protein.<sup>8,9</sup>

MM involvement of the bone marrow can sometimes be patchy and this heterogenous involvement can lead to sampling errors and difficulty in establishing the diagnosis, especially in non-secretory MM.<sup>7</sup>

It has been rarely reported that cytokeratin expression, namely AE1/AE3 and CAM5.2, usually associated with the epithelial nature of tissue and tumors such as carcinomas, can be positive in immunohistochemistry studies of plasma cell neoplasms and represents a serious pitfall in the differential diagnosis.<sup>10</sup>

Regardless of non-secretory status, treatment of MM involves systemic induction therapy and, in select cases, autologous stem cell bone marrow transplant. Patients with non-secretory MM seem to have improved survival when compared with secretory MM.<sup>11</sup>

## CASE REPORT

We report the case of a 69-year-old woman that presented to the emergency department with a pathological

fracture of the right clavicle and an accompanying history of asthenia and middle-lower back pain in the preceding three months.

The patient had no anemia, no renal failure and no hypercalcemia. Serum electrophoresis revealed a slight beta-2 fraction peak, along with an elevation of serum IgA of 621 mg/dL and  $\beta 2$ -microglobulin of 2.09 mg/L. However, there was no evidence of clonality in the serum or urine detected on immunofixation and the serum light chain ratios were normal.

Imaging of the skeleton (using combined modalities of skeleton radiography, computed tomography-CT and magnetic resonance imaging-MRI) revealed diffuse osteopenia and the presence of several focal osteolytic lesions involving the skull, the right clavicle, the left scapula, several ribs and several thoracic, lumbar and sacral vertebrae and the iliac bones.

The iliac bone marrow examination showed a plasma cell count of  $< 1\%$  on the myelogram and this was confirmed on bone marrow biopsy. These results were reproduced on repeat bone marrow examination. On multiparameter flow cytometry immunophenotyping, the plasmocytes showed an abnormal profile of CD38+, CD138+, CD19-, CD56-, CD10-, CD20-, CD117+, CD45-.

Further imaging with FDG PET-CT (Fig. 1) revealed several focal lytic bone lesions with increased metabolic activity as well as increased activity in abdominal and pelvic adenopathies, in the cervix and in a small region in the left gluteal muscle.

One of the lesions in the thoracic spine vertebrae was biopsied (Fig. 2) and showed bone marrow with increased cellularity mostly comprised of plasmablasts and mature and immature plasma cells, with immunohistochemistry revealing expression of CD138, Kappa light chain restriction, as well as positivity for cytokeratins AE1/AE3 and CAM5.2, as well as negativity for CD20 and CD3, CK7, CK20, TTF-1, estrogen receptors, Melan-A, S100, synaptophysin and chromogranin.

Further biopsies of the gluteal muscle and cervix found no plasma cell infiltration.

A diagnosis of non-secretory multiple myeloma with patchy marrow involvement and aberrant cytokeratin expression was established. The patient had good response to induction therapy.

## DISCUSSION

Non-secretory MM is a rare presentation of the disease and often an elusive diagnosis. One cannot rely on evidence of an M protein component since it cannot be quantified by

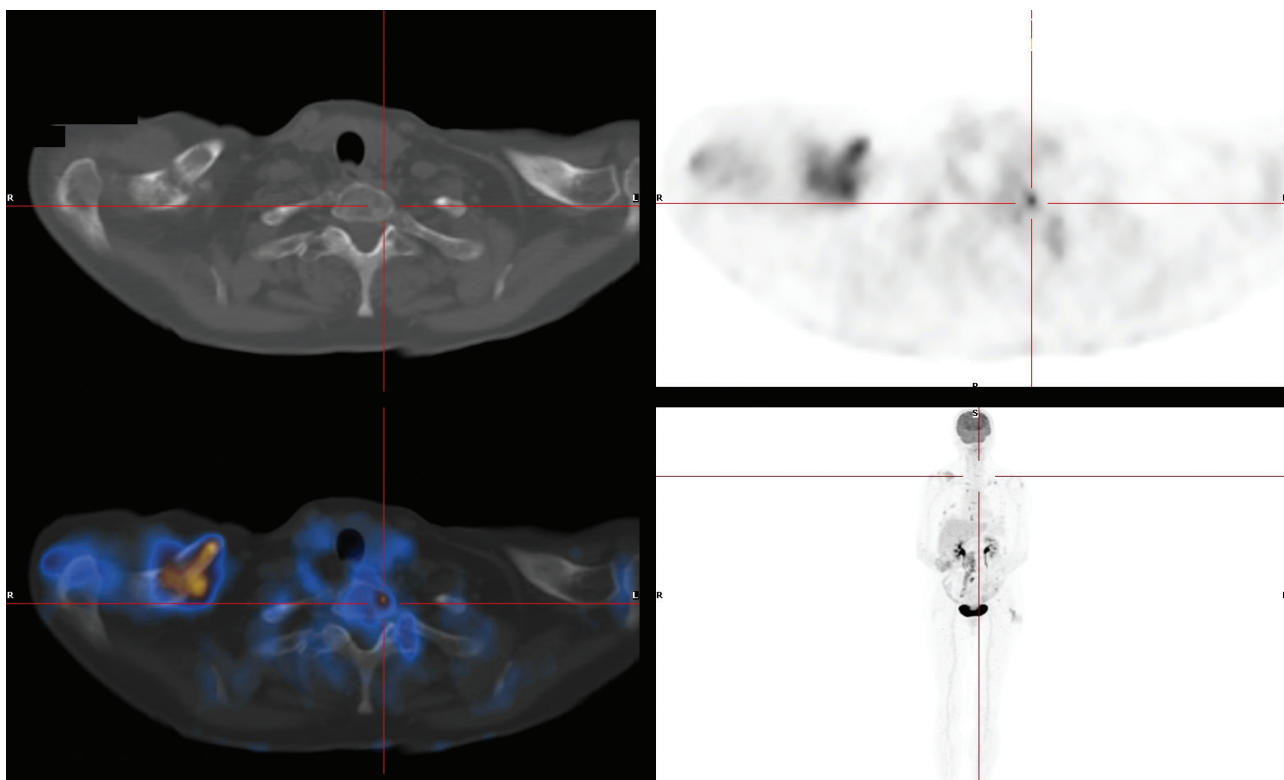


Figure 1 – FDG PET-CT on the left showing clavicle fracture and osteolytic thoracic spine vertebrae lesions, both metabolically active and, on the right, a delayed enhancement sagittal view of the overall burden of the metabolically active osteolytic lesions

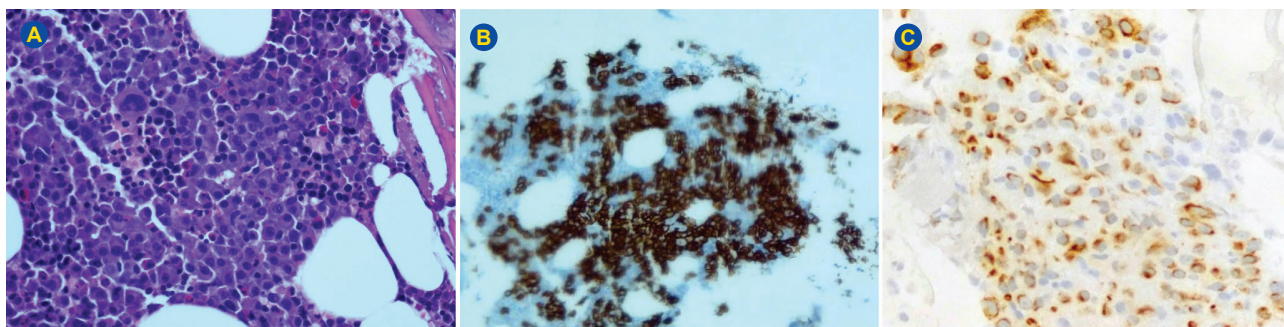


Figure 2 – Clusters and sheets of plasma cells with cytologic atypia (A), expression of CD138 (B) and expression of cytokeratin AE1/AE3 (C)

current assays. Furthermore, with occasionally patchy and heterogenous involvement of the bone marrow, establishing clonality by means of plasmocyte counts can be a difficult task, often requiring multiple bone marrow samples in multiple locations.

Not infrequently, low plasmocyte counts after bone marrow aspiration represent hemodilution of the sample with peripheral blood. In these cases, comparison with the bone marrow biopsy sample confirms the sampling error.<sup>12</sup> However, in our case, the bone marrow biopsy of the aspiration site in the iliac crest was also hypocellular, which leads us to believe that this patient had patchy marrow infiltration.

As for the aberrant cytokeratin expression found in this case, past research<sup>10,13,14</sup> has revealed that it might not be so 'aberrant' after all. Wotherspoon *et al*,<sup>10</sup> in 1989 found that five out of 14 cases of plasma cell neoplasms expressed cytokeratin markers, and the authors viewed this

as a potential diagnostic pitfall, since occult metastatic carcinoma (especially if poorly differentiated) can simulate a similar clinical phenotype.

While treatment of non-secretory MM is similar to its secreting counterpart, monitoring the response to treatment in non-secretory MM relies more often on PET-CT scans and frequent bone marrow sampling.<sup>7</sup> Multiparameter flow cytometry immunophenotyping is able to evaluate the presence of minimal residual disease (MRD) and is recommended in order to guide need for further treatment.<sup>7</sup>

## CONCLUSION

Non-secretory MM is a diagnostic challenge that must always be present in the differential diagnosis of multiple osteolytic bone lesions even in the absence of typical features of multiple myeloma such as M protein secretion and CRAB features.

**AUTHORS CONTRIBUTION**

MS: Draft of the manuscript.  
JM, JP, TA: Critical review of the manuscript.

**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.

**REFERENCES**

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010;60:277–300.
2. Kyle R, Gertz M, Witzig T, Lust J, Lacy M, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:21–33.
3. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2018;93:1091–110.
4. Rajkumar S, Dimopoulos M, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15:e538–48.
5. Bladé J, Kyle R. Nonsecretory myeloma, immunoglobulin D myeloma, and plasma cell leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1999;13:1259–72.
6. Cavo M, Galienucci P, Gobbi M, Baldrati L, Leardini L, Baccharani M, et al. Nonsecretory multiple myeloma. Presenting findings, clinical course and prognosis. *Acta Haematol*. 1985;74:27–30.
7. Dupuis M, Tuchman S. Non-secretory multiple myeloma: from biology to clinical management. *Onco Targets Ther*. 2016;9:7583–90.
8. Drayson M, Tang L, Drew R, Mead G, Carr-Smith H, Bradwell A. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients

**INFORMED CONSENT**

The authors declare that the patient's informed consent was obtained.

**COMPETING INTERESTS**

All authors report no competing interests.

**FUNDING SOURCES**

The authors declare that there were no subsidies or grants funding the study.

- with nonsecretory multiple myeloma. *Blood*. 2001;97:2900–2.
9. Shaw G. Nonsecretory plasma cell myeloma becoming even more rare with serum free light-chain assay: a brief review. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130:1212–5.
10. Wotherspoon A, Norton A, Isaacson P. Immunoreactive cytokeratins in plasmacytomas. *Histopathology*. 1989;14:141–50.
11. Chawla S, Kumar S, Dispenzieri A, Greenberg A, Larson D, Kyle R, et al. Clinical course and prognosis of non-secretory multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2015;95:57–64.
12. Lee N, Moon S, Lee JH, Park HK, Bang SM, Lee J, et al. Discrepancies between the percentage of plasma cells in bone marrow aspiration and BM biopsy: Impact on the revised IMWG diagnostic criteria of multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2017;7:e530.
13. Suzuki H. The aberrant expression of cytokeratin in plasma cell neoplasm. *UHOD. Akademi Doktorlar Yayinevi*. 2017;27:69–73.
14. Petrush U, Horny H, Kaiserling E. Frequent expression of haemopoietic and non-haemopoietic antigens by neoplastic plasma cells: an immunohistochemical study using formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Histopathology*. 1992;20:35–40.

# A Rare Cause of Dysphagia

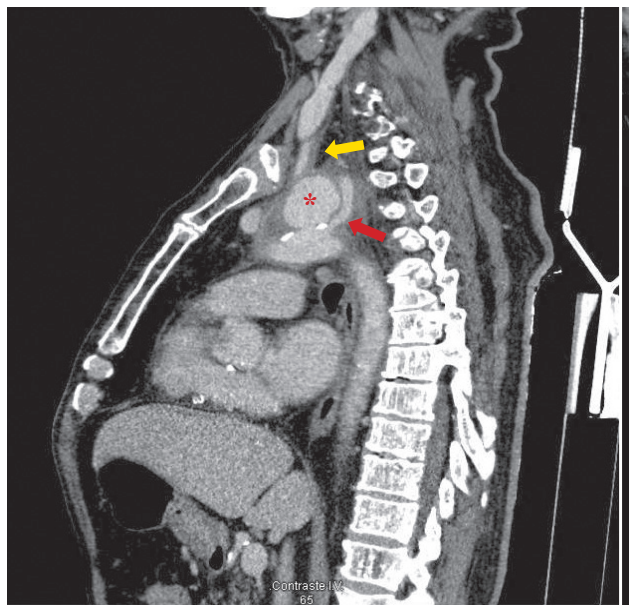
## Uma Causa Rara de Disfagia



Andreia RIBEIRO<sup>1</sup>, Gonçalo FREIRE<sup>2</sup>  
 Acta Med Port 2021 Nov;34(11):782-783 • <https://doi.org/10.20344/amp.13628>

**Keywords:** Aneurysm, Infected; Aortic Aneurysm, Thoracic; Deglutition Disorders

**Palavras-chave:** Aneurisma da Aorta Torácica; Aneurisma Infectado; Perturbações de Deglutição

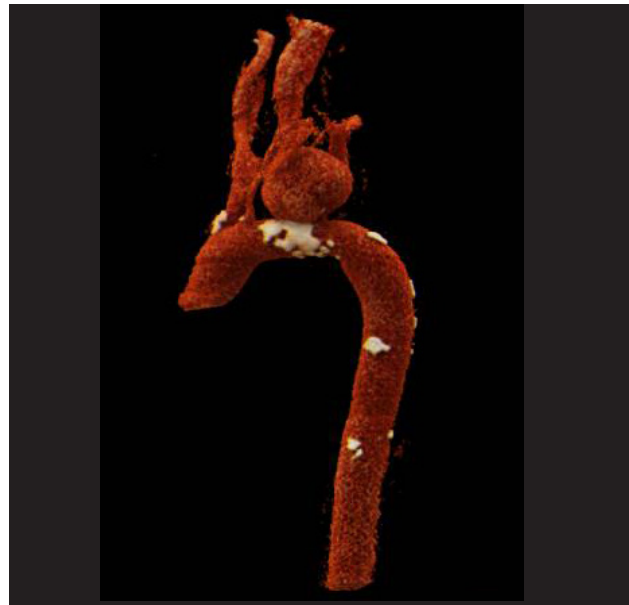


**Figure 1** – Contrast-enhanced thoracic CT with sagittal reconstruction, demonstrating a saccular aortic arch aneurysm (asterisk), between the origin of the left carotid artery (yellow arrow) and the left subclavian artery (red arrow). It had a thickened and irregular wall, compatible with an infected aortic aneurysm, with no signs of rupture.

A 77-year-old man presented with a 2-week history of dysphonia and dysphagia, with concomitant anorexia, sporadic fever, and weight loss. Laboratory studies revealed neutrophilic leukocytosis and a high C-reactive protein level, and chest radiography showed left mediastinal widening. Computed tomography was performed and depicted a saccular aortic arch aneurysm, having a thickened and irregular wall, with extension to the left carotid artery (Figs. 1, 2).

