

---

# ACTA MÉDICA PORTUGUESA

---

ACTA MED PORT.

ISSN:0870-399X

e-ISSN:1646-0758



12 | 21

Número 12  
Série II  
Lisboa

Volume 34  
Dezembro 2021  
Publicação Mensal



## Corpo Editorial

**Editor-Chefe:** Tiago Villanueva, Acta Médica Portuguesa. Lisboa. Portugal.

**Editores-Chefe Adjuntos:** Helena Donato, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.; Pedro Escada, Diretor do Serviço de Otorrinolaringologia. Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental. Lisboa. Portugal.

**Editores Associados:** Henrique Alexandrino, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.; Bernardo Gomes, Unidade de Saúde Pública Entre Douro e Vouga I. Santa Maria da Feira. Portugal.; Filipe Martinho, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca. Amadora. Portugal.; Edgar Mesquita, Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto. Porto. Portugal.; Marina Pinheiro, Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto. Portugal.; João Carlos Ribeiro, Consultor Médico em Otorrinolaringologia. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.; Tiago Torres, Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto. Portugal.

**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(12) - Dezembro 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>

**Open Access:** A Acta Médica Portuguesa é licenciada sob uma Licença Creative Commons - Attribution Non-Commercial (CC BY NC).

## Conselho Científico

### Alberto Costa

Sociedade Portuguesa de Gestão de Saúde. Lisboa. Portugal.

### António Marques

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

### António Reis Marques

Presidente do Colégio de Especialidade de Psiquiatria da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

### António Vieira

Presidente do Colégio da Especialidade de Doenças Infecciosas da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

### Augusto Faustino

Instituto Português de Reumatologia. Lisboa. Portugal.

### Carla Bentes

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

### Carlos Cortes

Presidente Região Centro da Ordem dos Médicos. Coimbra. Portugal.

### Eduardo Netto

Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, EPE. Lisboa. Portugal.

### Eduardo Ribeiro

Angelini Pharma Portugal. Cruz Quebrada. Portugal.

### Fátima Serrano

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

### Henrique Soares

Serviço de Neonatologia. Centro Hospital Universitário de São João. Porto. Portugal.

### Isabel Galriça Neto

Unidade de Cuidados Continuados e Cuidados Paliativos. Hospital da Luz-Lisboa. Lisboa. Portugal.

### Iva Oliveira de Brito

Centro Hospitalar e Universitário de S. João. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

### João Guerra da Costa

Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

### João Lima Bernardes

Professor catedrático de Ginecologia e Obstetrícia. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

### José Artur Paiva

Serviço de Medicina Intensiva. Centro Hospitalar Universitário de São João. Porto. Portugal.

### José Ferreira Leal

Coordenador de Saúde Ocupacional. Departamento de Sustentabilidade e Segurança. PROEF - Eurico Ferreira Portugal, S.A. Trofa. Portugal.

### José G. Merino

Georgetown University Medical Center. Washington. United States of America.

### José Miguens

Presidente do Colégio da Especialidade de Neurocirurgia da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

### José Pinho Marques

Unidade de Saúde e Performance. Federação Portuguesa de Futebol. Lisboa. Portugal.

### José Santos Almeida

ISMAI / Hospital Lusitadas Porto / i3S. Porto. Portugal.

### Jorge Amil Dias

Presidente do Colégio de Especialidade de Pediatria da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

### Jorge Coutinho

Presidente do Colégio de Especialidade de Ortopedia Infantil da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

### Luis Costa

Presidente do Colégio de Especialidade de Oncologia da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

### Manuel Abecasis

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

### Manuel Teixeira Veríssimo

Centro Hospitalar Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.

### Matthew Clarke

Institute of Cancer Research / University College London Hospitals. London. United Kingdom.

### Miguel Mendes

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

### Oscar Camacho

Unidade de Medicina Hiperbárica. Hospital Pedro Hispano. Matosinhos. Portugal.

### Paulo Santos

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

### Paulo Santos

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

### Pedro Cunha

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

### Rui Fernandes de Almeida

Presidente do Colégio de Especialidade de Angiologia e Cirurgia Vasculard da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

### Rui Henrique

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

### Teresa Magalhães

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



# A Importância da Qualidade do Ar Interior na Pandemia de COVID-19

## The Importance of Indoor Air Quality in the COVID-19 Pandemic



Manuel GAMEIRO DA SILVA✉<sup>1</sup>

Acta Med Port 2021 Dec;34(12):805-806 • <https://doi.org/10.20344/amp.17437>

**Palavras-chave:** COVID-19; Poluição do Ar em Ambientes Fechados; SARS-CoV-2

**Keywords:** Air Pollution, Indoor; COVID-19; SARS-CoV-2

A qualidade do ar interior (QAI) e a ventilação são temas sobre os quais nos habituámos a ouvir falar com muito mais frequência nos últimos tempos, devido à pandemia de COVID-19. Tendo em conta que o contágio se verifica sobretudo pela emissão de vírus por uma pessoa infetada através da exalação e à sua posterior inalação por um recetor suscetível, é fácil de perceber que a forma como é gerida a QAI nos edifícios pode ter uma grande influência na maior ou menor disseminação da doença.

Os três modos de transmissão de doenças infecciosas por via aérea estão relacionados com a dimensão das gotículas de água que, fazendo parte do escoamento de exalação na respiração, transportam para o exterior do corpo humano os microrganismos patogénicos existentes nos órgãos do sistema respiratório de uma pessoa infetada. Assim, as gotículas têm, após a sua exalação, trajetórias diferentes no ar, fruto das relações que, em função do seu tamanho, podem ocorrer entre as forças aerodinâmicas e gravíticas a que estão sujeitas.<sup>1,2</sup> Estes comportamentos diferentes estão associados a três classes estabelecidas em função do diâmetro das gotículas e correspondem aos modos de transmissão definidos respetivamente como por contacto, por gotículas e por aerossóis. As gotículas de maior dimensão (diâmetro > 50 µm) caem a distâncias, medidas relativamente à boca do emissor, tipicamente inferiores a um metro, as de dimensão intermédia (10 µm < diâmetro < 50 µm) a distâncias entre um e dois metros, ficando as de menor dimensão (diâmetro < 10 µm) em suspensão no ar por períodos temporais que podem atingir várias horas.

No início da pandemia, a Organização Mundial de Saúde (OMS) difundiu informação em que hierarquizava os papéis que cada modo de transmissão teria na propagação da doença, considerando como realmente importantes os modos de gotículas e contacto, e praticamente irrelevante o modo de transmissão por aerossóis. Esta posição inicial da OMS resultou provavelmente, por um lado, da escassez de casos reportados de transmissão viral por aerossóis até ao início da pandemia COVID-19 e, por outro, dos resultados que se conhecem quanto à distribuição de probabilidades

da emissão de gotículas em função do seu tamanho na fase de exalação - em que um pouco mais de metade das partículas têm dimensão superior a 10 µm. Como se sabe, a capacidade de transportar vírus no interior das gotículas está associada ao seu volume e não à sua dimensão característica linear (por exemplo uma gotícula de 100 µm de diâmetro poderá transportar 1000 vezes mais vírus do que uma de 10 µm), dado que essa é a relação dos seus volumes, pelo que a probabilidade de existência de carga viral potencialmente perigosa é muito mais elevada nas partículas de maior dimensão.