A mycotic aortic aneurysm is an aortic aneurysm due to infection, most commonly involving bacteria.<sup>1,2</sup> It is a rare condition, with an estimated incidence of 0.6% to 2.0% of all aortic aneurysms.<sup>3</sup> They are associated with significant morbidity and mortality and prognosis depends on the presence of rupture or sepsis and the virulence of the microorganism.<sup>4</sup>

This patient underwent carotid-carotid bypass and surgi-



**Figure 2** – Three-dimensional CT reconstructions of the mycotic aneurysm were performed to plan surgical treatment

cal repair of the mycotic aneurysm. He completed a 6-week course of metronidazole and vancomycin and his recovery was unremarkable.

### AUTHORS CONTRIBUTION:

AR: Acquisition of data; literature review, draft of the paper.

GF: Image processing; critical review of the paper and of the literature.

### 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.

1. Unidade de Saúde Familiar Descobertas. Agrupamento de Centros de Saúde Lisboa Ocidental e Oeiras. Lisboa, Portugal.

2. Serviço de Radiologia. Hospital Beatriz Ângelo. Loures, Portugal.

✉ Autor correspondente: Andreia Ribeiro. [andreiateles@campus.ul.pt](mailto:andreiateles@campus.ul.pt)

Recebido: 20 de fevereiro de 2020 - Aceite: 01 de abril de 2020 - First published: 23 de agosto de 2021 - Online issue published: 02 de novembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021



#### **DATA CONFIDENTIALITY**

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

#### **INFORMED CONSENT**

Obtained.

#### **COMPETING INTERESTS**

All authors report no competing interests.

#### **FUNDING SOURCES:**

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

#### **REFERENCES**

1. Lin CH, Hsu RB. Primary infected aortic aneurysms: clinical presentation, pathogen and outcome. *Acta Cardiol Sin.* 2014; 30:514 –21.
2. Bisdas T, Teebken OE. Mycotic or infected aneurysm? Time to change the term. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;41:517.
3. Sörelius K, Wanhainen A, Furebring M, Björck M, Gillgren P, Mani K, et al. Nationwide study on the treatment of mycotic abdominal aortic aneurysms comparing open and endovascular repair. *Circulation.* 2016;134:1828–32.
4. Kim YW. Infected aneurysm: current management. *Ann Vasc Dis.* 2010;3:7–15.

# Animais Venenosos em Território Português: Abordagem Clínica de Picadas e Mordeduras



## Venomous Animals in the Portuguese Territory: Clinical Management of Bites and Stings

Sofia R. VALDOLEIROS<sup>1</sup>, Inês Correia GONÇALVES<sup>2</sup>, Carolina SILVA<sup>2</sup>, Diogo GUERRA<sup>2</sup>, Lino André SILVA<sup>2</sup>, Fernando MARTÍNEZ-FREIRÍA<sup>3</sup>, Fátima RATO<sup>4</sup>, Sandra XARÁ<sup>2</sup>  
 Acta Med Port 2021 Nov;34(11):784-795 • <https://doi.org/10.20344/amp.15589>

### RESUMO

Em território português, existem várias espécies autóctones de animais capazes de provocar envenenamento e doença clinicamente significativa, com potencial de gravidade. Das quatro espécies de serpentes com relevância clínica, as víboras (*Vipera latastei* e *Vipera seoanei*) são as mais preocupantes; podem causar doença grave e necessitam de abordagem hospitalar, monitorização e tratamento específico, incluindo soro antiveneno. As serpentes *Malpolon monspessulanus* e *Macroprotodon brevis* causam maioritariamente manifestações clínicas locais, sem tratamento específico. Apenas uma minoria das espécies de aranha presentes em Portugal possui quelíceras (apêndices bucais dos Chelicerata, em forma de tenaz ou gancho, que podem conter veneno ou encontrar-se ligados às glândulas venenosas, usados para predação ou captura de alimentos) suficientemente compridas para perfurar a pele humana, mas as picadas de *Latrodectus tredecimguttatus* e *Loxosceles rufescens* podem implicar tratamento diferenciado em ambiente hospitalar, com necessidade de vigilância ativa. O tratamento da picada das centopeias *Scolopendra cingulata* e *Scolopendra oraniensis* é sintomático. A única espécie de escorpião presente em território nacional, *Buthus ibericus*, causa geralmente sintomas locais com dor intensa; o tratamento habitualmente baseia-se apenas na administração de analgesia. Os insetos da ordem Hymenoptera, como as abelhas e vespas, possuem capacidade de libertar veneno através de picadas; a maior parte dos indivíduos apresenta apenas reações inflamatórias locais ou regionais, para as quais a aplicação de medidas sintomáticas é suficiente, mas indivíduos que apresentem hipersensibilidade ao veneno podem desenvolver reações anafiláticas. Na costa portuguesa e em águas pouco profundas, encontram-se várias espécies marinhas venenosas para os humanos, como *Echiichthys vipera* (peixe-aranha comum), *Dasyatis pastinaca*, *Taeniura grabata* e *Myliobatis aquila* (ratões), *Scorpaena scrofa* (rascasso-vermelho), *Pelagia noctiluca*, *Chrysaora hysoscella* e *Physalia physalis* (cnidários) e *Hermodice carunculata* (verme-do-fogo), cujas picadas necessitam apenas de tratamento sintomático. O contacto com as larvas ou cerdas (estruturas quitinosas com funções locomotoras ou tácteis) de *Thaumetopoea pityocampa* (lagarta-do-pinheiro) pode provocar reações cutâneas, oculares e, raramente, respiratórias; a sua abordagem também é sintomática.  
**Palavras-chave:** Animais; Mordeduras e Picadas; Mordeduras por Serpentes; Picadas por aranhas; Picadas por Escorpiões; Portugal; Veneno; Venenos de Serpentes

### ABSTRACT

There are many native species of animals with the potential to cause severe disease in Portugal. Of the four clinically relevant snake species, the vipers (*Vipera latastei* and *Vipera seoanei*) are the most concerning. They can cause severe disease and require in-hospital management, monitoring and specific treatment, including the administration of anti-snake venom serum. The *Malpolon monspessulanus* and *Macroprotodon brevis* snakes cause mostly localized clinical manifestations, which do not require specific treatment. Only a minority of the spider species in Portugal possess chelicerae (mouthparts of the Chelicerata, shaped as either articulated fangs or pincers, which may contain venom or be connected to the venom glands and are used for predation or capture of food) long enough to perforate the human skin. Nevertheless, *Latrodectus tredecimguttatus* and *Loxosceles rufescens* spider bites may require specialized treatment in a hospital setting, as well as careful active symptom surveillance. Diversely, the treatment for *Scolopendra cingulata* and *Scolopendra oraniensis* centipedes' bites is merely symptomatic. The only existing scorpion species in Portugal is the *Buthus ibericus*; its sting typically causes local symptoms with intense pain, and its treatment consists essentially of analgesia. The insects of the Hymenoptera order, such as bees and wasps, have the ability to inject venom into the skin. Most people present only with local or regional inflammatory response, and symptomatic treatment is usually effective. Even so, individuals with hypersensitivity to bee venom may develop anaphylaxis. Several marine species in the Portuguese coast are venomous to humans, including weeverfish (Trachinidae family), stingrays (*Dasyatis pastinaca*, *Taeniura grabata*, *Myliobatis aquila*), red scorpion fish (*Scorpaena scrofa*), cnidaria (*Pelagia noctiluca*, *Chrysaora hysoscella*, *Physalia physalis*) and bearded fireworm (*Hermodice carunculata*); treatment is symptomatic. Contact with the larvae or bristles (chitinous structures with locomotor or tactile functions) of *Thaumetopoea pityocampa* (pine processionary) can cause cutaneous, ocular and, rarely, respiratory reactions; its management is also symptomatic.

**Keywords:** Animals; Bites and Stings; Portugal; Scorpion Stings; Snake Bites; Snake Venoms; Spider Bites; Venoms

### INTRODUÇÃO

Os acidentes com animais venenosos são um problema de Saúde Pública mundial, principalmente em países não industrializados e em zonas rurais. A mobilidade interna-

cional de indivíduos e o acesso de viajantes a locais mais remotos contribui também para o risco de acidentes deste tipo. Apesar de constituírem patologias menos comuns em

1. Serviço de Doenças Infecciosas. Centro Hospitalar Universitário de São João. Porto. Portugal.
2. Serviço de Doenças Infecciosas. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto. Portugal.
3. CIBIO/InBIO - Centro de Investigação em Biodiversidade e Recursos Genéticos. Universidade do Porto. Vairão. Portugal.
4. Centro de Informação Antivenenos. Instituto Nacional de Emergência Médica. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Sofia R. Valdoleiros. [sofia.valdoleiros@chsj.min-saude.pt](mailto:sofia.valdoleiros@chsj.min-saude.pt)

Recebido: 23 de dezembro de 2020 - Aceite: 03 de março de 2021 - Online issue published: 02 de novembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021



Portugal, não devem ser desvalorizadas, atendendo a que existem espécies autóctones capazes de provocar envenenamento e doença clinicamente significativa, com potencial de gravidade. Assim, torna-se essencial o estabelecimento de normas de orientação relativamente à atuação clínica perante estas patologias e o seu conhecimento por parte dos profissionais de saúde dos cuidados primários e hospitalares. Apesar da possibilidade de existência de outras espécies em cativeiro (por vezes de forma ilegal) em Portugal, neste documento serão apenas abordadas as espécies selvagens existentes em território português.

O presente protocolo constitui uma revisão da evidência disponível até à data acerca da gestão clínica de picadas e mordeduras por animais venenosos em território português. Assentou em revisão bibliográfica por pesquisa na MEDLINE (*National Library of Medicine*, Bethesda, Estados Unidos da América), com inclusão de publicações na língua portuguesa e inglesa sem restrição temporal, e por consulta de atlas de biologia específicos para as espécies. Centros de investigação de referência na área das espécies abordadas foram contactados para orientação e revisão.

A versão completa deste protocolo, que inclui a caracterização, distribuição, *habitat* e comportamento natural das espécies versadas, pode ser encontrada no Apêndice 1 (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/re->

[vista/index.php/amp/article/view/15589/Apendice\\_01.pdf](https://www.actamedicaportuguesa.com/re-)).

## OFÍDIOS

No mundo, ocorrem 2,7 milhões de casos de envenenamento e 81 000 a 138 000 mortes por ano.<sup>1</sup> Na Europa, as mordeduras de serpente são relativamente raras,<sup>2</sup> mas podem causar envenenamento com risco de vida e apresentar importantes complicações.<sup>3</sup> Por ano, ocorrem 8000 a 9000 casos de acidente ofídico com envenenamento na Europa e 30 a 128 mortes,<sup>4</sup> mas estes números são provavelmente subestimados pela ausência de notificação obrigatória.<sup>5</sup> Prevê-se também que esse número aumente devido às alterações climáticas.<sup>6</sup> Em Portugal, a incidência específica é desconhecida. Em Espanha, ocorrem, por ano, entre 100 e 150 admissões hospitalares e um óbito devido a acidente ofídico.<sup>7</sup>

### 1. Víboras (família *Viperidae*)

O veneno de *Vipera latastei* (Fig. 1) e *Vipera seoanei* (Fig. 2) é hemotóxico e citotóxico.<sup>5,8</sup> A sua composição varia nas diferentes populações, com a idade e a época do ano, podendo apresentar efeitos locais, miotoxicidade, distúrbios da hemóstase e toxicidade vascular, cardiotoxicidade e nefrotoxicidade.<sup>4,9,10</sup> As neurotoxinas não são clinicamente significativas.

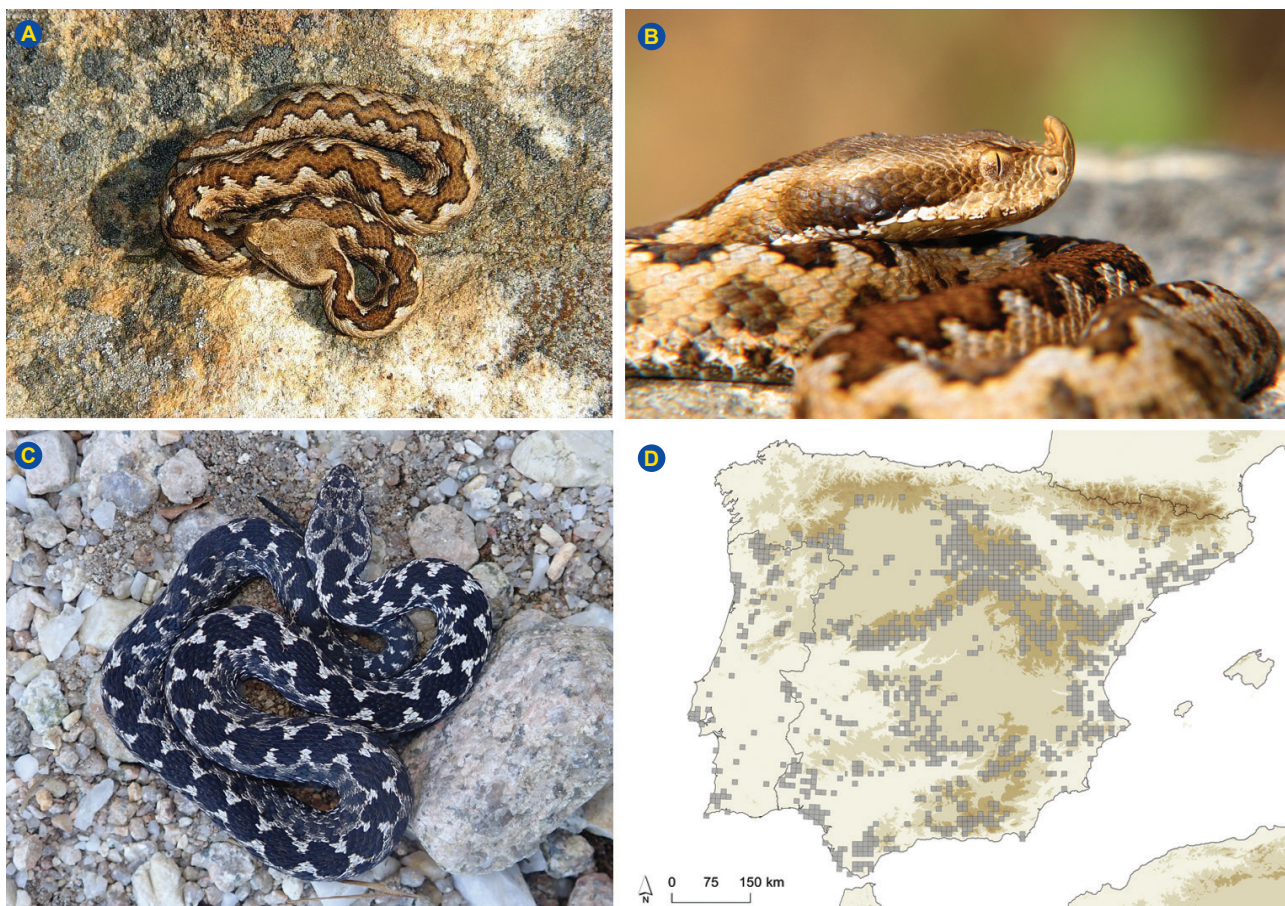


Figura 1 – (A) e (B) *Vipera latastei* em Évora, cortesia de Marco Caetano. (C) *Vipera latastei* no Parque Nacional da Peneda-Gerês, cortesia de Fernando Martínez-Freiria. (D) Distribuição de *Vipera latastei* na Península Ibérica – construção a partir dos dados UTM 10 x 10 km disponíveis em Loureiro et al. (2008) e SIARE (2020).