No entanto, a questão da transmissão desde o doente infetado até ao recetor sensível não pode ser analisada só a partir das probabilidades associadas à fase da emissão das gotículas. Decompondo uma linha de transmissão, desde a sua origem até ao seu destino, é possível identificar as fases e produção de vírus no interior do corpo do emissor, emissão, transporte e persistência, receção e infeção. No caso do vírus SARS-CoV-2 há uma grande diferença relativamente a outras epidemias, como por exemplo a do SARS-1, na fase inicial designada como produção. Nesta etapa, durante a qual o vírus se multiplica no interior do corpo de uma pessoa infetada, as colónias geradas no caso do SARS-CoV-2 são cerca de 1000 vezes mais numerosas, de acordo com os resultados publicados pelo Laboratório de Microbiologia de Bundeswehr em abril de 2020.<sup>3</sup> Uma tal carga viral passa a ser suficientemente forte nos aerossóis, constituídos pelas gotículas de menor dimensão em suspensão no ar, para provocar a ocorrência muito mais frequente de situações em que a dose de exposição fica acima do chamado limiar de infecciosidade.<sup>4</sup> Ao longo da evolução da pandemia, as variantes que persistiram foram aquelas que demonstraram ter uma maior capacidade para se multiplicar e, conseqüentemente, taxas de propagação da doença infecciosa mais elevadas, como é o caso da denominada variante Delta.

Nestas circunstâncias, durante a fase da receção - que corresponde à inalação do recetor sensível - as probabilidades do modo de transmissão por aerossóis são mais

1. Departamento de Engenharia Mecânica. Associação para o Desenvolvimento da Aerodinâmica Industrial. Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Coimbra. Coimbra, Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Manuel Gameiro da Silva. [manuel.gameiro@dem.uc.pt](mailto:manuel.gameiro@dem.uc.pt)

**Recebido:** 02 de novembro de 2021 - **Aceite:** 03 de novembro de 2021 - **Online issue published:** 02 de dezembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021



elevadas do que as dos outros dois modos, e ele pode tornar-se dominante.<sup>4</sup> É muito mais fácil inalar partículas em suspensão do que gotículas em trajetória direta entre o emissor e o recetor ou de gotas depositadas numa superfície, transportadas por alguém que tocou exatamente no local onde estava essa gota e que trouxe essa zona contaminada da mão à face, junto ao nariz ou à boca, no preciso momento da inalação.

No caso da transmissão através dos aerossóis, não há distância de segurança entre o emissor e o recetor porque os núcleos das gotículas que restam após a evaporação inicial da fase líquida ficam com dimensões tão pequenas que podem permanecer em suspensão por horas - e serem depois arrastados pelos fluxos de ar podendo distribuir-se espacialmente por todo o compartimento em causa. Assim, para diminuir o risco de transmissão através deste modo é recomendado o uso de máscaras e a utilização de processos que diminuam a concentração da carga viral em suspensão no ar (por outras palavras, que melhorem a QAI), tais como a extração localizada, a ventilação e a purificação/limpeza do ar.<sup>5,6</sup> A seleção do processo a utilizar depende da fonte contaminante, sendo a extração destinada a situações em que há fontes intensas com localização fixa e a ventilação a fontes múltiplas de localização desconhecida ou aleatória. A limpeza ou purificação do ar, além de ser um processo que se pode usar de forma complementar relativamente a cada um dos outros, é particularmente importante para melhorar a qualidade do ar exterior antes de o utilizar na diluição da concentração de contaminantes no interior dos edifícios.

Convém aqui referir que o que determina a probabilidade de contrair uma infeção por via aérea é a dose de contaminante inalada ao longo do período de exposição. A dose, para um dado contaminante, é o valor, expresso nas unidades utilizadas para quantificar a sua existência no ar ambiente, acumulado ao longo de um dado tempo. Pode ser calculada a partir do produto da concentração média durante a exposição pelo tempo de duração dessa exposição. Uma forma radical de diminuir drasticamente a dose média inalada numa grande população é o confinamento porque, ao diminuir a probabilidade de exposição da generalidade das pessoas a ambientes com ocupação múltipla e numerosa, a carga viral a que elas estão sujeitas toma valores mais baixos.

É possível implementar estratégias de gestão do risco de transmissão baseadas, quer em ferramentas de cálculo,

lo,<sup>7</sup> quer na monitorização da QAI a partir de poluentes de medição mais fácil, mas com evolução temporal altamente correlacionada com a carga viral, como é o caso do dióxido de carbono de origem metabólica. A aplicação eficaz destas estratégias implica, contudo, um conhecimento detalhado das circunstâncias associadas à situação, qualquer que seja o tipo de ambiente (edifício, meio de transporte, espaço exterior, etc.). A parametrização dos sistemas de ventilação e purificação de ar depende de variáveis tais como as características geométricas do espaço, a intensidade das fontes contaminantes, a eficiência dos equipamentos utilizados e a utilização de medidas complementares de proteção.<sup>5,6</sup>

Convém referir que se deve ter o cuidado de evitar que a sugestão de medidas relacionadas com a QAI ocorra de forma vaga e difusa, como quando se diz que os espaços devem estar convenientemente ventilados. Tal como um clínico não recomenda a um doente que tome um medicamento sem indicar a quantidade e forma de administração do mesmo, também um processo de ventilação ou purificação de ar não se deve recomendar de forma não quantificada.

Uma das consequências da pandemia de COVID-19 é que há na comunidade científica (caracterizada pela multidisciplinaridade), entre quem trabalha na QAI de edifícios, a convicção quase unânime de que os requisitos de ventilação e de qualidade do ar interior, que eram definidos sobretudo em função das concentrações de referência de poluentes químicos, terão que passar a ter também em conta, de forma muito mais evidente, os contaminantes biológicos. Por outro lado, estão agora disponíveis, na sequência do esforço científico e de disseminação de conhecimento desenvolvido durante a pandemia, ferramentas de cálculo que permitem modelar de forma fácil os ambientes interiores. o que propicia as condições para uma abordagem precisa e quantificada das situações relacionadas com os processos de ventilação.

## CONFLITOS DE INTERESSE

O autor declara não ter conflitos de interesse relacionados com o presente trabalho.

## FONTES DE FINANCIAMENTO

O presente artigo foi elaborado no âmbito do projeto europeu do programa SUDOE 3SqAir - SOE4/P1/E1004.