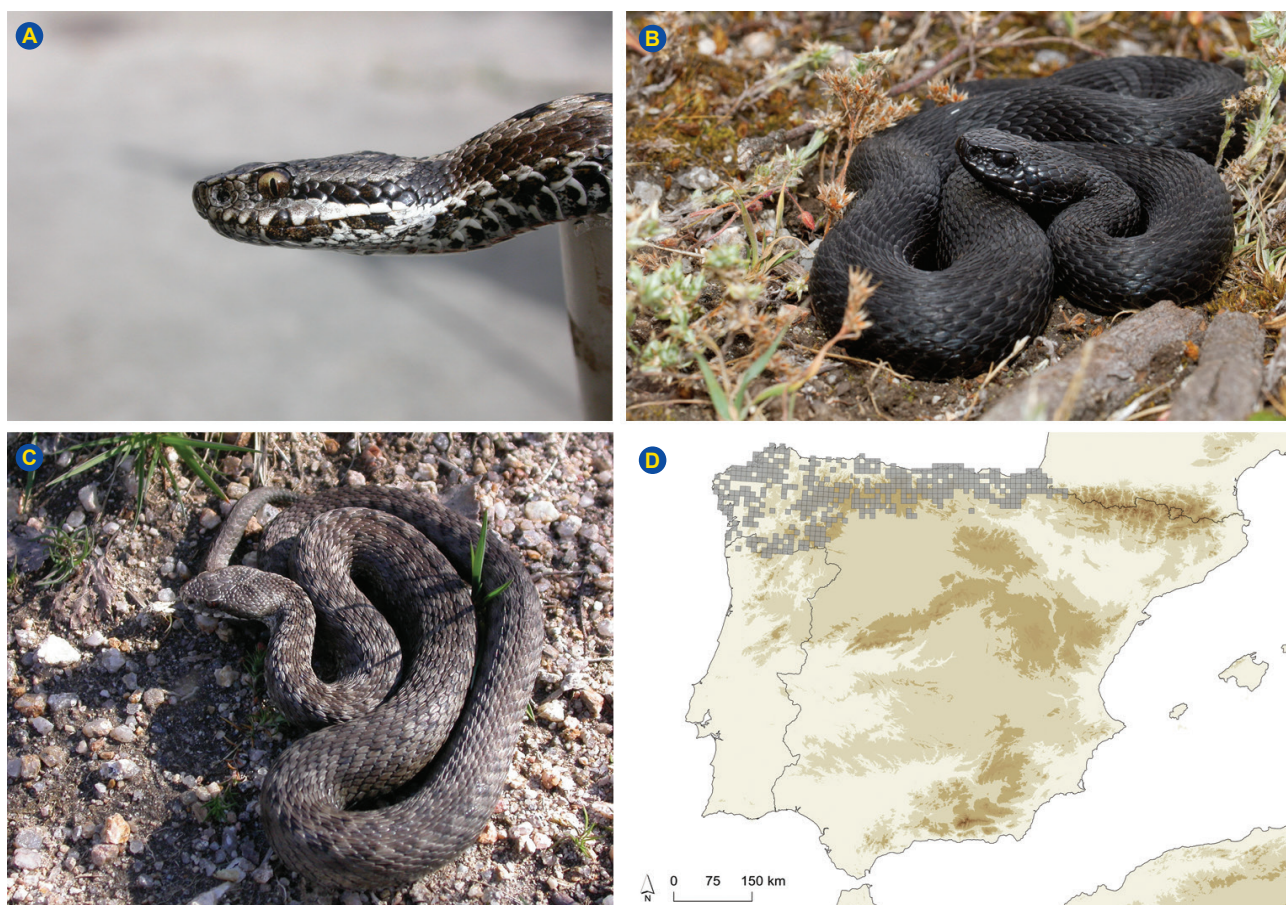


Figura 2 – (A), (B) e (C) *Vipera seoanei* no Parque Nacional da Peneda-Gerês, cortesia de Fernando Martínez-Freiria. (D) Distribuição de *Vipera seoanei* na Península Ibérica – construção a partir dos dados UTM 10 x 10 km disponíveis em Loureiro *et al.* (2008) e SIARE (2020).

O quadro clínico do envenenamento abrange manifestações locais e sistémicas e é potencialmente fatal. As reações autonómicas relacionadas com ansiedade ou terror (náuseas, vômitos, diarreia, síncope, taquicardia, hipersudorese) devem ser diferenciadas das manifestações sistémicas de envenenamento.<sup>11</sup> Os efeitos locais surgem nos primeiros minutos e envolvem dor, eritema, calor, edema, equimose/hematoma, linfangite, linfadenomegalias regionais, hemorragia local, bolhas e ocasionalmente necrose cutânea e/ou muscular.<sup>4,10,12</sup> As manifestações sistémicas geralmente surgem algumas horas mais tarde e podem incluir cefaleias, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, dificuldade respiratória, hipotensão, tonturas ou síncope.<sup>10,12</sup> As manifestações hemorrágicas e a coagulopatia são incomuns, mas a última pode ser moderada a grave.<sup>12</sup> Pode haver disfunção renal secundária. A neurotoxicidade é raramente reportada e geralmente não é significativa. Em casos graves, desenvolve-se choque distributivo.

Após mordedura por ofídio de qualquer espécie, a vítima deve ser movida para local seguro, mantida aquecida e em repouso.<sup>13</sup> Não devem ser ingeridas bebidas que aumentem a frequência cardíaca.<sup>14</sup> A parte lesada do corpo deve ser mantida numa posição funcional abaixo do nível do coração<sup>11</sup> e imobilizada<sup>15</sup>; pode ser improvisada uma tala com qualquer objeto rígido. Todos os adereços

locais devem ser removidos, dado que podem atuar como torniquetes; o vestuário pode ser mantido, a menos que visivelmente apertado. A ferida não deve ser manipulada. Se o tempo até atendimento médico definitivo for previsivelmente longo, pode ser realizado penso cuidadoso após limpeza suave com peróxido de hidrogénio, permanganato de potássio ou água (atendendo a que o veneno é hidrossolúvel), mas a desinfecção com substâncias alcoólicas deve ser evitada (pela formação de compostos tóxicos).<sup>5</sup> Medidas como torniquetes, incisão e sucção, crioterapia e terapêutica com choque elétrico são atualmente fortemente desencorajadas.<sup>10,11,13,16,17</sup> A vítima deve ser transportada o mais brevemente possível para o centro médico mais próximo, de preferência de forma passiva. Nenhuma tentativa deve ser feita para perseguir o ofídio, mas fotografias de distância segura são úteis para identificação da espécie. A dor deve ser controlada com paracetamol ou opioides, mas não com anti-inflamatórios não esteroides, pelo risco de complicações hemorrágicas.<sup>4</sup>

Todos os casos de acidente ofídico devem ser tratados como urgentes e potencialmente fatais (Fig. 3). Assim que a via aérea, respiração e circulação estiverem asseguradas, deve obter-se história detalhada.<sup>11</sup> Deve distinguir-se entre acidente com cobra venenosa e não venenosa (as víboras têm cabeça triangular e íris em fenda, enquanto as



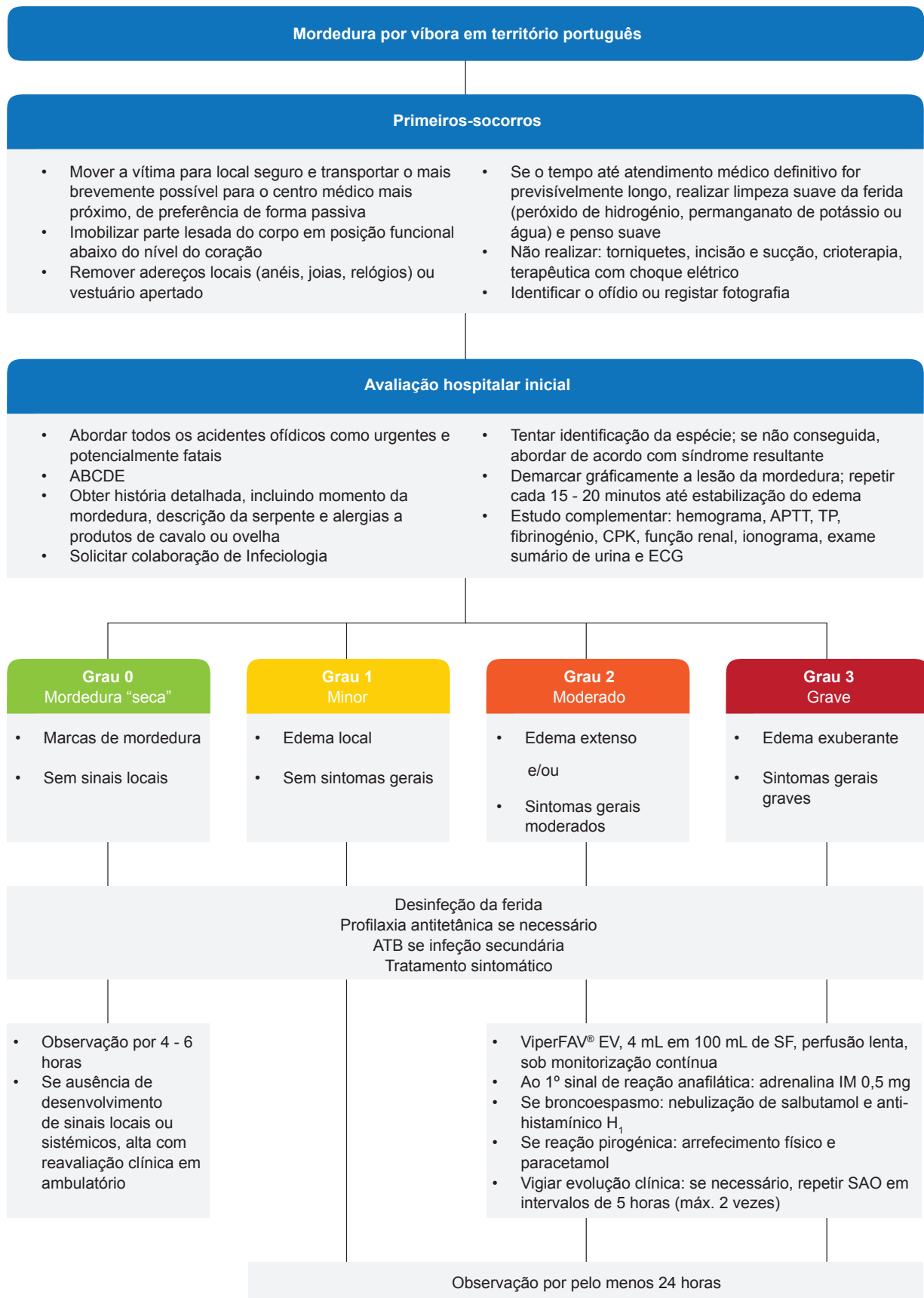


Figura 3 – Abordagem clínica de mordedura por víbora em território português

ABCDE: Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure; APTT: tempo de tromboplastina parcial ativada; ATB: antibiótico; CPK: creatina fosfoquinase; ECG: eletrocardiograma; IM: intramuscular; TP: tempo de protrombina; SAO: soro antiofídico.

serpentes não venenosas têm a cabeça oval e íris redonda) e diferenciar-se entre mordedura ineficaz (sem inoculação de veneno) e mordedura eficaz. A lesão de mordedura deve ser examinada em busca de marcas de dentes, arranhões, edema, eritema ou equimose.<sup>11</sup> Deve demarcar-se a lesão e a sua medida deve ser repetida a cada 15 - 20 minutos até que haja estabilização do edema.<sup>11</sup> Se tiver havido colocação de torniquete ou faixa de compressão local, antes da sua remoção devem estar disponíveis acessos intravenosos (em extremidades não afetadas) e os recursos necessários para ressuscitação imediata, dado que a sua retirada pode precipitar deterioração clínica drástica.<sup>4</sup>

O choque pode decorrer de hipovolemia por hemorragia secundária a coagulopatia, deslocação de fluidos para o membro lesado e/ou efeitos diretos do veneno com vasodilatação ou depressão miocárdica.<sup>18</sup> Sempre que possível, deve monitorizar-se a pressão venosa central durante a fluidoterapia – pode ocorrer sobrecarga de volume com edema pulmonar várias horas após o início do tratamento, quando os fluidos inicialmente sequestrados no membro afetado entram novamente em circulação.

A administração de soro antiofídico (SAO) deve ocorrer o mais cedo possível, preferencialmente nas primeiras seis a 10 horas,<sup>19,20</sup> nos acidentes com sinais de envenenamento sistémico ou de manifestações locais avançadas (Tabela 1), incluindo nas mordeduras de grau 2 e 3 (Tabela 2),<sup>14</sup> e

a grávidas. Os sinais e sintomas prognósticos de gravidade podem observar-se, de modo dissociado, nas primeiras horas do envenenamento e necessitam de avaliações repetidas a cada cinco a seis horas no primeiro dia.<sup>19</sup> A dose total inicial recomendada de ViperFAV® (fragmentos de imunoglobulina F(ab')<sub>2</sub> equina contra o veneno de *Vipera aspis*, *Vipera berus* e *Vipera ammodytes*) é de 4 mL diluídos em 100 mL de NaCl a 0,9% (independentemente do peso do doente), administrada como perfusão intravenosa lenta, inicialmente a 50 mL/hora. A infusão pode ser repetida duas vezes em intervalos de cinco horas, conforme evolução clínica. O soro ViperTAB® (fragmentos de imunoglobulina Fab ovina contra o veneno de *Vipera berus*) não se encontra comercializado, estando apenas disponível na Europa em casos individualizados. Na presença de dificuldade na obtenção de SAO ou na identificação da espécie, deve ser contactado o Centro de Informações Antiveneno (CIAV) do Instituto Nacional de Emergência Médica (INEM), através do número telefónico 800 250 250. A administração do SAO deve ocorrer sob supervisão médica e monitorização contínua, especialmente durante as primeiras três horas, atendendo ao risco de anafilaxia.<sup>3,4,10</sup> Ao primeiro sinal de reação (alguns pontos de urticária, prurido, inquietação, náuseas, taquicardia ou taquipneia), a perfusão deve ser interrompida e deve proceder-se a administração imediata de adrenalina intramuscular.<sup>4,10,15</sup> Após adrenalina, os doentes

Tabela 1 – Indicação para instituição de soro antiofídico (SAO)

| I. Sinais e sintomas de envenenamento sistémico |   |
|---|---|
| 1.  | Vómitos, diarreia, dor abdominal <sup>19</sup>  |
| 2.  | Alterações cardiovasculares: hipotensão, choque, arritmias <sup>13,15,19</sup>  |
| 3.  | Hemorragia sistémica espontânea (distante do local da picada) <sup>13,15,19</sup>   |
| 4.  | Alterações hemostáticas: INR >1,2, TP > 4 - 5 seg acima do valor de controlo, trombocitopenia < 150 000/mm <sup>3</sup> , fibrinemia inferior a 2 g/L <sup>13,15,19</sup> |
| 5.  | Leucocitose superior a 15 000/mm <sup>3</sup> <sup>19</sup>   |
| 6.  | Sinais de neurotoxicidade: ptose, oftalmoplegia externa, paralisia <sup>13,15</sup>   |
| 7.  | Rabdomiólise <sup>13,15</sup>   |
| 8.  | Nefrotoxicidade: lesão renal aguda, oligúria/anúria <sup>13,15</sup>  |
| II. Envolvimento local avançado                 |   |
| 1.  | Edema local envolvendo mais de metade do membro afetado dentro de 48 horas após o acidente <sup>13,15</sup>   |
| 2.  | Edema rapidamente progressivo (por exemplo, que ultrapassa o pulso ou tornozelo dentro de algumas horas após mordedura nas mãos ou pés) <sup>13,15</sup>                  |
| 3.  | Edema após mordedura nos dedos das mãos ou dos pés <sup>13,15</sup>   |
| 4.  | Necrose local <sup>13,15</sup>  |
| 5.  | Desenvolvimento de adenomegalia dolorosa no membro afetado <sup>15</sup>  |

INR: *international normalized ratio*; TP: tempo de protrombina

Tabela 2 – Classificação de gravidade clínica de envenenamento por víboras europeias

| Grau | Envenenamento    | Manifestações clínicas                       | Tratamento  |
|------|------------------|--|-------------|
| 0    | Mordedura “seca” | Marcas de mordedura; sem sinais locais       | Desinfecção |
| 1    | Minor            | Edema local; sem sintomas gerais             | Sintomático |
| 2    | Moderado         | Edema extenso e/ou sintomas gerais moderados | SAO         |
| 3    | Grave            | Edema exuberante e sintomas gerais graves    | SAO         |

SAO: soro antiofídico

com broncoespasmo devem receber um broncodilatador agonista- $\beta_2$  inalado de curta ação (salbutamol ou terbutalina), idealmente por nebulização, e um anti-histamínico  $H_1$ .<sup>15</sup> Pode ser administrada hidrocortisona intravenosa, mas o seu início de ação é lento.<sup>15</sup> Os corticoides não reduzem o risco de recorrência de anafilaxia.<sup>15</sup> As reações pirogénicas (reações febris agudas causadas pela infusão de soluções/fármacos contaminados com toxinas) devem ser tratadas com medidas de arrefecimento físicas e paracetamol.<sup>15</sup> Após recuperação de uma reação anafilática ou pirogénica, as indicações para SAO devem ser reexaminadas; se se mantiver a indicação, a administração intravenosa deve ser retomada com cautela até que a dose total seja administrada.<sup>15</sup>

Não existem contraindicações absolutas para a administração de SAO. Doentes com história de reação alérgica prévia ao SAO ou seus componentes ou com histórico relevante de doenças atópicas (especialmente asma grave) têm alto risco de reações graves, devendo receber SAO apenas se apresentarem sinais de envenenamento sistémico.<sup>15</sup> Nestes doentes, pode ser considerada a administração de adrenalina subcutânea (no adulto, 0,25 mg de solução a 0,1%) imediatamente antes do início do tratamento antiveneno,<sup>15,21</sup> mas o risco da sua administração é em idosos ou doentes com doença vascular preexistente é

significativo.<sup>10</sup> Em doentes asmáticos, o uso profilático de um agonista adrenérgico- $\beta_2$  inalado, como o salbutamol, pode prevenir o broncoespasmo.<sup>15</sup> Não existe evidência que apoie pré-tratamento com corticoides; pelo contrário, a sua administração pode anular o efeito da adrenalina.<sup>21</sup>

O efeito do SAO deve ser cuidadosamente monitorizado – a ausência de resposta geralmente decorre de administração de quantidades inadequadas ou do uso do antiveneno errado. A resposta ao antiveneno inclui diminuição rápida do mal-estar, cessação das hemorragias sistémicas espontâneas (15 a 30 minutos), normalização da pressão arterial em doentes em choque (30 a 60 minutos), restauração da coagulabilidade do sangue (três a nove horas) e cessação da hemólise ativa e rhabdomiólise (algumas horas).<sup>15</sup> Após resposta inicial ao soro, os sinais de envenenamento sistémico podem reaparecer entre 24 a 48 horas (por absorção do veneno do local da picada após melhoria da perfusão e correção do choque/hipovolemia).<sup>15</sup> O SAO deve ser repetido se persistirem hemorragia sistémica, sinais neurotóxicos ou cardiovasculares após uma hora ou se o sangue permanecer incoagulável após seis horas.<sup>15</sup>

O membro afetado deve ser mantido em posição confortável, mas não excessivamente elevado.<sup>15</sup> A manipulação excessiva da extremidade afetada deve ser evitada até que a avaliação seja concluída ou até que o SAO seja

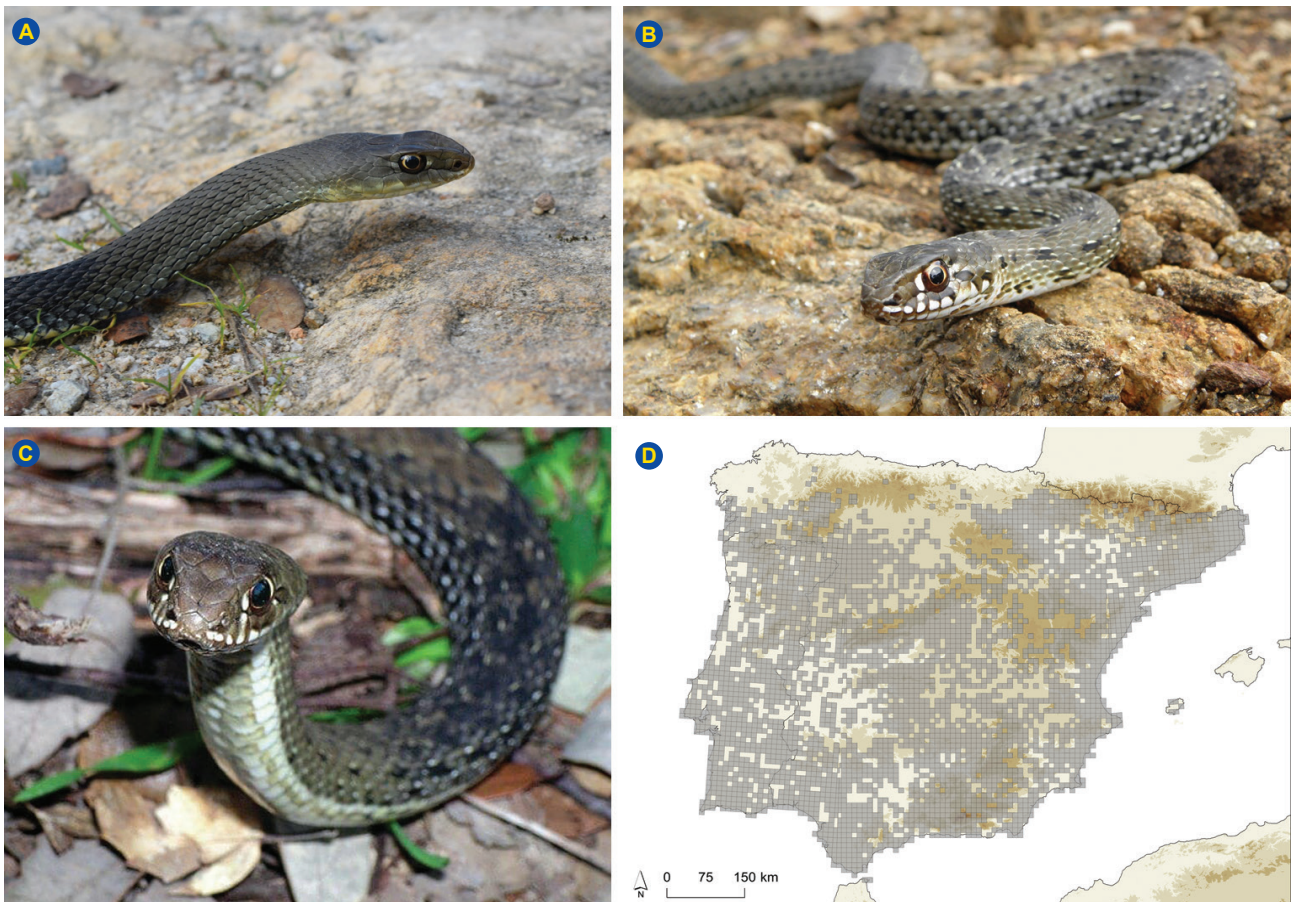


Figura 4 – (A) e (B) *Malpolon monspessulanus* no distrito de Évora, cortesia de Luís Guilherme Sousa. (C) *Malpolon monspessulanus* no distrito de Évora, cortesia de Marco Caetano. (D) Distribuição de *Malpolon monspessulanus* na Península Ibérica – construção a partir dos dados UTM 10x10 km disponíveis em Loureiro *et al.* (2008) e SIARE (2020).

administrado, perante o risco aumentado de absorção sistémica do veneno.<sup>15</sup> A ferida deve ser limpa e coberta com penso estéril. Pode haver necessidade de desbridamento cirúrgico após vários dias, pela presença de tecido necrótico, ou mesmo amputação.<sup>4,17</sup> A reação local ao veneno (edema marcado, dor, tensão, hipoestesia) pode mimetizar síndrome compartimental, mas a fasciotomia raramente é justificada, visto que a pressão intracompartimental geralmente permanece dentro dos limites normais.<sup>4,14</sup> A fasciotomia só deve ser realizada em caso de confirmação objetiva de pressão intracompartimental elevada e após correção da coagulopatia.<sup>4,11,17</sup>

Deve instituir-se profilaxia antitetânica conforme necessário, adiando a sua administração até à resolução de coagulopatia, se presente.<sup>11,14,15</sup>

Independentemente das manifestações sistémicas, existe risco de infeção após mordedura de cobra.<sup>14</sup> A evidência científica disponível não apoia a instituição de antibioterapia profilática.<sup>11,14,15,17</sup> Na presença de celulite ou abscesso, deve ser instituída antibioterapia, idealmente guiada pelos resultados da cultura bacteriana. A flora oral ofídica inclui bactérias aeróbicas e anaeróbicas, especialmente bacilos gram-negativos entéricos (defecação das presas enquanto são ingeridas), e a maioria dos répteis está colonizada por *Salmonella* spp., excretando este organismo

intermitentemente nas fezes.<sup>22</sup> A cobertura antimicrobiana deve incluir também a flora comensal da pele humana.<sup>4</sup> Na ausência de isolamentos microbiológicos, as opções incluem amoxicilina/clavulanato, cefalosporina de terceira geração e metronidazol ou piperacilina/tazobactam.

## 2. Família Lamprophiidae

### *Malpolon monspessulanus* (cobra rateira)

O veneno de *Malpolon monspessulanus* (Fig. 4) não foi estudado extensivamente, mas é neurotóxico e poderoso o suficiente para paralisar rapidamente a presa.<sup>8,14</sup> Contudo, como apresenta dentição opistóglifa (localização posterior), geralmente não consegue injetar veneno em humanos.<sup>14</sup>

As principais manifestações clínicas são locais (dor, edema, parestesias), que desaparecem em uma a duas horas.<sup>14,23</sup> Pode ocorrer envolvimento de nervos cranianos entre duas e seis horas após a injeção de veneno: ptose, oftalmoplegia, nistagmo, disfagia, distúrbio da fala, disfunção de acomodação, fraqueza marcada, sonolência.<sup>14,23</sup> Os sinais neurotóxicos podem durar dois a seis dias.<sup>14</sup>

Não existe tratamento específico.<sup>14</sup> Institui-se tratamento de suporte, incluindo analgesia, profilaxia antitetânica e antibioterapia na presença de infeção secundária.



Figura 5 – (A) e (B) *Macroprotodon brevis* no distrito de Évora, cortesia de Luís Guilherme Sousa. (C) *Macroprotodon brevis* no distrito de Évora, cortesia de Marco Caetano. (D) Distribuição de *Macroprotodon brevis* na Península Ibérica – construção a partir dos dados UTM 10 x 10 km disponíveis em Loureiro *et al.* (2008) e SIARE (2020).

### 3. Colubrídeos (família Colubridae)

#### *Macroprotodon (cucullatus) brevis* (cobra de capuz)

*Macroprotodon (cucullatus) brevis* (Fig. 5) também apresenta veneno neurotóxico<sup>8</sup> e dentição opistóglifa, geralmente não conseguindo injetar veneno em humanos.<sup>14</sup>

Os relatos de mordeduras são insuficientes para determinação do quadro clínico, que provavelmente envolve efeitos locais ligeiros ou inexistentes.

Não existe tratamento específico. Institui-se profilaxia antitetânica se necessário e antibioterapia na presença de infeção secundária.

### ARANHAS

Existem mais de 40 000 espécies de aranhas em todo o mundo e 800 em Portugal.<sup>24</sup> Praticamente todas são venenosas, mas apenas uma minoria consegue injetar veneno suficiente para causar alguma alteração patológica na vítima humana.

#### 1. *Latrodectus tredecimguttatus* (viúva-negra mediterrânica)

O veneno de *Latrodectus tredecimguttatus* inclui alfa-latrotoxina, com libertação de acetilcolina e catecolaminas. A picada pode ser indolor, mas pode estar associada a variados sintomas multissistémicos, como espasmo muscular, paralisia local, parestesias, fasciculações, febre, hipersudorese e agitação.<sup>25</sup> Os sintomas são geralmente autolimitados, com duração variável: a febre dura dias, mas as parestesias locais podem persistir durante meses.<sup>25</sup>

Não existe soro antiveneno. O tratamento sintomático inclui a administração de gluconato de cálcio para controlo dos espasmos musculares, assim como anti-histamínicos e anti-inflamatórios não-esteróides.<sup>24</sup> Os doentes instáveis deverão permanecer internados até recuperação das disfunções iniciais.<sup>26</sup>

#### 2. *Loxosceles rufescens* (aranha-reclusa mediterrânica ou aranha-violino)

O veneno de *Loxosceles rufescens* é composto por esfingomielinase D. O espectro de gravidade da picada varia desde eritema leve a úlcera necrótica<sup>27</sup> e a dor começa duas a oito horas após a picada, progredindo para uma sensação de queimadura. A região apresenta-se com uma base esbranquiçada, rodeada por uma área eritematosa. Nos casos mais graves, o local da picada origina uma ferida côncava com o centro azul-acinzentado, que evolui para necrose tecidual e ulceração. A apresentação clínica mais característica é uma lesão marmoreada ao décimo dia pós-picada, associada a sintomas sistémicos, como vômitos, febre, eritema purpúrico, anemia hemolítica, trombocitopenia e rabdomiólise.<sup>24</sup>

Não existe soro antiveneno. O tratamento é de suporte, com hidratação adequada, crioterapia, repouso, compressão e elevação do membro.<sup>27</sup> Se ocorrer sobreinfecção, deve ser instituída antibioterapia sistémica, com desbridamento local e enxertia cutânea, caso necessário.<sup>28</sup>

#### 3. *Dysdera crocata* (aranha-tenaz-cosmopolita ou aranha-dos-bichos-de-conta)

Existem apenas relatos de reações no local da picada por *Dysdera crocata*. O desconforto é autolimitado e de baixa intensidade. Não foram descritas lesões ulceradas ou necróticas.<sup>29</sup> Não existe soro antiveneno; o tratamento é exclusivamente sintomático.<sup>29</sup>

### 4. Aranhas de “saco amarelo”

#### 4.1. *Cheiracanthium mildei*

O veneno de *Cheiracanthium mildei* é composto por péptidos hemolíticos. A picada provoca dor local, com duração tipicamente inferior a duas horas, podendo provocar outros sinais inflamatórios locais como eritema, edema e prurido. Efeitos sistémicos foram observados em 15% dos casos e incluem náuseas e vômitos. O tempo de recuperação é rápido.<sup>30</sup>

Não existe soro antiveneno. O tratamento é apenas de suporte.<sup>28</sup>

#### 4.2. *Cheiracanthium punctorium*

O veneno de *Cheiracanthium punctorium* é composto por enzimas proteolíticas, incluindo desoxirribonuclease, esterase, hialuronidase, lipase e ribonuclease. O componente que melhor caracteriza o veneno é a toxina *CpTx1*, com capacidade inseticida e citotóxica, provocando despolimerização irreversível das fibras musculares e rotura da bicamada lipídica. No entanto, dada a diminuta dose administrada em cada picada, a ação do veneno nos adultos é frustrada.<sup>28</sup> Ocorre dor intensa, que pode ser acompanhada por edema e eritema e é autolimitada (duração de cerca de dois dias). Geralmente não ocorre ulceração. Os sintomas sistémicos são raros. Sintomas neurológicos como parestesias locais podem ocorrer, mas também são autolimitados.<sup>28</sup>

Não existe soro antiveneno, pelo que o tratamento é sintomático e inclui lavagem e desinfeção da ferida, elevação do membro e crioterapia local.<sup>28</sup>

### CENTOPEIAS

Em Portugal, existem duas espécies de centopeias cuja picada poderá ser clinicamente relevante: *Scolopendra cingulata* (centopeia-mediterrânica, centopeia-amarela ou centopeia-de-listas-azuis) e *Scolopendra oraniensis* (centopeia-comum).