## REFERÊNCIAS

1. Gameiro da Silva M. Analysis of the transmission modes of COVID-19 in light of the concepts of Indoor Air Quality. *REHVA J.* 2020;03:46-54.
2. Correia G, Rodrigues L, Gameiro da Silva M, Gonçalves T. Airborne route and bad use of ventilation systems as non-negligible factors in SARS-CoV-2 transmission. *Med Hypotheses.* 2020;141:109781.
3. Wölfel R, Corman V, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller M, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020;581:465-9.
4. Morawska L, Milton D K It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020;71:2311-3.
5. Gameiro da Silva M. Ventilação e qualidade do ar interior. [consultado 2021 nov 01]. Disponível em: <https://fundiestamo.com/wp-content/uploads/2020/07/Guia-FNRE-Fundo-Nacional-de-Reabilitacao-do-Edificado.pdf>.
6. Federation of European Heating, Ventilation and Air Conditioning Associations. *Rehva Covid-19 guidance document*, April 15, 2021. How to operate HVAC and other building service systems to prevent the spread of the coronavirus SARS-CoV-2 disease (COVID-19) in workplaces. [consultado 2021 nov 01]. Disponível em: <https://www.rehva.eu/activities/covid-19-guidance/rehva-covid-19-guidance>.
7. Almeida SM, Sousa J. Modelação da contribuição de fatores influenciadores do risco de infeção por SARS-CoV-2 em ambientes interiores. *Acta Med Port.* 2021;34:815-25.

# Farmacovigilância das Vacinas contra a COVID-19 Durante a Gravidez e a Amamentação

## Pharmacovigilance of COVID-19 Vaccines in Pregnant and Lactating Women



Ana Marta SILVA<sup>1,2,3</sup>, Inês RIBEIRO-VAZ<sup>1,2,3</sup>, Renato FERREIRA-DA-SILVA<sup>1,2,3</sup>, Ricardo CRUZ-CORREIA<sup>2,3</sup>, Jorge POLÓNIA<sup>1,3,4</sup>, João BERNARDES<sup>3,5</sup>

Acta Med Port 2021 Dec;34(12):807-809 - <https://doi.org/10.20344/amp.16762>

**Palavras-chave:** Amamentação; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Farmacovigilância; Gravidez; SARS-CoV-2; Vacinas contra a COVID-19

**Keywords:** Breast Feeding; COVID-19 Vaccines; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Pharmacovigilance; Pregnancy; SARS-CoV-2

A pandemia provocada pelo SARS-CoV-2 conduziu a diferentes desafios em diversas áreas clínicas. Em obstetria, destacam-se a vigilância da gravidez e a assistência ao parto em contexto pandémico e, em particular, o aconselhamento sobre a vacinação durante a gravidez e a amamentação. O desenvolvimento das vacinas contra a COVID-19 trouxe esperança, uma vez que a vacinação é eficaz na prevenção da infeção pelo SARS-CoV-2 e na proteção contra formas graves da doença COVID-19. Contudo, trouxe também hesitação da população, nomeadamente em grupos especiais como é o caso das grávidas.

Segundo a evidência científica disponível à data, as mulheres grávidas não aparentam ter maior risco de serem infetadas com SARS-CoV-2 do que a população em geral.<sup>1</sup> Como observado em mulheres não grávidas, existe uma maior proporção de mulheres grávidas com infeção assintomática por SARS-CoV-2.<sup>2</sup> No entanto, alguns estudos indicam que a COVID-19 pode ser mais grave na mulher grávida, particularmente quando a infeção ocorre no terceiro trimestre,<sup>2-4</sup> sendo que a gravidade da doença em mulheres grávidas pode ser três vezes superior em relação à necessidade de recorrer aos cuidados intensivos [10,5 vs 3,9/1000 casos;  $RR_a = 3,0$ ;  $IC_{95\%} = (2,6 - 3,4)$ ] e à ventilação mecânica [2,9 vs 1,1/1000 casos;  $RR_a = 2,9$ ;  $IC_{95\%} = (2,2 - 3,8)$ ] quando comparado com mulheres não grávidas da mesma idade.<sup>4</sup> Os fatores de risco para o desenvolvimento de doença grave são a idade (especialmente se igual ou superior a 35 anos), a obesidade e outras comorbidades, como hipertensão, diabetes ou presença de duas comorbidades em simultâneo.<sup>2,4</sup>

Relativamente ao risco para o feto, ainda não existem evidências claras de que o SARS-CoV-2 tenha capacidade de atravessar a placenta e infetar o feto.<sup>5,6</sup> Existem porém alguns casos em que o tecido placentário e as membra-

nas testaram positivo a SARS-CoV-2,<sup>5</sup> e outros, mais raros, com suspeita de infeção *in utero* ou infeção neonatal,<sup>7</sup> que poderão ter resultado de testes falsos positivos ou exposição ao vírus após o parto.

O leite materno oferece proteção contra muitas doenças e existem poucas contra-indicações para a amamentação,<sup>8</sup> não sendo provável que o leite materno constitua uma fonte de infeção por SARS-CoV-2.<sup>9,10</sup> Foram detetadas em algumas amostras de leite materno com resultado positivo para material genético do SARS-CoV-2, mas não foi detetado nenhum vírus competente de replicação.<sup>9,10</sup> Desta forma, a suspeita ou confirmação de infeção materna por SARS-CoV-2 durante a amamentação não é considerada uma contra-indicação. No entanto, existem cuidados de higiene indispensáveis (p.e.: higiene das mãos e uso de máscara) que a mãe deve ter para diminuir o risco de transmissão ao recém-nascido, uma vez que este pode ser transmitido através de gotículas durante o contacto próximo com o mesmo.

As vacinas contra a COVID-19 aprovadas pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) cumpriram todas as etapas preconizadas no desenvolvimento de qualquer vacina para a obtenção da autorização de introdução no mercado. À semelhança do que é prática corrente no âmbito da segurança em ensaios clínicos, grupos especiais como crianças, idosos e grávidas tendem a ser excluídos destes estudos ou, quando incluídos, apenas sob condições altamente controladas. Os ensaios clínicos promovidos pela Pfizer, Moderna, AstraZeneca e Johnson & Johnson para as vacinas contra a COVID-19 excluíram as grávidas e mulheres a amamentar. Os estudos pré-clínicos conduzidos em animais não revelaram eventuais efeitos negativos no embrião ou no feto, ou mesmo na mulher grávida. A informação recolhida em estudos conduzidos em animais, em mulheres

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

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

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

4. Departamento de Medicina. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto, Portugal.

5. Departamento de Ginecologia-Obstetria e Pediatria. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto, Portugal.

✉ Autor correspondente: Ana Marta Silva. [ammsilva@med.up.pt](mailto:ammsilva@med.up.pt)

Recebido: 22 de junho de 2021 - Aceite: 06 de setembro de 2021 - First published: 03 de novembro de 2021 - Online issue published: 02 de dezembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021



grávidas e em pequenos estudos prospetivos *coorte* não revelaram efeitos negativos no embrião ou no feto, tendo, pelo contrário, identificado resposta imune materna e transferência de anticorpos maternos para o feto através da placenta, e para o leite materno, conferindo ao recém-nascido imunização passiva contra o SARS-CoV-2.<sup>11,12</sup>

É premente recolher dados clínicos de exposição às diferentes vacinas contra a COVID-19 na gravidez e durante a amamentação, não só pela escassez de dados sobre a sua utilização nestes grupos especiais, como também pelo contributo que estes dados podem dar à tomada de decisões.