O seu veneno não é fatal para humanos. Assemelha-se ao veneno de Hymenoptera (ordem a que pertencem as abelhas e as vespas). Contém serotonina, histamina, acetilcolina e hialuronidase. Tem ação antibacteriana, pelo que está associado a baixo risco de sobreinfecção.

Não estão descritos quadros clínicos graves. A picada causa duas lesões perfurantes que podem sangrar. Os sintomas locais (dor local muito intensa, com sensação de ardor e/ou queimadura, irradiação para o membro, edema, eritema e parestesia) desaparecem até ao terceiro dia pós-picada.<sup>31</sup> Mais raramente, podem desenvolver-se sintomas sistémicos, como tonturas, cefaleias e febrícula, que

resolvem ao fim de um dia.<sup>31</sup> Também podem ocorrer reações anafilactoides.

Não existe soro antiveneno. Deve aplicar-se calor no local, a fim de neutralizar o veneno; posteriormente poder-se-á aplicar gelo para reduzir o edema. Deve associar-se medicação analgésica e anti-histamínica.<sup>32</sup>

## ESCORPIÕES

Existe apenas uma espécie de escorpião em território português – *Buthus ibericus*, comumente designado de lacrau.

### 1. *Buthus ibericus* (lacrau)

A toxicidade do veneno relaciona-se com a presença de neurotoxinas ( $\alpha$ -toxinas) com ligação a canais iónicos, prolongando a despolarização e promovendo a excitabilidade muscular e nervosa.<sup>33,34</sup> Estão ainda presentes vários outros compostos com ações citotóxicas e hemolíticas, nomeadamente hialuronidases e fosfolipases responsáveis pelos efeitos locais.<sup>35</sup>

A maioria das picadas em adultos saudáveis causa apenas sintomas locais, habitualmente nas mãos ou pés, não estando descritos quadros graves ou letais. Pode ocorrer envolvimento sistémico em crianças pequenas, idosos e indivíduos com hipersensibilidade ao veneno<sup>36</sup>; nos últimos, o quadro clínico assemelha-se a choque anafilático.<sup>36</sup>

Estão descritas três fases de distinta gravidade temporalmente sequenciais, sendo que a maioria dos quadros se limita apenas à primeira fase<sup>36,37</sup>:

- **Fase I:** dor muito intensa com irradiação a todo o membro, hipertermia, mácula eritematosa com centro necrótico, edema, sintomas sistémicos ligeiros como agitação, febrícula, sudorese, náuseas, mal-estar;
- **Fase II** (inicia-se de forma abrupta duas a 12 horas após a picada): sudorese, dor epigástrica, vômitos, diarreia, priapismo, hipotensão, bradicardia, dispneia e febre;
- **Fase III** (pode ser fatal em 50% dos casos): edema pulmonar, broncospasmo, hipertermia, arritmias, convulsões e coma.

A administração de soro antiveneno não está recomen-

dada, dado que a sua eficácia é controversa.<sup>36</sup> Após a picada, deve proceder-se à limpeza e desinfeção do local, seguida de crioterapia e elevação do membro afetado. Devem ser administrados analgésicos. Os casos raros de envenenamento com progressão para as fases II e III devem ser geridos em contexto hospitalar. A profilaxia antitetânica deve ser considerada.<sup>36</sup>

## INSETOS ALADOS

Os insetos da ordem Hymenoptera, como as abelhas e as vespas, libertam veneno através de picadas.<sup>38,39</sup> O veneno é composto por uma mistura de alergénios, toxinas, moléculas vasoativas e acetilcolina.<sup>38-40</sup>

Cerca de 80% dos indivíduos<sup>41</sup> apresenta apenas sinais inflamatórios autolimitados no local da picada, como dor, eritema e edema.<sup>38,39,42</sup> Este quadro deve-se ao efeito vasoativo do veneno e à libertação de histamina, não sendo mediado por imunoglobulina E (IgE).<sup>38,39</sup> Sintomas regionais mais extensos são mediados por mecanismos alérgicos com desgranulação dos mastócitos<sup>38</sup> e podem desenvolver-se até 24 horas após o evento e durar até 10 dias.<sup>38,39</sup>

A incidência de hipersensibilidade ao veneno varia entre 0,05% e 5% na população geral e ocorre em indivíduos com anticorpos IgE específicos contra os componentes alérgicos do veneno.<sup>39</sup> A maioria das mortes por picadas deve-se a reações anafiláticas, as quais não são dose-dependentes – uma única picada pode ser fatal.<sup>38</sup> O envenenamento por reação direta de toxinas do veneno é muito raro; a dose letal estimada é de cerca de 20 picadas/kg.<sup>38,39,43,44</sup> As reações anafiláticas desenvolvem-se tipicamente nos primeiros 10 minutos após a picada<sup>38</sup> e podem ser fatais em 30 minutos.<sup>39</sup> Estes fenómenos são multisistémicos e são caracterizados por uma resposta cutânea generalizada associada a choque, broncospasmo e/ou angioedema.<sup>39</sup>

A maioria das picadas é tratada em regime pré-hospitalar, com remoção cuidadosa do ferrão, aplicação de frio e administração de fármacos anti-inflamatórios e anti-histamínicos (Tabela 3).<sup>39,41</sup> A observação médica urgente está recomendada na presença de história de alergia ao veneno destes insetos, se ocorrer evolução das manifestações

Tabela 3 – Abordagem pré-hospitalar de picada por insetos Hymenoptera

| Abordagem pré-hospitalar de picada de Hymenoptera  |
|--|
| 1. Manter a calma e evitar agredir o inseto, dado que o inseto poderá tornar-se mais agressivo.  |
| 2. Remover cuidadosamente o ferrão (no caso de picada por abelha): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Evitar exercer pressão no ferrão durante a remoção;</li> <li>▪ O veneno é libertado durante os primeiros segundos após a picada, pelo que a remoção imediata do ferrão pode limitar a quantidade de veneno injetada;</li> <li>▪ Independentemente do tempo decorrido, a remoção do ferrão diminui a probabilidade de reação do tipo corpo estranho.</li> </ul> |
| 3. Lavar com água fria o local da picada.  |
| 4. Retirar anéis, pulseiras, relógios ou outros acessórios, no caso de a picada atingir local próximo.   |
| 5. Aplicar frio/gelo na área da picada.  |
| 6. Aplicar creme ou pomada de anti-histamínico, anestésico, corticosteroide ou combinação no local da picada. Se necessário, administrar anti-histamínico e anti-inflamatório sistémico.   |

locais ou se existirem indícios de reação de hipersensibilidade.<sup>39,41</sup> De acordo com a gravidade do quadro, deve manter-se vigilância hospitalar durante seis a 24 horas.<sup>45</sup>

O diagnóstico precoce e o início atempado do tratamento são os principais fatores preditores de prognóstico.<sup>38,45,46</sup> A administração de adrenalina intramuscular é a primeira linha de tratamento de qualquer reação anafilática<sup>47</sup>; a utilização de corticoides e anti-histamínicos está recomendada como terapêutica adjuvante.<sup>39,42</sup> A profilaxia do tétano também deve ser considerada.<sup>42</sup>

## PEIXES E OUTROS ANIMAIS MARINHOS

Dada a extensão da costa marítima portuguesa e a frequente prática recreativa, desportiva ou ocupacional em praias, a ocorrência de incidentes por contacto com espécies da fauna marinha é comum. Algumas das espécies da costa portuguesa são venenosas, não existindo, no entanto, soro antiveneno. Nos acidentes que resultem em sobreinfecção bacteriana deve considerar-se a administração empírica de cefalosporina de terceira geração ou ciprofloxacina.

### 1. *Echiichthys vipera* (peixe-aranha comum), *Dasyatis pastinaca*, *Taeniura grabata* e *Myliobatis aquila* (ratões) e *Scorpaena scrofa* (rascasso-vermelho)

Os peixes-aranha são os peixes venenosos mais importantes da Europa, devido à frequência com que causam acidentes, principalmente em banhistas.<sup>48</sup> A picada ocorre quando são inadvertidamente calcados na areia e o quadro clínico caracteriza-se por dor fulminante associada a prurido, edema e eritema. Podem ocorrer náuseas, vômitos, cefaleias, dor abdominal, tremor e, raramente, palpitações, fraqueza, dificuldade respiratória, hipotensão, perda de consciência e gangrena. Apesar da dor intensa, a picada não é mortal.<sup>49</sup>

Os ratões, raias ou peixes batoides são peixes cartilagineiros com um corpo achatado dorsoventralmente, alguns dos quais apresentam um esporão na cauda onde se encontram as glândulas produtoras de veneno.<sup>50</sup> Os acidentes ocorrem pela penetração do esporão no corpo humano quando o animal se sente ameaçado. O quadro clínico caracteriza-se por dor intensa e prolongada, náuseas, vômitos, hipotensão, palidez, diarreia e febre; raramente, pode ocorrer necrose e gangrena tecidular. O veneno não é fatal; as mortes são raras e relacionadas com incidentes de perfuração de órgão ou necrose.

O rascasso é um peixe avermelhado coberto de espinhos; as picadas em humanos são sempre acidentais. O quadro clínico caracteriza-se por dor muito intensa, edema, parestesias, náuseas, vômitos, artralguas, cefaleias, dor abdominal e tonturas; sintomas raros incluem arritmias, dificuldade respiratória, convulsões e gangrena.<sup>49</sup>

A abordagem dos acidentes com estas espécies é semelhante e envolve remoção do corpo estranho se presente, limpeza e desinfecção da área afetada, imersão em água quente (45 - 60° C) por 30 a 60 minutos, analgesia, antibioterapia no caso de sobreinfecção e profilaxia antitetânica se

não atualizada. Nos casos em que surjam sintomas sistémicos, o doente deve ser avaliado em contexto hospitalar.<sup>49</sup>

### 2. Cnidários – *Pelagia noctiluca* e *Chrysaora hysoscella* (alforrecas, medusas ou águas-vivas) e *Physalia physalis* (caravela-portuguesa)

Os cnidários são organismos gelatinosos com múltiplos tentáculos que ao serem tocados se prendem no tecido da presa e libertam uma toxina urticante. Os encontros com o homem são habitualmente acidentais e caracterizam-se por eritema, dor intensa, edema, erupção cutânea, hiperpigmentação, queimadura e, mais raramente, ulceração e necrose<sup>51-53</sup>; picadas por *Physalia physalis* podem originar quadros clínicos mais graves com espasmo muscular, náuseas, vômitos, lipotimia, convulsões, arritmias, dificuldade respiratória e choque.<sup>52,54</sup>

A abordagem implica a remoção dos tentáculos com luva/pinça ou lâmina de bisturi, aplicação de água marinha gelada e vinagre (no caso das medusas) ou água marinha quente e bicarbonato de sódio (no caso da caravela-portuguesa)<sup>55</sup>; analgesia e aplicação de corticoides tópicos; antibioterapia no caso de sobreinfecção e atualização da profilaxia antitetânica.

### 3. *Hermodice carunculata* (verme-do-fogo)

*Hermodice carunculata* é um anelídeo com corpo achatado, que possui múltiplos segmentos cobertos por vários espigões com toxinas urticariformes. Os acidentes ocorrem pela picada dos espigões na pele. O quadro clínico caracteriza-se por dor intensa, sensação de ardor e/ou queimadura, edema, prurido, parestesias e, mais raramente, náuseas e sensação de mal-estar.<sup>56</sup>

A abordagem dos acidentes implica a remoção dos corpos estranhos com fita-cola ou pinça, seguida de limpeza e desinfecção, imersão em água quente e aplicação de vinagre.<sup>57,58</sup>

### THAUMETOPOEA PITYOCAMPA (PROCESSIONÁRIA OU LAGARTA-DO-PINHEIRO)

A lagarta-do-pinheiro, ou *Thaumetopoea pityocampa*, é um inseto desfolhador responsável pelo atraso do crescimento ou a morte de vários tipos de pinheiro.<sup>59,60</sup> Em Portugal, está presente em praticamente todas as áreas florestais.<sup>59</sup> Como mecanismo de defesa, consegue libertar cerca de um milhão de cerdas (estruturas quitinosas com funções locomotoras ou tácteis) capazes de penetrar a pele ou mucosa do predador.<sup>59,60</sup> O contacto direto com as larvas/ninho ou com as cerdas libertadas pode provocar reações cutâneas, oculares e, raramente, respiratórias.<sup>59</sup> Estas reações resultam maioritariamente de um mecanismo irritativo, mas também da libertação de substâncias tóxicas e irritantes.<sup>59</sup> Além disso, as cerdas da lagarta contém vários alergénios, promovendo a libertação de IgE.<sup>59,60</sup>

O envolvimento cutâneo é a manifestação clínica mais frequente, atingindo predominantemente a face, pescoço e membros. Apresenta-se frequentemente como dermatite ou urticária de contacto, muito pruriginosa, cerca de uma

a 12 horas após o contacto.<sup>59,60</sup> Em indivíduos alérgicos, a dermatite é acompanhada por angioedema em cerca de 50% dos casos, podendo evoluir para anafilaxia.<sup>59</sup> As manifestações oculares ocorrem em 10% dos indivíduos e incluem ardor ocular logo após o contacto, com hiperemia e edema conjuntival.<sup>60</sup> Esta reação inflamatória agrava ao longo de vários dias, com fotofobia, lacrimejo e formação de nódulos conjuntivais amarelados (oftalmia nodosa). Pode ocorrer toxicidade ocular precoce (conjuntivite, queratite e uveíte) e tardia (formação de cataratas e retinite).<sup>59,60</sup> As manifestações respiratórias não são frequentes e ocorrem após inalação de cerdas, provocando rinite, tosse, disfagia e dispneia por irritação da mucosa laríngea.<sup>59,60</sup>

O tratamento é exclusivamente sintomático e de suporte, com utilização de anti-histamínicos e corticoterapia tópica nas lesões cutâneas.<sup>59</sup> As situações de anafilaxia devem ser adequadamente tratadas com adrenalina.<sup>59</sup> A irrigação ocular e a remoção das cerdas, associadas a corticoide tópico, são geralmente suficientes em casos de exposição ocular.<sup>59</sup>

## CONCLUSÃO

Em território português, habitam várias espécies de animais venenosos capazes de causar doença clinicamente significativa. O reconhecimento do envenenamento, a correta identificação da espécie e o conhecimento sobre os efeitos das toxinas envolvidas são fundamentais para o tratamento e prognóstico. A gestão dos acidentes inclui medidas de primeiros-socorros e tratamento hospitalar; o último envolve cuidados de suporte e tratamento sintomático, podendo exigir a colaboração de uma equipa médica multidisciplinar que inclua infeciologistas, intensivistas, hematologistas, nefrologistas e cirurgiões, entre outros. Quando a imunoterapia antiveneno está disponível, é essencial o conhecimento sobre as particularidades da sua administração e riscos associados.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a colaboração de Pedro Sousa, investigador do Centro de Investigação em Biodiversidade e Recursos Genéticos (CIBIO), e de Antonina Santos, do

Instituto Português do Mar e da Atmosfera (IPMA). Agradecemos também as contribuições de Luís Guilherme Sousa e de Marco Caetano, na cedência de fotografias de espécies de ofídios, e de Mark Lavita, Miguel Fontes, Nuno Cabral e do GelAvista (IPMA), na cedência de fotografias das espécies marinhas.

## CONTRIBUTO DOS AUTORES

SRV; ICG; CS: Contribuição intelectual substancial direta, no desenho e elaboração do artigo. Participação na análise e interpretação dos dados. Participação na escrita do manuscrito, na revisão dos rascunhos, na revisão crítica do conteúdo e na aprovação da versão final.