Atualmente, várias entidades, nomeadamente a Organização Mundial de Saúde (OMS), o Centers for Disease Control and Prevention (CDC), o American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), a Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) e a Direção Geral de Saúde (DGS) recomendam a vacinação da grávida e da mulher a amamentar. Mais concretamente, a Norma nº 002/2021 da DGS recomenda a vacinação na grávida com 16 ou mais anos de idade e na mulher a amamentar, não sendo necessário a declaração médica nas seguintes situações: (1) a partir das 21 semanas de gestação, após a realização da ecografia morfológica, não existindo idade gestacional limite para o início da vacinação, (2) após um intervalo mínimo de 14 dias em relação à administração de outras vacinas, tais como a vacina contra a tosse convulsa (Tdpa) e a vacina contra a gripe, e (3) em caso de amamentação, já que não constitui contraindicação para a vacinação.

Nenhuma das vacinas comercializadas contém vírus com capacidade para se replicar, e, por isso, não causam doença. Embora possam desencadear reações adversas associadas à ativação do sistema imune (p.e.: mialgia, cefaleia, fadiga, pirexia ou reações no local de vacinação), os especialistas acreditam que é improvável que coloquem em risco as grávidas, o feto e as lactentes. No entanto, à medida que a ciência evolui e com o aumento da evidência científica disponível sobre este assunto, as recomendações poderão vir a ser ponderadas e alteradas. O principal benefício da vacinação na grávida poderá ser a redução da incidência da doença grave.

No momento da decisão sobre a vacinação contra a COVID-19 durante a gravidez, existem alguns fatores a ter em consideração, nomeadamente: (1) risco de exposição ao SARS-CoV-2, (2) fatores de risco e (3) nível de ansiedade. Quanto ao grau de exposição, deve ser ponderada

a exposição ao agente infeccioso durante a gravidez, i.e., pela frequência de ambientes de baixo, moderado ou alto risco de exposição ao vírus e a facilidade de implementação de medidas para o mitigar. Relativamente aos fatores de risco, devem ser analisadas características maternas, tais como a idade materna, excesso de peso (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> e  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) ou obesidade (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) e doenças pré-existentes, como por exemplo, a hipertensão arterial ou a diabetes (tipo 1 e 2). Por último, deve ser ponderado se a vacinação irá introduzir um nível de ansiedade excessivo na mulher grávida com potencial impacto no desfecho da gravidez.

No que concerne à vacinação na mulher a amamentar, não é expectável, dada a tecnologia envolvida na produção das vacinas, a existência de reações adversas no lactente, não sendo aconselhável suspender a amamentação se a mulher for vacinada, conforme referido nas Normas nº 021/2020, nº 001/2021, nº 003/2021 e nº 004/2021 da DGS. A importância clínica destas questões foi recentemente apoiada por um estudo publicado no American Journal of Obstetrics and Gynecology, que encontrou evidência da passagem de anticorpos para o recém-nascido por exposição indireta, i.e., através do leite materno de mulheres que foram vacinadas com tecnologia de mRNA contra a COVID-19,<sup>11</sup> oferecendo imunização passiva.

As vacinas sob discussão neste artigo encontram-se com autorização condicional de introdução no mercado, que é uma ferramenta pragmática para a aprovação rápida de um medicamento e que responde a uma necessidade clínica (ainda sem alternativa). Isto significa que estas vacinas estão sob permanente escrutínio, com publicação de relatórios periódicos de segurança e informação sobre dados de exposição (nomeadamente em grupos especiais como grávidas e lactantes).

Atualmente já existem dados, ainda que limitados, de exposição às vacinas contra a COVID-19 durante a gravidez e amamentação reportados em Portugal e na Europa (Tabela 1), monitorizados pelos sistemas de farmacovigilância. Contudo, permanecem sem resposta consensual e/ou cientificamente fundamentada algumas questões: (1) Qual a vacina mais indicada para a grávida? (2) Em que trimestre é mais aconselhado administrar a vacina? (3) O nível de imunidade conferida pela vacina na mulher grávida ou a amamentar é suficiente para impedir a infeção pelo vírus SARS-CoV-2? (4) Qual a duração da imunidade na mãe e no lactante? (5) Será que o risco de reações

**Tabela 1** – Número de casos de exposição a vacinas contra a COVID-19 durante a gravidez e amamentação reportados em Portugal e na Europa. Dados recolhidos a 20/06/2021.

	Portugal		Europa	
	Gravidez	Amamentação	Gravidez	Amamentação
Comirnaty®	33	3	347	145
Spikevax®	1	0	279	56
Vaxzevria®	7	11	283	1156
COVID-19 Vaccine Janssen®	0	0	14	4

Fontes: Portal RAM; Eudravigilance

adversas possíveis às vacinas é direta ou até inversamente proporcional à idade da grávida? (6) Será que a hipertensão gestacional e a diabetes gestacional agravam o risco de complicações da doença e/ou das vacinas? (7) Será que grávidas imunocomprometidas ou com patologia ativa possuem um risco aumentado de desenvolver complicações da doença e/ou das reações adversas às vacinas?

É com o objetivo de obter respostas a estas questões que os sistemas de farmacovigilância recolhem e monitorizam permanentemente informação sobre a exposição às vacinas contra a COVID-19 na gravidez e realizam o *follow-up* do recém-nascido e amamentação, possibilitando assim o desenvolvimento de bases de dados farmacoepidemiológicas. Todos os dados são cruciais, quer se trate de reações adversas pós-vacinação ou de casos de vacinação sem qualquer intercorrência. A informação pode ser comunicada através do Portal RAM, do Sistema Nacional de Farmacovigilância – INFARMED, I.P. (<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>). Para além desta recolha de informação pelos sistemas de farmacovigilância, a EMA está a promover estudos observacionais pós-autorização (*post-authorisation safety studies*) para avaliação de questões de segurança das vacinas nestes grupos populacio-

nais e para o estudo do grau de imunidade conferido por estas vacinas às grávidas, recém-nascidos e lactentes.

Atualmente, considera-se que os benefícios das vacinas contra a COVID-19 superam os potenciais riscos de desenvolvimento de reações adversas às mesmas, bem como dos riscos inerentes à infeção por SARS-CoV-2 na grávida e na mulher a amamentar.

## CONTRIBUTO DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram de igual forma para a conceção/desenho, rascunho, revisão e aprovação final, e concordam em ser responsáveis por todos os aspetos do trabalho.

## 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

- Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985.
- Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis on behalf of the PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium. *BMJ*. 2020;370:m3320.
- Khalil A, Kalafat E, Benlioglu C, O'Brien P, Morris E, Draycott T, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100446.
- Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et al. Update: of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status — United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:1641-7.
- Resta L, Vimercati A, Cazzato G, Mazzia G, Cicinelli E, Colagrande A, et al. SARS-CoV-2 and placenta: new insights and perspectives. *Viruses*. 2021;13:723.
- Egloff C, Vauloup-Fellous C, Picone O, Mandelbrot L, Roques P. Evidence and possible mechanisms of rare maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2. *J Clin Virol*. 2020;128:104447.
- Ghema K, Lehlmi M, Toumi H, Badre A, Chems M, Habzi A, et al. Outcomes of newborns to mothers with COVID-19. *Infect Dis Now*. 2021;51:435–9.
- World Health Organization. Promoting effective perinatal care 2002 essential newborn care and breastfeeding training modules. WHO Regional Office for Europe. [consultado 2021 jul 26]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/107481/e79227.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- Centeno-Tablante E, Medina-Rivera M, Finkelstein JL, Rayco-Solon P, Garcia-Casal MN, Rogers L, et al. Transmission of SARS-CoV-2 through breast milk and breastfeeding: a living systematic review. *Ann N Y Acad Sci*. 2021;1484:32–54.
- Bhatt H. Should COVID-19 mother breastfeed her newborn child? A literature review on the safety of breastfeeding for pregnant women with COVID-19. *Curr Nutr Rep*. 2021;10:71.
- Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N, et al. COVID-19 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225:303.E1-17.
- Collier AY, McMahan K, Yu J, Tostanoski LH, Aguayo R, Ansel J, et al. Immunogenicity of COVID-19 mRNA vaccines in pregnant and lactating women. *JAMA*. 2021;325:2370–80.

# Análise da Revisão Cochrane: O Papel dos Antiagregantes Plaquetários para Prevenir a Pré-Eclâmpsia e as Suas Complicações.

Cochrane Database Syst Rev. 2019;10:CD004659.



## Analysis of the Cochrane Review: Antiplatelet Agents for Preventing Pre-Eclampsia and Its Complications.

Cochrane Database Syst Rev. 2019;10:CD004659.

Catarina REIS-DE-CARVALHO<sup>1</sup>, Miguel BIGOTTE VIEIRA<sup>2</sup>, João COSTA<sup>3,4</sup>, António VAZ-CARNEIRO<sup>3,4</sup>  
*Acta Med Port* 2021 Dec;34(12):810-814 • <https://doi.org/10.20344/amp.15995>

### RESUMO

A pré-eclâmpsia está associada à produção intravascular deficiente de prostaciclina, um vasodilatador, e à produção excessiva de tromboxano, um vasoconstritor e estimulante da agregação plaquetária. Essas observações levaram à hipótese de os antiagregantes plaquetários, em particular o ácido acetilsalicílico, poderem, em dose reduzida, prevenir ou retardar o desenvolvimento da pré-eclâmpsia. Esta revisão da Cochrane teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança de antiagregantes plaquetários comparativamente a placebo ou a ausência de tratamento, quando administrados a mulheres em risco de desenvolver pré-eclâmpsia. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura até setembro de 2019, através de pesquisa nas seguintes bases de dados: Registo de Ensaios de Gravidez e Parto da Cochrane, ClinicalTrials.gov, Plataforma Internacional de Registo de Ensaios Clínicos da OMS (ICTRP) e listas de referência de estudos recuperados. Foram incluídos 77 ensaios clínicos aleatorizados, incluindo 40 249 mulheres grávidas em risco de desenvolver pré-eclâmpsia. Cerca de 80% destas mulheres foram avaliadas em nove dos 77 ensaios incluídos, sendo que oito destes nove ensaios disponibilizavam dados individuais. O ácido acetilsalicílico foi o antiagregante plaquetário avaliado na maioria dos ensaios, incluindo nos nove ensaios de maior dimensão. A presente revisão concluiu, com qualidade de evidência elevada, que a administração de ácido acetilsalicílico em dose reduzida (50 - 150 mg) a mulheres grávidas está associada a benefícios, considerados de magnitude pequena a moderada, na redução do risco de pré-eclâmpsia, parto prematuro, feto pequeno para a idade gestacional, e morte fetal ou neonatal. A administração de antiagregantes plaquetários a 1000 mulheres resultou em menos 20 gestações com desfechos adversos graves.

**Palavras-chave:** Cuidado Pré-Natal; Ensaios Clínicos Controlados Aleatórios como Assunto; Inibidores da Agregação Plaquetária/uso terapêutico; Pré-Eclâmpsia/prevenção e controlo; Pré-Eclâmpsia/tratamento farmacológico

### ABSTRACT

Pre-eclampsia is associated with deficient intravascular production of prostacyclin, a vasodilator, and excessive production of thromboxane, a vasoconstrictor and stimulant of platelet aggregation. These observations led to the hypotheses that antiplatelet agents, low-dose aspirin in particular, might prevent or delay development of pre-eclampsia. This Cochrane review aimed to assess the effectiveness and safety of antiplatelet agents, such as aspirin and dipyridamole, when given to women at risk of developing pre-eclampsia. A systematic review of literature was carried out by searching the following databases up to September 2019: Cochrane Pregnancy and Childbirth's Trials Register, ClinicalTrials.gov, the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), and reference lists of retrieved studies. Seventy-seven trials were included, including 40 249 women at risk of developing pre-eclampsia. About 80% of these women were evaluated in nine of the 77 trials included, with eight of these nine trials providing individual data. Interventions were administration of an antiplatelet agent, and comparisons were either placebo or no antiplatelet. The present review provides high-quality evidence that administering low-dose aspirin (50 - 150 mg) to pregnant women led to small-to-moderate benefits, including reductions in the risk of pre-eclampsia, preterm birth, small-for-gestational age fetus, and fetal or neonatal death. Overall, administering antiplatelet agents to 1000 women led to 20 fewer pregnancies with serious adverse outcomes.

**Keywords:** Platelet Aggregation Inhibitors/therapeutic use; Pre-Eclampsia/drug therapy; Pre-Eclampsia/prevention & control; Prenatal Care; Randomized Controlled Trials as Topic

### QUESTÃO CLÍNICA

Qual a eficácia e segurança dos antiagregantes plaquetários, como o ácido acetilsalicílico (AAS), administrados em mulheres grávidas com risco de pré-eclâmpsia?

quetários comparativamente a placebo ou ausência de tratamento quando administrados a mulheres em risco de desenvolver pré-eclâmpsia.

### OBJETIVOS

Avaliar a eficácia e segurança dos antiagregantes pla-

### METODOLOGIA

Esta revisão é uma atualização de uma revisão sistemática anterior. Foi realizada uma pesquisa na literatura

1. Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Medicina da Reprodução. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

2. Serviço de Nefrologia e Transplantação Renal. Centro Hospitalar Lisboa Norte. Lisboa. Portugal.

3. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

4. Cochrane Portugal. Lisboa. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Catarina Reis-de-Carvalho. [catarinareis-carvalho@gmail.com](mailto:catarinareis-carvalho@gmail.com)

**Recebido:** 17 de fevereiro de 2021 - **Aceite:** 21 de setembro de 2021 - **Online issue published:** 02 de dezembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021





até março de 2018, que foi atualizada em setembro de 2019 nas seguintes bases de dados: Cochrane Pregnancy and Childbirth's, ClinicalTrials.gov, the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) e em listas de referência de estudos.

Pelo menos dois investigadores selecionaram, verificaram e avaliaram independentemente a qualidade metodológica e o risco de viés dos estudos incluídos de acordo com as orientações descritas no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.