DG; LAS: Contribuição intelectual substancial direta, no desenho e elaboração do artigo. Participação na análise e interpretação dos dados. Participação na escrita do manuscrito e na revisão dos rascunhos.

FM-F; FR; SX: Contribuição intelectual substancial direta, no desenho e elaboração do artigo. Participação na análise e interpretação dos dados. Participação na revisão crítica do conteúdo e na aprovação da versão final.

## 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

Os autores declaram não ter recebido subsídios ou bolsas para a elaboração deste artigo.

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Snakebite envenoming: a strategy for prevention and control. Geneva: WHO; 2019.
- Chippaux J. Snake-bites: appraisal of the global situation. Bull WHO. 1998;76:515-24.
- Chippaux J. Epidemiology of snakebites in Europe: a systematic review of the literature. Toxicon. 2012;59:86-99.
- Gutiérrez J, Calvete J, Habib A, Harrison R, Williams D, Warrell D. Snakebite envenoming. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17063.
- Paolino G, Di Nicola M, Pontara A, Didona D, Moliterni E, Mercuri S, et al. Vipera snakebite in Europe: a systematic review of a neglected disease. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34:2247-60.
- D'Hoore L, Anseeuw K. Preparing for venomous snake bites in Europe. Eur J Emerg Med. 2020;27:247-8.
- Estefanía Díez M, Alonso Peña D, García Cano P, López Gamo A. Tratamiento de la mordedura por víbora en España. Semergen. 2016;42:320-6.
- Martín-Sierra C, Nogué-Xarau S, Pinillos Echeverría M, Rey Pecharrmán JM. Envenenamiento por mordedura de serpiente en España. Emergencias. 2018;30:126-32.
- Williams H, Layfield H, Vallance T, Patel K, Bicknell A, Trim S, et al. The urgent need to develop novel strategies for the diagnosis and treatment of snakebites. Toxins. 2019;11:363.
- Warrell DA. Snake bite. Lancet. 2010;375:77-88.
- Gold BS, Dart RC, Barish RA. Bites of venomous snakes. N Engl J Med 2002;347:347-56.
- Lamb T, de Haro L, Lonati D, Brvar M, Eddleston M. Antivenom for European Vipera species envenoming. Clin Toxicol. 2017;55:557-68.
- Junghans T, Bodio M. Medically important venomous animals: biology, prevention, first aid, and clinical management. Clin Infect Dis. 2006;43:1309-17.
- de Haro L. Management of snakebites in France. Toxicon. 2012;60:712-8.
- World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. Guidelines for the management of snakebites. 2<sup>nd</sup> ed. New Delhi: WHO; 2016.
- Avau B, Borra V, Vandekerckhove P, De Buck E. The treatment of snake



- bites in a first aid setting: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10:e0005079.
17. Patrick Walker J, Morrison R, Stewart R, Gore D. Venomous bites and stings. *Curr Probl Surg*. 2013;50:9-44.
  18. Nayak KC, Jain AK, Sharda DP, Mishra SN. Profile of cardiac complications of snake bite. *Indian Heart J*. 1990;42:185-8.
  19. Ministère des Solidarités et de la Santé. Base de données publique des médicaments: VIPERFAV® - Résumé des caractéristiques du produit. 2019. [consultado 2020 ago 26]. Disponível em: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62203018&typedoc=R>.
  20. Boels D, Hamel JF, Bretaudeau Duguigne M, Harry P. European viper envenomings: assessment of Vipervax™ and other symptomatic treatments. *Clin Toxicol*. 2012;50:189-96.
  21. de Silva HA, Pathmeswaran A, Ranasinha CD, Jayamanne S, Samarakoon SB, Hittharage A, et al. Low-dose adrenaline, promethazine, and hydrocortisone in the prevention of acute adverse reactions to antivenom following snakebite: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS Med*. 2011;8:e1000435.
  22. Pulford CV, Wenner N, Redway ML, Rodwell EV, Webster HJ, Escudero R, et al. The diversity, evolution and ecology of Salmonella in venomous snakes. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13:e0007169.
  23. Pleguezuelos JM. Culebra bastarda - Malpolon monspessulanus. In: López P, Martín J, Martínez-Freiria F, editores. *Enciclopedia Virtual de los Vertebrados Españoles*. Madrid: Museo Nacional de Ciencias Naturales; 2017.
  24. Cardoso P, Almeida A. Envenenamento por aranhas em Portugal. verdade ou mito? *Acta Med Port*. 2010;23:33-8.
  25. Vutchev D. A case of intoxication after a bite by *Latrodectus tredecimguttatus*. *Scand J Infect Dis*. 2001;33:313-4.
  26. Rossignol PA, Feinsod FM. Arthropods directly causing human injury. In: Warren KS, Mahmoud AA, editors. *Tropical and geographical medicine*. New York: McGraw Hill, Inc; 1990. p.519-32.
  27. Yigit N, Bayram A, Ulasoglu D, Danisman T, Corak Ocal I, Sancak Z. *Loxosceles* spider bite in Turkey (*Loxosceles rufescens*, Sicariidae, Araneae). *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2008;14:178-87.
  28. Varl T, Grecn D, Kostanjšek R, Brvar M. Yellow sac spider (*Cheiracanthium punctiorum*) bites in Slovenia: case series and review. *Wien Klin Wochenschr*. 2017;129:630-3.
  29. Vetter RS, Isbister GK. Verified bites by the woodlouse spider, *Dysdera crocata*. *Toxicon*. 2006;47:826-9.
  30. Spiders of Europe. 2020. [consultado 2020 ago 28]. Disponível em: <https://araneae.nmbe.ch/data/485>.
  31. Naturdata – Biodiversidade online. *Scolopendra cingulata*. 2009-2018. [consultado 2020 ago 28]. Disponível em: <https://naturdata.com/especie/scolopendra-cingulata/14442/0/>.
  32. Universidade de Évora. Museu Virtual da Biodiversidade: *Scolopendra cingulata*. 2020. [consultado 2020 ago 26]. Disponível em: <https://www.museubiodiversidade.uevora.pt/elenco-de-especies/biodiversidade-actual/animais/artropodes/quilopodes/scolopendra-cingulata/>.
  33. Isbister GK, Bawaskar HS. Scorpion envenomation. *N Engl J Med*. 2014;371:457-63.
  34. Martin-Eauclaire MF, Bosmans F, Céard B, Diochot S, Bougus PE. A first exploration of the venom of the *Buthus occitanus* scorpion found in southern France. *Toxicon*. 2014;79:55-63.
  35. Ahmadi S, Knerr JM, Argemi L, Bordon KC, Pucca MB, Cerni FA, et al. Scorpion venom: detriments and benefits. *Biomedicines*. 2020;5:118.
  36. González JA, Vallejo JR. The scorpion in Spanish folk medicine: a review of traditional remedies for stings and its use as a therapeutic resource. *J Ethnopharmacol*. 2013;146:62-74.
  37. Chippaux JP, Goyffon M. Epidemiology of scorpionism: a global appraisal. *Acta Tropica*. 2008;107:71-9.
  38. Fitzgerald KT, Flood AA. Hymenoptera stings. *Clin Tech Small Anim Pract*. 2006;21:194-204.
  39. Smallheer BA. Bee and wasp stings: reactions and anaphylaxis. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2013;25:151-64.
  40. Zhang S, Liu Y, Ye Y, Wang XR, Lin LT, Xiao LY, et al. Bee venom therapy: potential mechanisms and therapeutic applications. *Toxicon*. 2018;148:64-73.
  41. Hon K, Leung A. Bee or wasp sting. *Wounds*. 2017;29:E70-2.
  42. Ericsson CD, Hatz C, Junghans T, Bodio M. Medically important venomous animals: biology, prevention, first aid, and clinical management. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1309-17.
  43. Sadler EA, Pitts JP, Wilson JS. Stinging wasps (Hymenoptera: Aculeata), which species have the longest sting? *Peer J*. 2018;6:e4743.
  44. Housecroft CE. The sting's the thing. *Chimia*. 2019;73:1037-8.
  45. Direção-Geral da Saúde. Norma nº 004/2012 de 15/11/2012 atualizada a 18/12/2014: Anafilaxia: Abordagem clínica. Portugal: DGS; 2014.
  46. Resuscitation Council UK. Emergency treatment of anaphylactic reactions – guidelines. London: RCUK; 2016.
  47. Ruiz Oropeza A, Mikkelsen S, Bindslev-Jensen C, Mortz CG. Pre-hospital treatment of bee and wasp induced anaphylactic reactions: a retrospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017;25:4.
  48. Padin XA, Alonso-Fernández A, Lijó A, Otero V, Otero J. Environmental drivers of lesser weaver stings on the northeast Atlantic coast (A Lanzada beach, Spain). *Ecol Indicators*. 2018;95:242-9.
  49. Haddad VJ, Barreiros JP. Animais aquáticos venenosos e perigosos da Europa com ênfase em Portugal Continental e Ilhas. *Atlântida Rev Cultura*. 2015:281-90.
  50. Barreiros JP, Gadig OB. Sharks and rays from the Azores: an illustrated catalogue. Angra do Heroísmo: Instituto Açoriano de Cultura; 2011.
  51. Halstead BW. Poisonous and venomous marine animals of the world. Feltham: Darwin Press; 1998.
  52. Recomendações Sobrasa. Lesões por águas vivas. 2017. [consultado 2020 set 14]. Disponível em: <https://www.sobrasa.org/lesoes-por-aguas-vivas-recomendacao-sobrasa/>.
  53. Mariottini GL, Giacco E, Pane L. The mauve stinger *Pelagia noctiluca* (Forsskål, 1775). Distribution, ecology, toxicity and epidemiology of stings. A review. *Mar Drugs*. 2008;6:496-513.
  54. Haddad V Jr, Virga R, Bechara A, Silveira FL, Morandini AC. An outbreak of Portuguese man-of-war (*Physalia physalis* - Linnaeus, 1758) envenoming in Southeastern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013;46:641-4.
  55. Tyring ST, Lupi O, Hengge UR. *Tropical dermatology*. London: Elsevier Churchill Livingstone; 2006.
  56. Encarnação J, Morais P, Baptista V, Cruz J, Teodósio Chicharo M. New evidence of marine fauna tropicalization off the southwestern Iberian Peninsula (southwest Europe). *Diversity*. 2019;11:48.
  57. Schulze A, Grimes C, Rudek T. Tough, armed and omnivorous: *Hermodice carunculata* (Annelida: Amphinomidae) is prepared for ecological challenges. *J Marine Biological Assoc*. 2017;97:1075-80.
  58. Glasby CJ, Timm T. Global diversity of polychaetes (Polychaeta; Annelida) in freshwater. *Hidrobiologia*. 2008;595:107-15.
  59. Rita A, Correia TE. Cutaneous and other reactions to the processionary caterpillar (Thametopoeae Pityocampa). *J Port Soc Dermatol Venereol*. 2016;74:147-51.
  60. Bonamonte D, Foti C, Vestita M, Angelini G. Skin Reactions to pine processionary caterpillar *Thaumetopoea pityocampa* Schiff. *Sci World J*. 2013;2013:867431.

## Revisiting the Concepts of Secondary Schizophrenia and Pseudoschizophrenia

### Revisitando os Conceitos de Pseudoesquizofrenia e Esquizofrenia Secundária

**Keywords:** Schizophrenia; Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders

**Palavras-chave:** Espectro da Esquizofrenia e Outros Transtornos Psicóticos; Esquizofrenia

Dear Editor,

We read with great interest the recent article published in your journal regarding psychosis associated with herbal products.<sup>1</sup>

We would like to congratulate the authors for such an elegant case report. The presented patient, an unusual case of toxic psychosis, could have been easily misdiagnosed as having schizophrenia. Clinicians have, for more than seven decades, and often with far less resources, available, been able to detect these pseudo-schizophrenic cases.<sup>2</sup> More recently, the term “pseudoschizophrenia” has been suggested, by some authors, to be used, before making the diagnosis of true schizophrenia, just like the term “pseudodementia” has been used before making the diagnosis of true dementia.<sup>3</sup>

We also agree with the authors when they highlighted the importance of secondary psychosis. Unfortunately, it is not rare to see patients presenting with psychotic syn-

dromes, and diagnosed with schizophrenia, even in the presence of past medical history of seizures. In our recently published cohort of 200 psychotic patients, we found a rate of 9.5% of secondary schizophrenia due to epilepsy.<sup>4</sup>

Schizophrenia is the ultimate diagnosis of exclusion in psychiatry. Schizophrenia is, we shall never forget, the great imitated, by many great imitators and small imitators.<sup>5</sup>

#### PROTECTION OF HUMANS AND ANIMALS

The author 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 author declares that he followed the protocols in use at their working center regarding patients' data publication.

#### 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

- Machado A, Dias-Amaral A, Silva A, Grangeia R. Perturbação delirante e produtos de ervanária: caso clínico. Acta Med Port. 2021;34:548-51.
- Heuyer G, Feld M, Juredieu C. Epilepsie et syndrome confusionnel chronique pseudo-schizophrénique par sténose congénitale de l'aqueduc; guérison par ventriculostomie. Ann Med Psychol. 1953;111:242-9.
- Taylor M. The Concept of Pseudoschizophrenia by Dr. Adityanjee. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol. 1998;11:174.
- Gama Marques J. Organic psychosis causing secondary schizophrenia in one-fourth of a cohort of 200 patients previously diagnosed with primary schizophrenia. Prim Care Companion CNS Disord. 2020;22:19m02549.
- Gama Marques J, Bento A. Schizophrenia: the great imitated (by many great imitators and small imitators). J Clin Neurosci. 2020;80:79.

João GAMA MARQUES✉<sup>1,2</sup>

1. Serviço de Psiquiatria Geral e Transcultural. Hospital Júlio de Matos. Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa. Lisboa. Portugal.

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

Autor correspondente: João Gama Marques. [joagamarques@gmail.com](mailto:joagamarques@gmail.com)

Recebido: 02 de julho de 2021 - Aceite: 06 de julho de 2021 - First published: 15 de setembro de 2021 - Online issue published: 02 de novembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021

<https://doi.org/10.20344/amp.16805>



## Intensive Care for COVID-19 Patients with Severe Mental Illness: A Call for Debate

### Cuidados Intensivos para Doentes COVID-19 com Doença Mental Grave: Um Apelo ao Debate

**Keywords:** COVID-19; Ethics; Intensive Care Units; Mental Disorders

**Palavras-chave:** COVID-19; Doença Mental; Ética; Unidades de Cuidados Intensivos

Dear Editor,

The COVID-19 pandemic is inflicting extraordinary and sustained demands on Intensive Care units (ICU) around the globe. The shortage of ICU beds and ventilators has placed intensivists in scenarios of great ethical complexity. The question as to who benefits from a scarce resource, on what grounds and to whom it is denied, touches on central basic rights of those affected, and raises fundamental issues of distributive justice. Currently, the admission of severely mentally ill patients to the limited resources of the ICU is still a matter of divergence between physicians.<sup>1</sup>

During the pandemic, the ICU triage process should consider clinical prospects such as individual benefit, ability to survive intensive care and previous functional status, along with the ethical principles of distributive justice and proportionality. Standing on non-utilitarian views, some European countries rejected ICU triage based on mental and physical impairment, claiming the paramount value of human life and that every life is worth saving.<sup>2</sup>

While saving most lives seems like a legitimate definition of efficiency in this context, it is not an unequivocal ethical choice. One might argue that saving most lives is only one of various possible ways to maximize optimal medical care - physicians may also aim to preserve quality and not just quantity of life. Functional status (FS) at baseline is a central

factor regarding the decision to admit or refuse a patient to the ICU.<sup>3</sup> FS is commonly assessed using instruments such as the Clinical Frailty scale<sup>4</sup> or the ECOG Performance Status.<sup>5</sup> However, FS assessment instruments are not validated for application in psychiatric populations and do not take into account mental health related issues, and therefore offer limited ground for patient triage. This may lead to conflicting judgments, eventually paving the way to possible undue discrimination of individuals with a severe psychiatric disorder and broadening pre-existing health inequalities, given that determinants of ill-health often cluster in groups that are socially deprived, such as patients with severe mental illness.