Relativamente ao tipo de intervenção, foram incluídos todos os estudos aleatorizados que comparavam antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico em dose reduzida ou dipiridamol) com placebo ou nenhum agente antiplaquetário. Estudos publicados apenas em formato de resumo foram elegíveis para inclusão se estivessem disponíveis informações suficientes. Não foram identificados e, portanto, não foram incluídos, estudos aleatorizados por *cluster* ou aleatorizados individualmente. Os estudos *quasi*-aleatorizados foram excluídos.

Os participantes incluídos eram mulheres grávidas com risco de desenvolver pré-eclâmpsia. Foram estudados os seguintes resultados (*outcomes*):

- **Primários:** Desenvolvimento de pré-eclâmpsia, morte fetal e neonatal, parto pré-termo, fetos pequenos para a idade gestacional.

- **Secundários:** hipertensão gestacional, morte materna, indução de trabalho de parto ou cesariana eletiva, taxa de cesariana, episódios hemorrágicos maternos (descolamento de placenta, hemorragia anteparto ou pós-parto, complicações da analgesia epidural, necessidade de transfusão de sangue), morbidade materna grave (eclâmpsia, insuficiência hepática ou renal, coagulação intravascular disseminada, alterações visuais, distúrbios psiquiátricos graves), episódios hemorrágicos do recém-nascido, alterações de desenvolvimento na infância, utilização de recursos hospitalares (dias de internamento, cuidados intensivos, etc.).

Foram incorporados dados individuais de participantes sempre que disponíveis nos ensaios, ou dados agregados sempre que os primeiros não estavam disponíveis, a fim de permitir análises de subgrupos com maior robustez. Para resultados binários, foram calculados o risco relativo (RR) e o intervalo de confiança de 95% (IC), com base na população em intenção de tratar. A qualidade da evidência e a incerteza para cada um dos resultados foi avaliada de acordo com a abordagem GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

## RESULTADOS

Setenta e sete estudos (40 249 mulheres e seus bebês) foram incluídos, embora três estudos (relativos a 233 mulheres) não tenham contribuído com dados para a meta-análise. Nove dos ensaios que contribuíram com dados eram de maior dimensão amostral (mais de 1000 participantes), representando 80% das mulheres recrutadas. Todos os estudos eram ensaios clínicos aleatorizados.

Os estudos foram conduzidos em hospitais-maternidade ou unidades materno-fetais hospitalares de 27 países. Os vários estudos definiram as mulheres em alto risco de pré-eclâmpsia através de diferentes metodologias (apenas fatores maternos e pressão arterial média ou também através de dados ecográficos e bioquímicos).

O ácido acetilsalicílico em dose reduzida isolada foi a intervenção em todos os grandes ensaios e na maioria dos ensaios em geral. A dose nos grandes ensaios clínicos foi de 50 mg (um ensaio, 1106 mulheres), 60 mg (cinco ensaios, 22 322 mulheres), 75 mg (um ensaio, 3697 mulheres), 100 mg (um ensaio, 3294 mulheres) e 150 mg (um ensaio, 1776 mulheres). Em geral, a qualidade metodológica dos estudos incluídos era boa. A maioria dos estudos apresentou um risco de viés baixo ou incerto; os grandes ensaios foram todos classificados como tendo um baixo risco de viés.

A Tabela 1 resume os principais resultados, incluindo a qualidade da evidência para cada resultado.

De entre os mesmos, destaca-se que se verificou, com uma qualidade de evidência elevada, uma redução de 18% no risco de pré-eclâmpsia em qualquer idade gestacional associado ao uso de antiagregantes plaquetários em mulheres em risco de desenvolver pré-eclâmpsia (prevenção primária). Poucos estudos avaliaram o impacto do AAS como prevenção secundária para a pré-eclâmpsia, por exemplo no caso de hipertensão gestacional. Apesar da análise sugerir uma provável diminuição da proteinúria pré-eclâmpsia nestes casos, a evidência disponível é insuficiente para suportar a utilização dos agentes antiplaquetários na prevenção secundária.

Não foi encontrada evidência de qualidade suficiente para concluir se há diferença no efeito terapêutico conforme o início de administração precoce do ácido acetilsalicílico (menos de 16 semanas gestação) ou tardio (mais de 16 semanas gestação).

Quanto ao efeito da dose do ácido acetilsalicílico, verificou-se acima de tudo redução do risco em ensaios que usaram a dose igual ou superior a 75 mg de AAS. Para mulheres alocadas em grupos com menos de 75 mg de AAS parece haver uma redução ligeira do risco, embora o intervalo de confiança a 95% inclua a possibilidade de ausência de benefício.

É ainda importante referir que esta revisão concluiu que existe uma redução de 16% do risco de fetos pequenos para a idade gestacional quando as grávidas recebem tratamento com AAS. Esta redução foi particularmente evidente nas grávidas que iniciaram o tratamento antes das 20 semanas de gestação.

## COMENTÁRIOS

A pré-eclâmpsia é uma doença que afeta 3% a 5% das gestações e se caracteriza por pressão arterial elevada e proteinúria.<sup>1</sup> Está associada a complicações maternas e fetais, incluindo acidente vascular cerebral, eclâmpsia, falência orgânica múltipla, restrição do crescimento fetal, morte intrauterina e trabalho de parto prematuro.

Tabela 1 – Sumário de resultados, adaptado da versão original

Resultados	Riscos comparativos ilustrativos* (IC 95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (ensaio)	Qualidade da evidência (GRADE)
	Risco assumido Placebo/ausência de antiagregantes	Risco correspondente Antiagregantes plaquetários			
Pré-eclâmpsia proteinúrica	92 por 1000	Menos 16 por 1000 (menos 22 a menos 11)	<b>RR 0,82</b> <b>(0,77 a 0,88)</b>	36 716 (60 estudos)	Elevada
Qualquer morte (perinatal fetal, neonatal ou antes da alta hospitalar)	33 por 1000	Menos 5 por 1000 (menos 9 a menos 1)	<b>RR 0,85</b> <b>(0,76 a 0,95)</b>	35 391 (52 estudos)	Elevada
Parto pré-termo (antes das 37 semanas)	175 por 1000	Menos 16 por 1000 (menos 23 a menos 9)	<b>RR 0,91</b> <b>(0,87 a 0,95)</b>	35 212 (47 estudos)	Elevada
Leve para a idade gestacional/ Restrição de crescimento fetal	47 por 1000	Menos 7 por 1000 (menos 23 a menos 9)	<b>RR 0,84</b> <b>(0,76 a 0,92)</b>	35 761 (50 estudos)	Elevada
Desfechos obstétricos graves (composto incluindo morte materna, morte fetal, pre-eclâmpsia, feto leve para a idade gestacional ou parto pré-termo)	197 por 1000	Menos 20 por 1000 (menos 20 por menos 8)	<b>RR 0,90</b> <b>(0,85 a 0,96)</b>	17 382 (13 estudos)	Elevada
Hemorragia pós-parto > 500mL	143 por 1000	Mais 9 por 1000 (menos 0 a mais 19)	RR 1,06 (1,00 a 1,12)	23 769 (19 estudos)	Moderada <sup>a</sup>
Descolamento de placenta	7 por 1000	Mais 2 por 1000 (menos 0 a mais 4)	RR 1,21 (0,95 a 1,54)	30 775 (29 estudos)	Moderada <sup>b</sup>

\* A base para o risco assumido (por exemplo, o risco médio do grupo controlo entre os estudos) é obtida com base no risco assumido no grupo de comparação e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%)

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo

**Grupo de Trabalho GRADE (níveis de evidência):**

- Qualidade elevada: Temos muita confiança de que o verdadeiro efeito seja semelhante ao da estimativa do efeito.

- Qualidade moderada: Temos confiança moderada na estimativa do efeito: o verdadeiro efeito é provavelmente semelhante à estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de ser substancialmente diferente.

- Qualidade baixa: A nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

- Qualidade muito baixa: Temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o verdadeiro efeito é provavelmente substancialmente diferente da estimativa do efeito.

<sup>a</sup>: Apesar do efeito estimado não ultrapassar o limite definido para heterogeneidade estatística ( $I^2 = 40\%$ ), foi diminuída em um nível a confiança na evidência devido a preocupações relativas à heterogeneidade clínica entre os estudos na metodologia da medição de perda hemática (-1)

<sup>b</sup>: foi diminuída em um nível a confiança na evidência pela amplitude do intervalo de confiança, que inclui risco apreciável para o grupo dos antiagregantes plaquetários e cruzamento da linha da ausência de efeito (-1).

A fisiopatologia da pré-eclâmpsia tem sido extensamente estudada, mas há o consenso científico de que o início do processo fisiopatológico começa com alterações na normal placentação, em particular invasão trofoblástica anormal das artérias espiraladas maternas.<sup>2</sup>

O rastreio da pré-eclâmpsia é particularmente importante no primeiro trimestre. A abordagem tradicional para identificar mulheres com alto risco de pré-eclâmpsia é avaliada através das características maternas e da história médica. Alguns dos fatores de risco mais importantes a considerar são a idade materna avançada, peso materno aumentado, origem africana ou do sudoeste asiático, história pessoal de hipertensão arterial ou diabetes *mellitus*, gravidez após técnicas de procriação medicamente assistida e antecedentes de história pessoal de PE.<sup>3</sup> No entanto, este método apenas identifica 40% dos casos de PE pré-termo e 35% dos casos de PE de termo.<sup>4</sup> Atualmente, recomenda-se que o rastreio de PE no primeiro trimestre seja combinado com a utilização de fatores maternos, pressão arterial média, in-

dice de pulsatilidade das artérias uterinas e biomarcador do soro materno *placental growth factor* (PLGF) – fator angiogénico da placenta, habitualmente diminuído em casos de pré-eclâmpsia. Este método permite a identificação de 90% dos casos de PE pré-termo e 45% dos casos de PE de termo.<sup>4</sup>

O mecanismo de ação através do qual o ácido acetilsalicílico tem efeito na redução da pré-eclâmpsia é complexo e ainda não completamente conhecido. Alguns dos mecanismos envolvem a redução de fatores oxidativos e inflamatórios, promoção de angiogénese, redução da apoptose placentar, impacto positivo na vasoconstrição e agregação placentária maternas e, em geral, a melhoria do processo de placentação.<sup>5,6</sup> Os mesmos mecanismos explicam o motivo pelo qual o AAS também diminui o número de fetos com diagnóstico de restrição de crescimento fetal, condição largamente associada à placentação anormal.

De notar que, na mesma área de investigação, foi publicado posteriormente a esta revisão da Cochrane (janeiro

de 2020), um estudo aleatorizado, duplamente cego e controlado com placebo, que incluiu 11 976 mulheres.<sup>10</sup> O objetivo era avaliar se a administração precoce (entre as seis e as 13 semanas de gestação) de ácido acetilsalicílico em dose reduzida (81 mg) permitia a redução de parto pré-termo em países de baixo e médio rendimento. Verificou-se uma redução de 11% do risco relativo de parto pré-termo (RR 0,89; IC 95%: 0,81 - 0,98) e de 14% do risco de mortalidade periparto (RR 0,86; IC 95%: 0,73 - 1,00) e de perda fetal (RR 0,86; IC 95%: 0,74 - 1,00). Em média, por cada 66 mulheres (IC 95%: 37 - 308), 126 mulheres (IC 95%: 63 - 279 827) e 115 mulheres (IC 95%: 58 - 3180) tratadas, ocorrerá menos um parto pré-termo, uma morte periparto e uma perda fetal, respetivamente.<sup>10</sup>

Estes resultados reforçam o potencial benefício da utilização do ácido acetilsalicílico na obstetrícia em diferentes contextos socioeconómicos e clínicos.

**Esta revisão levanta várias questões relevantes para os médicos das especialidades que participam na vigilância da gravidez e para as próprias grávidas:**

**1. Quem são as mulheres que mais beneficiam com a administração de antiagregantes plaquetários para redução do risco de pré-eclâmpsia?**

Não está recomendada a administração de ácido acetilsalicílico em todas as grávidas, mas apenas naquelas em que foi identificado um alto risco de pré-eclâmpsia e onde já foi provado que o AAS tem um efeito benéfico substancial. Assim, é fundamental o rastreio do risco da pré-eclâmpsia entre as 11 e as 13 semanas, com recurso a parâmetros ecográficos e bioquímicos. Quando estes não estão disponíveis, é aceitável realizar-se o rastreio com recurso à história clínica (características demográficas maternas e reconhecimento de fatores de risco) e medição da pressão arterial média materna.<sup>7</sup>

**2. Quando deve ser iniciada a medicação?**

Antes das 16 semanas de gravidez, período que corresponde aos principais processos da placentação. O American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) advoga que o AAS pode ser iniciado até às 28 semanas.<sup>8</sup>

**3. Qual a dose recomendada?**

Não há consenso. As várias normas de orientação recomendam doses entre os 75 e os 150 mg/dia, tomadas à noite. Doses mais elevadas (nomeadamente 150 mg/dia) parecem ser mais eficazes. Esta administração está aconselhada desde o primeiro trimestre até às 36 semanas de gestação.<sup>9</sup> No entanto, existe alguma controvérsia quanto à vantagem da suspensão do AAS antes do parto, já que não parece associar-se a aumento importante dos riscos, e algumas recomendações vão no sentido de manter esta medicação durante todo o período da gravidez.<sup>8</sup>

**CONCLUSÕES E IMPLICAÇÕES NA PRÁTICA CLÍNICA**

- Existe evidência de alta qualidade que o ácido acetilsalicílico em doses baixas, administrado antes das 16 semanas de gestação e no contexto de prevenção primária (mulheres em risco de desenvolver pré-eclâmpsia), reduz

o risco de desfechos maternos e neonatais relevantes, incluindo redução de 18% no risco relativo de desenvolver pré-eclâmpsia; de 9% dos partos pré-termo; de 15% de morte fetal ou neonatal; e redução de 10% de efeitos adversos graves em todas as gestações.