The duty of care is foundational to medical practice. Our reflection calls for the need of a collective debate, informed by ethical values and recommendations, which supports the expansion of triage processes that protect vulnerable severely mentally ill patients. This path, guided by clear ethical principles and aided by continuous research, is the best way to preserve individual interests and to ensure equity in the management of health resources during the pandemic.

#### AUTHORS CONTRIBUTION

DM, NVB, AC, JG: All authors contributed equally to the conception and design of the paper, draft and critical review.

#### 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. Guidet B, de Lange DW, Boumendil A, Leaver S, Watson X, Boulanger C, et al. The contribution of frailty, cognition, activity of daily life and comorbidities on outcome in acutely admitted patients over 80 years in European ICUs: the VIP2 study. *Intensive Care Med.* 2020;46:57-69.
2. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649-55.
3. Fond G, Pauly V, Leone M, Llorca PM, Orleans V, Loundou A, et al. Disparities in intensive care unit admission and mortality among patients with schizophrenia and COVID-19: a national cohort study. *Schizophr Bull.* 2021;47:624-34.
4. Verweij M, van de Vathorst S, Schermer M, Willems D, de Vries M. Ethical advice for an intensive care triage protocol in the COVID-19 pandemic: lessons learned from The Netherlands. *Public Health Ethics.* 2020;13:157-65.
5. James FR, Power N, Laha S. Decision-making in intensive care medicine - a review. *J Intensive Care Soc.* 2018;19:247-58.

Diana MOURA<sup>1</sup>, Nuno VIEIRA E BRITO<sup>2</sup>, Ana CABRAL<sup>1</sup>, João GOUVEIA<sup>3</sup>

1. Psychiatry Department. Coimbra Hospital and University Centre. Coimbra. Portugal.

2. Internal Medicine Department. Northern Lisbon Hospital and University Centre. Lisbon. Portugal.

3. Intensive Care Medicine Department. Northern Lisbon Hospital and University Centre. Lisbon. Portugal.

Autor correspondente: Diana Moura. [dianamoura@gmail.com](mailto:dianamoura@gmail.com)

Recebido: 20 de agosto de 2021 - Aceite: 24 de agosto de 2021 - *Online issue published:* 02 de novembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021

<https://doi.org/10.20344/amp.17031>



## Há Artefactos e Artefactos

### Some Artifacts Matter More Than Others

**Palavras-chave:** Artefactos; Radiografia Torácica

**Keywords:** Artifacts; Radiography, Thoracic

Caro Editor,

O termo artefacto deriva do latim *arte + factus*, e significa 'fazer arte'. Foi utilizado pela primeira vez pelo poeta inglês Samuel Taylor Coleridge em 1821.<sup>1</sup>

A maioria dos artefactos em radiologia refere-se a imagens que não existem na realidade e que resultam de particularidades do meio imagiológico ou de objetos exteriores ao paciente, como por exemplo, joias, *piercings*, botões, anéis, fios de monitorização cardíaca, etc.<sup>1</sup>

Não estão publicados estudos sobre a incidência, implicações e os custos dos artefactos. Contudo, é consensual que tudo deve ser feito para evitar a sua ocorrência e, na prática clínica, é frequente a repetição de exames para a clarificação de dúvidas clínicas. Estes exames têm sempre um custo associado ao processo de investigação, bem como um acréscimo de exposição, nomeadamente de radiação, por parte de doente.

Alguns artefactos permitem uma leitura diferente e mais abrangente que pode, inclusivamente, ultrapassar o âmbito exclusivo da realização do meio complementar de diagnóstico.

Esta carta ao editor retrata a ocorrência de um artefacto grosseiro na radiografia de tórax anteroposterior de um doente internado numa unidade de cuidados intensivos do Serviço Nacional de Saúde (SNS), na véspera da sua transferência para outro serviço de outro hospital (Fig. 1A). Este artefacto obrigou à repetição desnecessária do exame (Fig. 1B) após a remoção manual dos fios de monitorização

cardíaca, de modo a permitir a sua transferência, com prejuízo de utilização de recursos e de tempo de internamento. A este propósito simulámos um procedimento de 'excisão cirúrgica intracardiaca' de elevada complexidade para remoção de lesão filiforme intracavitária, múltipla e emaranhada com envolvimento parenquimatoso pulmonar apical esquerdo.

Pretende-se assim, e a propósito de um artefacto grosseiro, alertar para três tópicos que consideramos essenciais: i) os artefactos são prejudiciais, consomem tempo e recursos e devem ser sempre evitados; ii) há artefactos que, de tão evitáveis não são admissíveis; iii) a propósito do procedimento simulado, a facilidade com que se promove o nada.

Este artefacto permitiu-nos uma leitura mais abrangente do seu impacto imagiológico e fez-nos questionar a banalização, cada vez mais frequente, da anormalidade com que trabalhamos diariamente no SNS. Fica a dúvida se a banalização da anormalidade não será um sinal da crescente degradação das condições de trabalho e da desvalorização do exercício da atividade médica.

#### CONTRIBUTO DOS AUTORES

DB, FF: Ambos os autores contribuíram igualmente para a concepção, recolha dos dados, tratamento e elaboração do manuscrito.

#### CONFLITOS DE INTERESSE

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

#### FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho foi realizado sem contributo de subsídios ou bolsas.

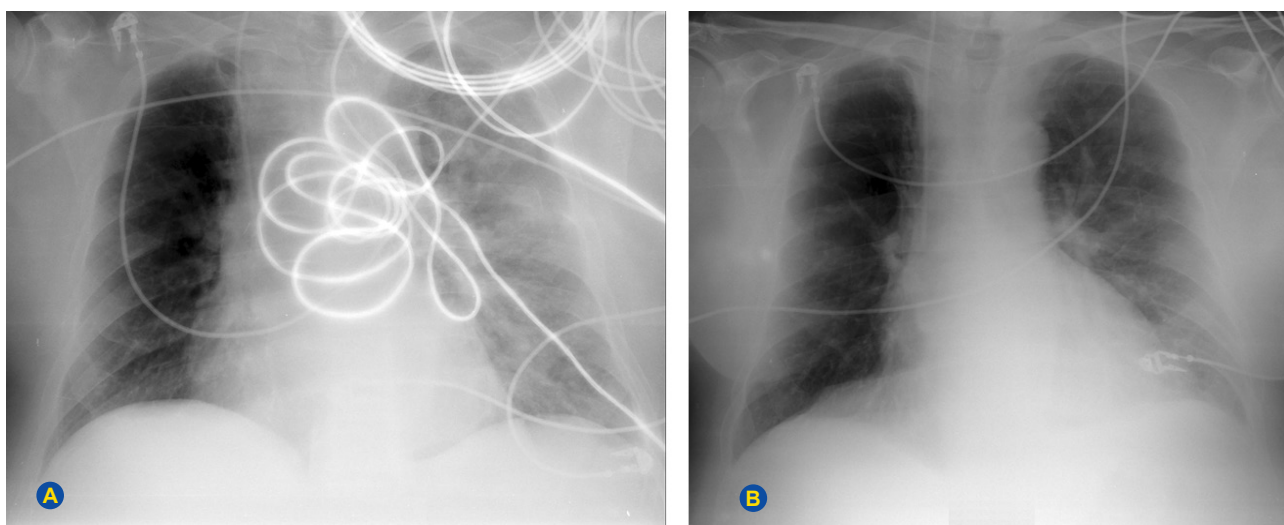


Figura 1 – Radiografia do tórax anteroposterior antes (A) e depois do procedimento (B)

#### REFERÊNCIAS

1. Radiopedia. Radiological image artifact. [consultado 2021 ago 24]. Disponível em: <https://radiopaedia.org/articles/radiological-image-artifact?lang=us>.

Diogo BAPTISTA<sup>1</sup>, Filipe FROES<sup>1</sup>

1. Departamento do Tórax. Hospital Pulido Valente. Centro Hospitalar e Universitário Lisboa Norte. Lisboa. Portugal.

Autor correspondente: Diogo Baptista. [diogobaptista36@gmail.com](mailto:diogobaptista36@gmail.com)

Recebido: 24 de agosto de 2021 - Aceite: 25 de agosto de 2021 - Online issue published: 02 de novembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021

<https://doi.org/10.20344/amp.17056>

## The Importance of Patch Testing in Anogenital Dermatitis: Ten-Year Experience of a Tertiary Referral Center in Northern Portugal

### A Importância dos Testes Epicutâneos na Dermatite Anogenital: Dez Anos de Experiência de um Centro de Referência Terciário no Norte de Portugal

**Keywords:** Anus Diseases; Dermatitis, Allergic Contact; Genital Diseases, Female; Genital Diseases, Male; Patch Tests; Portugal**Palavras-chave:** Dermatite Alérgica de Contato; Doenças do Ânus; Doenças dos Genitais Femininos; Doenças dos Genitais Masculinos; Portugal; Testes do Emplastro

Dear Editor,

Anogenital dermatitis is an underreported and underdiagnosed inflammatory skin disease that affects both women and men.<sup>1,2</sup> Allergic contact dermatitis (ACD) affecting the anogenital area is more likely to be developed in skin that was previously injured or exposed to several allergens and irritants.<sup>2,3</sup> We aimed to provide data from a Portuguese tertiary referral center regarding this overlooked condition that is associated with impaired quality of life.

A retrospective analysis was conducted among patients with anogenital dermatitis who underwent patch testing from January 2009 to December 2019. All patients were patch tested with the Portuguese Contact Dermatitis Research Group baseline series; cosmetics (n = 11); textile colors and finishing (n = 10); fragrances (n = 1); local anesthetics (n = 7); medicines (n = 5) (Chemotechnique Diagnostics, Vellinge, Sweden®); and personal products 'as is' (n = 24).

Fisher's test was used, and the significance level alpha (p) was set to 0.05.

Informed consent and ethical approval were not obtained as all data were collected as part of routine clinical care, and retrospectively aggregated and anonymized for the analysis purpose. A total of 47 patients were tested during the study period (55.3% were female; mean age of 48.3 ± 13.8 years). Exclusive anogenital involvement was observed in 78.7% of patients, while the remaining 21.3% also had extragenital involvement. The final diagnosis of ACD was established in 42.6% of patients, and half of those patients had one or more relevant reactions in patch testing. Males with exclusive anogenital involvement were more likely to have ACD as the final diagnosis (60.0% vs 45.5%). Patients with concomitant extragenital involvement were less likely to have ACD as the final diagnosis [n = 1 (10.0%) vs n = 19 (51.5%); p < 0.05].

Topical anesthetics (caine mix III 10% pet; 18.4%), fragrances (fragrance mix I 8.0% pet; 15.8%) and preservatives (methyl dibromo glutaronitrile 0.3% pet; 10.5%) were the most identified allergens (Table 1). Medicines were the most frequent source of sensitization (50.0%) – mainly formulations with cinchocaine and tetracaine (89.0%) (Table 1).

Other than ACD, the most frequent diagnoses were *lichen simplex chronicus* (42.0%), irritative eczema (31.0%), inverse psoriasis (7.6%), seborrheic eczema (7.6%) and other dermatoses (11.8%).

Our findings are in line with a recently published large retrospective cross-sectional study,<sup>2</sup> but other large case series point towards distinct allergen culprits.<sup>4</sup> Regarding the culprits of ACD, differences between distinct European countries have been described over the years, which makes it essential to contribute with data on the Portuguese scenario.<sup>5</sup>

A careful workup is essential in order to establish an accurate final diagnosis. We suggest that individuals with anogenital dermatitis, especially those without extragenital involvement and history of application of topical medicines, should undergo comprehensive patch testing so that the prompt identification of the culprits can be made. Topical medicines, such as those for the treatment of hemorrhoids, should be used cautiously, avoiding combinations of medicines that might have a high allergenic potential. The presence of fragrances, preservatives, and surfactants in topical medicines and personal care products are also possible sources for sensitization. Most allergens are everyday substances that are harmless to most people. However, its presence in topical medicines and personal care products is constantly changing. Therefore, an early evaluation is required in suspicious cases.

#### AUTHORS CONTRIBUTION

JL, MLM: Conception and design; draft of the article; data collection, critical review.

MN, IL: Conception and design; critical review.

MS: Critical review of the article.

#### 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.

Table 1 – Patch testing results of patients with a final diagnosis of allergic contact dermatitis

| Number of relevant allergen reactions |            |
|---------------------------------------|------------|
| 1                                     | 10 (50.0%) |
| ≥ 1                                   | 10 (50.0%) |
| Positive allergens                    |            |
| Caine mix III 10,0% pet <sup>a</sup>  | 7 (18.4%)  |
| Personal products 'as is'             | 7 (18.4%)  |
| Fragrance mix I 8.0% pet <sup>b</sup> | 6 (15.8%)  |
| Methyldibromo glutaronitrile 0.3% pet | 4 (10.5%)  |
| Peru balsam 25% pet                   | 2 (5.3%)   |
| Methylisothiazolinone 0.05% aq        | 2 (5.3%)   |
| Formaldehyde 1.0% aq                  | 2 (5.3%)   |
| Imidazolidinyl urea 2% aq             | 1 (2.6%)   |
| Cocamidopropyl betaine 1% aq          | 1 (2.6%)   |
| Sorbic acid 2.0% pet                  | 1 (2.6%)   |
| Triclosan 2.0% pet                    | 1 (2.6%)   |
| Colophonium 20.0% pet                 | 1 (2.6%)   |
| Hydrocortisone-17-butyrate 1.0% pet   | 1 (2.6%)   |
| Budesonide 0.1% pet                   | 1 (2.6%)   |
| Disperse blue 106 1.0% pet            | 1 (2.6%)   |
| Source of sensitization               |            |
| Medicines <sup>Δ</sup>                | 9 (50.0%)  |
| Cosmetics                             | 6 (33.3%)  |
| Clothing                              | 1 (5.6%)   |
| Other                                 | 4 (11.1%)  |

<sup>a</sup> Benzocaine 5.0%, Dibucaine hydrochloride 2.5%, Tetracaine hydrochloride 2.5%

<sup>b</sup> Cinnamyl alcohol, cinnamal, hydroxycitronellal, amyl cinnamal, geraniol, eugenol, isoeugenol oakmoss absolute (1.0%)

<sup>Δ</sup> 89.0% corresponded to topical applications for treatment of hemorrhoids

Aq: aqueous; pet: petrolatum

## DATA CONFIDENTIALITY

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

## COMPETING INTERESTS

The authors have declared that no competing interests exist.

## REFERENCES

1. Pestana C, Gomes R, Pinheiro V, Gouveia M, Antunes I, Gonçalves M. Main causes of occupational allergic contact dermatitis: a three year study in the Center of Portugal. *Acta Med Port.* 2016;29:449-55.
2. Warsaw EM, Kimyon RS, Silverberg JI, Belsito DV, DeKoven JG, Maibach HI, et al. Evaluation of patch test findings in patients with anogenital dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2020;156:85-91.
3. Yale K, Awosika O, Rengifo-Pardo M, Ehrlich A. Genital allergic contact dermatitis. *Dermatitis.* 2018;29:112-9.
4. Bauer A, Oehme S, Geier J. Contact sensitization in the anal and genital area. *Top Appl Mucosa.* 2011;40:133-41.
5. Uter W, Werfel T, White IR, Johansen JD. Contact allergy: a review of current problems from a clinical perspective. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15:1108.

Joel REIS<sup>✉1</sup>, Maria Luísa MARQUES<sup>2</sup>, Miguel NOGUEIRA<sup>1</sup>, Manuela SELORES<sup>1</sup>, Inês LOBO<sup>1</sup>

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

2. Serviço de Imunoalergologia. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto. Portugal.

Autor correspondente: Joel Reis. [joelreis@outlook.com](mailto:joelreis@outlook.com)

Recebido: 21 de dezembro de 2020 - Aceite: 25 de agosto de 2021 - First published: 13 de setembro de 2021 - Online issue published: 02 de novembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021

<https://doi.org/10.20344/amp.15568>



## Training of Healthcare Professionals in Dealing with the Stigma of Mental Illness

### Formação de Profissionais de Saúde para Lidar com o Estigma das Doenças Mentais

**Keywords:** Attitude of Health Personnel; Mental Disorders; Portugal; Psychiatry; Social Stigma

**Palavras-chave:** Atitude do Pessoal de Saúde; Estigma Social; Perturbações Mentais; Portugal; Psiquiatria

To the Editor:

We have read with interest your article Vilar *et al* "Decrease in Stigma Towards Mental Illness in Portuguese Medical Students After a Psychiatry Course", which stated that medical students showed a decrease in stigma towards people with mental illnesses after attending a psychiatry course.<sup>1</sup>

It is essential to know about stigma, which is considered a factor that influences and may cause people with mental health problems to abandon the treatment they receive due to lack of empathy and understanding of the situation they are going through.<sup>2</sup> In addition, several studies have shown that many healthcare professionals have a pessimistic perception of the current situation and recovery of people with mental illness, which leads to negative attitudes towards the care of these people.<sup>3</sup> The presence of stigmatizing attitudes may cause people with mental illness to reduce their interest in seeking treatment, which will have a negative

impact on their mental health.<sup>4</sup>

The lack of knowledge and the negative attitude of healthcare professionals towards people with mental illness can lead to stigma against them. Therefore, it is essential that health sciences schools develop courses and training on this topic and also promote internships in healthcare institutions, so that healthcare professionals can become aware and learn in depth about the experiences of these people. This could help break stereotypes, reduce or eliminate stigma and consequently provide quality care.<sup>5</sup>

Finally, it is important to carry out more studies on the attitudes of healthcare professionals in terms of stigma towards people with mental illness. This could boost the implementation not only of more courses and training programs but also of an undergraduate level curriculum covering topics that define the importance and care of mental health.

#### AUTHORS CONTRIBUTION

All authors contributed equally to the concept, draft, review and edition of the work.

#### COMPETING INTERESTS

The authors have declared that no competing interests exist.

#### FUNDING SOURCES

No funding was received for this research.

#### REFERENCES

1. Vilar R, Santos V, Madeira N. Decrease in stigma towards mental illness in Portuguese medical students after a Psychiatry course. *Acta Med Port.* 2021;34:498-506.
2. Rüsç N, Angermeyer M, Corrigan P. El estigma de la enfermedad mental: conceptos, consecuencias e iniciativas para reducirlo. *Eur Psychiatry.* 2006;13:165-76.
3. Corrigan P, Druss B, Perlick D. The impact of mental illness stigma on seeking and participating in mental health care. *Psychol Sci Public Interest.* 2014;15:37-70.
4. Fernando SM, Deane FP, McLeod HJ. Sri Lankan doctors' and medical undergraduates' attitudes towards mental illness. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2010;45:733-39.
5. Oliveira AM, Machado D, Fonseca JB, Palha F, Silva Moreira P, Sousa N, et al. Stigmatizing attitudes toward patients with psychiatric disorders among medical students and professionals. *Front Psychiatry.* 2020;11:326.

Miguel A. SAAVEDRA-LÓPEZ✉<sup>1</sup>, Ronald M. HERNÁNDEZ<sup>2</sup>, Xiomara M. CALLE-RAMIREZ<sup>3</sup>

1. Departement of Psychology. Facultad de Humanidades. Universidad Continental. Cusco. Perú.

2. Departement of Psychology. Facultad de Medicina. Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo. Chiclayo. Perú.

3. Departement of Psychology. Facultad de Ciencias Sociales. Universidad Nacional de Tumbes. Tumbes. Perú.

Autor correspondente: Miguel A. Saavedra-López. [msaavedra@continental.edu.pe](mailto:msaavedra@continental.edu.pe)

Recebido: 25 de agosto de 2021 - Aceite: 28 de agosto de 2021 - *Online issue published:* 02 de novembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021

<https://doi.org/10.20344/amp.17062>



## Raising Awareness about Adult Autism Spectrum Disorder

### Sensibilizando para a Perturbação do Espectro do Autismo no Adulto

**Keywords:** Attention Deficit Hyperactivity Disorder; Autistic Disorder; Neurodevelopmental Disorders; Transition to Adult Care  
**Palavras-chave:** Perturbação do Deficit de Atenção com Hiperatividade; Perturbação Autística; Perturbação do Neurodesenvolvimento; Transição para Assistência do Adulto

Dear Editor,

Martins Halpern *et al*<sup>1</sup> presented the experience of their specialized center while highlighting the challenges of diagnosing and treating autism spectrum disorders in early infancy. However, problems in the approach of these and other neurodevelopmental disorders are not limited to the early stages of life. Their work prompted us to briefly highlight challenges arising in other phases of the life cycle and raise awareness of this condition.

Patients with neurodevelopmental disorders, including autism spectrum disorder (ASD) and attention deficit and hyperactivity disorder, are often lost in the transition from children and young people's healthcare services to adult services.<sup>2,3</sup> Patients who are not lost in this transition may prove even more challenging, since most have no previously known psychiatric history or a previously established diagnosis.<sup>3</sup> Some individuals who suffer from these disorders present milder symptoms and often remain undiagnosed until adulthood. When eventually presenting to adult psychiatry services, these diagnoses are often also overlooked, with patients frequently diagnosed with different personality disorders (including schizoid and borderline personality disorder) or with other psychiatric comorbidities (depression, stress-related and anxiety disorders), and therefore deprived of specific psychosocial interventions or evidence-based treatments directed at the particular needs of patients with autism related disorders.<sup>2,4</sup> Interestingly, individuals with high functioning ASD present more often to psychiatric services and yet they remain without a proper diagnosis until later stages in life.<sup>3</sup>

Overall, available national clinical recommendations provide general advice suggesting the assessment of adults presenting with inadequate social interaction, cognitive and behavioural rigidity, restricted interests and previous medi-

cal history of neurodevelopmental disorders.<sup>1,5</sup> Although it is useful, the translation of these general principles in everyday clinical practice is not as straightforward as it may seem. Challenges include the clinical heterogeneity of ASD, ranging from complex genetic conditions with learning disability to high functioning individuals who adapted and developed strategies to overcome autistic deficits.<sup>3,4</sup> Conceptualization of neurodevelopmental disorders, their neurobiology and different ways in which they affect functioning, quality of life and overall medical care, need to be considered and properly studied in order to ensure that minimal standards in the provision of care to individuals are met, including a smoother and well planned transition from child to adult healthcare services. Specific issues to be considered include the diagnostic challenges, psychiatric comorbidities, and lack of social support (reduced number of institutions, aging family caregivers, etc.).

The authors work in an institution with services providing care to adolescents and young adults in transition to adult psychiatric care (both in inpatient units and outpatient clinics), as well as a specialized outpatient clinic for patients with adult attention deficit disorder and neurodevelopmental disorders. This experience highlights the shortcomings felt in the care previously provided to these patients. The important message is that, although much has advanced since the initial descriptions of these disorders, there is still much to be done. It is essential to raise awareness and advocate for the specific medical and societal needs of adult individuals who suffer from the effect of these symptoms in their daily life, with profound impact in their general health and overall well-being.

#### AUTHORS CONTRIBUTION

TT: Design, draft of the paper, critical review.

JS: Critical review.

#### 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

- Martins Halpern C, Caldeira da Silva P, Costa D, Nascimento MJ, Mesquita Reis J, Martins MT, et al. A perturbação do espectro do autismo na primeira infância: o modelo do Centro de Estudos do Bebê e da Criança de Avaliação Diagnóstica e Intervenção Terapêutica. Acta Médica Port. 2021 (in press). doi: 10.20344/amp.13397.
- Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. Lancet. 2018;392:508-20.
- Barahona-Corrêa B. The high-functioning group: high-functioning autism and Asperger syndrome in adults. In: Barahona Corrêa B, van der Gaag RJ, editors. Autism Spectrum Disorders in Adults. New York: Springer International Publishing; 2017. p.129-78.
- Swetlik C, Earp SE, Franco KN. Adults with autism spectrum disorder: Updated considerations for healthcare providers. Cleve Clin J Med. 2019;86:543-53.
- Howes OD, Rogdaki M, Findon JL, Wichers RH, Charman T, King BH, et al. Autism spectrum disorder: consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2018;32:3-29.



Tomás TEODORO<sup>1,2,3</sup>, José SALGADO<sup>1,4,5</sup>

1. Early Intervention Unit (Clínica 1 Unidade Partilhada para Adolescentes e Jovens Adultos). Department of Psychiatry. Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa. Lisbon. Portugal.
2. Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder & Neurodevelopmental Disorders Outpatient Clinics. Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa. Lisbon. Portugal.
3. Comprehensive Health Research Centre. Universidade NOVA de Lisboa. Lisbon. Portugal.
4. Young Adults (Sub-25) Outpatient Clinics. Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa. Lisbon. Portugal.
5. Community Adult Mental Health Team MESMO – Mafra Espaço de Saúde Mental e Ocupacional. Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa. Lisbon. Portugal.

Autor correspondente: Tomás Teodoro. [tomasteodoro@chpl.min-saude.pt](mailto:tomasteodoro@chpl.min-saude.pt)

Recebido: 14 de junho de 2021 - Aceite: 14 de setembro de 2021 - Online issue published: 02 de novembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021

<https://doi.org/10.20344/amp.16728>

## The EU Digital COVID Certificate: Should We Differentiate Between Previously Infected and Fully Vaccinated People?

### Certificado Digital COVID da EU: Devemos Distinguir as Pessoas Previamente Infetadas das que Têm Vacinação Completa?

**Keywords:** COVID-19; COVID-19 Vaccines; European Union; Mass Vaccination; SARS-CoV-2

**Palavras-chave:** COVID-19; SARS-CoV-2; Vacinação em Massa; Vacinas contra COVID-19; União Europeia

The EU Digital COVID Certificate will be a proof that a person has been vaccinated against COVID-19, received a negative test result, or recovered from COVID-19. The EU has set the maximum validity period of the certificate of recovery at 180 days. There is no maximum validity foreseen for vaccination certificates.<sup>1</sup>

What is the evidence behind this decision?

Previously infected individuals have very low risk for reinfection at least six to eight months after the primary infection, as observed both in healthcare workers (HCW) and in the general population. And those who get infected are mainly asymptomatic or have non-severe symptoms.<sup>2-5</sup>

A study performed in England with a population of HCW has found that those with previously positive SARS-CoV-2 antibodies had a 99.8% lower risk of new infection compared to participants with previously negative serology, when restricting reinfections to confirmed and probable cases.<sup>4</sup>

The protection period conferred from previous infection is being extended as new evidence is available with the progression of the pandemic. A study with HCW in Ohio suggests that SARS-CoV-2 infection may provide protection against reinfection for 10 months or longer.<sup>5</sup> More recently, Turner *et al* have demonstrated that SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells and memory B cells in humans.<sup>6</sup>

The progressive decay in antibody titers that has been documented is observed in other infections after vaccination and does not necessarily mean a waning of protection to reinfection. T-cell mediated immunity (T-CD4+ and T-CD8+ specific) seems more important than neutralizing antibodies for the clinical impact of the infection.<sup>7</sup>

The protection conferred was observed regardless of the clinical severity of the primary infection.<sup>4,5</sup> In fact, the immunological priming is the same. Both symptomatic and asymptomatic previously infected people showed a similar, immediate and robust antibody production after a subsequent administration of one vaccine dose.<sup>8</sup>

We already have good immunologic and clinical evidence of long-lasting protection against reinfection in patients who recovered from infection.

What do we know about vaccinated people?

The best results published regarding vaccine effectiveness were those of Israel, with a follow-up period of seven days to three months after the second dose of the mRNA BNT162b2 vaccine. The protection was 92% against infection and 94% against symptomatic infection.<sup>9</sup>

Regarding efficacy against variants of concern (VOCs), no better protection is expected to be achieved by people who had been immunized through vaccination than by those who recovered from infection, since the immunological response is directed towards multiple viral antigens and not just the spike protein.<sup>4,5</sup> In fact, a recent retrospective cohort study from Israel showed that the immunity acquired through infection conferred a better and longer lasting protection against infection, symptomatic disease and hospitalization caused by the Delta variant of SARS-CoV-2, compared to the BNT162b2 two-dose vaccine-induced immunity.<sup>10</sup>

The answer to the question whether the EU Digital COVID Certificate should differentiate between previously infected and fully vaccinated people should rely on the fact that, until now, previous infection has proved to be better and longer lasting than the vaccines.

So why decide in the opposite way?

### PROTECTION OF HUMANS AND ANIMALS

The author declares 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 author declares that he followed the protocols in use at their working center regarding patients' data publication.

**COMPETING INTERESTS**

The author has no conflicts of interest.

**FUNDING SOURCES**

This comment has no founding sources.

**REFERENCES**

1. European Parliament and Council. Regulation (EU) 2021/953 of the European Parliament and of the Council of 14 June 2021 on a framework for the issuance, verification and acceptance of interoperable COVID-19 vaccination, test and recovery certificates (EU Digital COVID Certificate) to facilitate free movement during the COVID-19 pandemic (Text with EEA relevance). [accessed 2021 Jun 22]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32021R0953>.
2. Breathnach AS, Riley PA, Cotter MP, Houston AC, Habibi MS, Planche TD. Prior COVID-19 significantly reduces the risk of subsequent infection, but reinfections are seen after eight months. *J Infect.* 2021;82:e11–2.
3. Abu-Raddad L, Chemaitelly H, Malek J, Ahmed A, Mohamoud Y, Younuskunju S, et al. Assessment of the risk of SARS-CoV-2 reinfection in an intense re-exposure setting. *Clin Infect Dis.* 2020 (in press). doi: 10.1093/cid/ciaa1846.
4. Hall V, Foulkes S, Charlett A, Atti A, Monk E, Simmons R, et al. SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England: a large, multicentre, prospective cohort study (SIREN). *Lancet.* 2021;397:1459–69.
5. Shrestha NK, Burke PC, Nowacki AS, Terpeluk P, Gordon SM. Necessity of COVID-19 vaccination in previously infected individuals. *medRxiv.* 2021.06.01.21258176. doi: 10.1101/2021.06.01.21258176
6. Turner J, Kim W, Kalaidina E, Goss C, Rauseo A, Schmitz A, et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nature* 2021;595:421–5.
7. Moderbacher C, Ramirez S, Dan J, Grifoni A, Hastie K, Weiskopf D, et al. Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell.* 2020;183:996–1012.
8. Saadat S, Tehrani Z, Logue J, Newman M, Frieman MB, Harris AD, et al. Binding and neutralization antibody titers after a single vaccine dose in HCWs previously infected with SARS-CoV-2. *JAMA.* 2021;325:1467–9.
9. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz M, et al. BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med.* 2021;384:1412–23.
10. Gazit S, Shlezinger R, Perez G, Lotan R, Peretz A, Ben-Tov A, et al. *medRxiv.* 2021.08.24.21262415. doi: 10.1101/2021.08.24.21262415

José Gonçalo MARQUES✉<sup>1,2</sup>

1. Paediatric infectious Diseases Unit. Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte. Lisbon. Portugal.

2. Portuguese National Committee on Vaccination. Lisbon. Portugal.

Autor correspondente: José Gonçalo Marques. [jgmarques7@gmail.com](mailto:jgmarques7@gmail.com)

**Recebido:** 07 de julho de 2021 - **Aceite:** 22 de setembro de 2021 - **Online issue published:** 02 de novembro de 2021

Copyright   Ordem dos Médicos 2021

<https://doi.org/10.20344/amp.16830>





PubMed