- Não existe evidência de alta qualidade quanto à utilização de outros antiagregantes plaquetários, quanto à utilização de ácido acetilsalicílico no contexto de prevenção secundária, e quanto à introdução tardia de AAS após as 16 semanas de gestação.

- Assim se conclui que em mulheres com risco moderado ou alto de pré-eclâmpsia deve ser considerada a administração de ácido acetilsalicílico em baixa dose (menos de 75 mg), se não existirem contraindicações e após discussão do benefício/risco com a grávida.

**IMPLICAÇÕES PARA A INVESTIGAÇÃO CIENTÍFICA**

A investigação futura nesta área deve procurar esclarecer os seguintes pontos:

- Quais as mulheres que respondem melhor a dose reduzida de AAS, de modo a direcionar o tratamento;
- Se o início do tratamento depois das 12 semanas traz benefícios adicionais sem aumento dos efeitos adversos;
- Qual a segurança de uma dose mais elevada de ácido acetilsalicílico;
- Se existe benefício dos agentes antiplaquetários na prevenção secundária.
- Se existem outros agentes antiplaquetários, para além do AAS, que podem ter um efeito benéfico.

**OBSERVAÇÕES**

A visão expressa neste artigo é a dos autores e não reflete necessariamente as visões e políticas da Cochrane, ou de qualquer outra organização à qual os autores estejam associados.

**CONTRIBUTO DOS AUTORES**

CRC: Concepção e desenho do trabalho.

MBV: Concepção e revisão do trabalho.

JC: Contribuição científica e revisão crítica,

AVC: Revisão crítica e aprovação do manuscrito 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 qualquer conflito de interesse relativamente ao presente artigo.

## FONTES DE FINANCIAMENTO

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

## REFERÊNCIAS

1. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10:CD004659.
2. Pijnenborg R, Vercruyse L, Brosens I. Deep placentation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25:273-85.
3. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213:62.e1-10.
4. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49:756-60.
5. Dutta S, Kumar S, Hyett J, Salomon C. Molecular targets of aspirin and prevention of preeclampsia and their potential association with circulating extracellular vesicles during pregnancy. *Int J Mol Sci.* 2019;20:4370.
6. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, Syngelaki A, O'Gorman N, de Paco Matallana C, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50:492-5.
7. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145:S1-33. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;146:390-1.
8. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee. ACOG Opinion No. 743: Low-dose aspirin use during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;132:e44-52.
9. Webster K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC; Guideline Committee. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2019;366:15119.
10. Hoffman MK, Goudar SS, Kodkany BS, Metgud M, Somannavar M, Okitawutshu J, et al. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020;395:285-93.



# Modelação da Contribuição de Fatores Influenciadores do Risco de Infecção por SARS-CoV-2 em Ambientes Interiores

## Modelling the Contribution of Factors Influencing the Risk of SARS-CoV-2 Infection in Indoor Environments



Susana Marta ALMEIDA<sup>1</sup>, João SOUSA<sup>2</sup>

Acta Med Port 2021 Dec;34(12):815-825 • <https://doi.org/10.20344/amp.15982>

### RESUMO

**Introdução:** O presente trabalho estima o risco de infeção por SARS-CoV-2 em ambientes interiores onde a elevada densidade de ocupação resulta numa probabilidade acrescida de contágio, como escolas, escritórios, supermercados, restaurantes e ginásios.

**Material e Métodos:** Foram testadas várias condições nos espaços interiores, tais como a utilização e eficácia de máscaras, a ventilação, a utilização de equipamentos que permitem uma assepsia do ar recorrendo a filtros HEPA, a densidade de ocupação e o tempo de permanência nos espaços, tendo sido utilizado um modelo baseado na dispersão de partículas de aerossóis em espaços fechados e na acumulação e inalação destas partículas ao longo do tempo.

**Resultados:** Os resultados mostraram que a substituição de máscaras sociais por máscaras com classificação FFP2 diminuiu o risco de infeção em 90% nas escolas. Em escolas com ventilação natural, a abertura das janelas na sua totalidade reduziu o risco de infeção em 64% comparativamente com o cenário de janelas fechadas. Nos espaços onde a ventilação mecânica é normalmente utilizada, a probabilidade de infeção reduziu significativamente quando os caudais de ar novo regulamentares foram duplicados (redução de 32% nos escritórios, 42% nos restaurantes, 24% nos supermercados e 46% nos ginásios). A filtragem de ar com filtros HEPA permitiu a redução da probabilidade de infeção em 72% nas escolas, escritórios e restaurantes e 61% nos ginásios. O tempo de permanência nos espaços foi também um fator relevante na variação da probabilidade de infeção, principalmente nas escolas onde se verificou que aulas mais curtas e com um maior número de intervalos reduzem o risco de infeção.

**Discussão:** Os resultados evidenciam a importância de uma adequada ventilação em ambientes fechados, principalmente em locais onde a densidade de ocupação e os tempos de permanência são mais longos, sendo essencial a introdução de ar exterior no interior dos espaços, seja através de meios naturais ou mecânicos. É expectável que os valores de risco de infeção apresentados ao longo do trabalho estejam subvalorizados pelo facto do modelo utilizado apenas considerar a transmissão por partículas inferiores a 10 µm e por, ao assumir o distanciamento social, não incluir a transmissão de curto alcance. A vacinação não foi considerada no modelo pelo facto de ainda não estar disponível quando o trabalho foi realizado.

**Conclusão:** Este estudo vem contribuir para a identificação de medidas que permitem um menor risco de transmissão viral, e consequentemente, uma maior segurança no interior dos espaços fechados.

**Palavras-chave:** Aerossóis; COVID-19; Fatores de Risco; Qualidade do Ar Interior; SARS-CoV-2; Ventilação

### ABSTRACT

**Introduction:** This study estimates the risk of aerosol infection by SARS-CoV-2 in indoor environments where high density of occupation results in an increased probability of infection, such as schools, offices, supermarkets, restaurants and gyms.

**Material and Methods:** In each type of building use, several conditions were simulated, such as the use and effectiveness of masks, ventilation, use of equipment that allows air asepsis using HEPA filters, the density of occupancy and the length of stay in the spaces, using a model based on the dispersion of aerosol particles in indoor spaces and on the accumulation and inhalation of these particles over time.

**Results:** The results showed that the replacement of social masks by masks with FFP2 classification decreased the risk of infection by 90% in schools. In schools with natural ventilation, the complete opening of windows reduced the risk of infection by 64% in comparison with the scenario with closed windows. In spaces where mechanical ventilation is normally used, the probability of infection decreased significantly when the regulatory fresh air flow rates were doubled (reduction of 32% in offices, 42% in restaurants, 24% in supermarkets and 46% in gyms). The filtration of air with HEPA filters allowed the reduction of the probability of infection by 72% in schools, offices, and restaurants and 61% in gyms. The length of stay in the spaces was also a relevant factor in the variation of the probability of infection, especially in schools where it was found that shorter classes with a higher number of intervals reduced the risk of infection.

**Discussion:** The results show the importance of adequate ventilation in indoor environments, especially in places where the density of occupation and the staying times are longer, making the introduction of outside air inside the spaces essential, either through natural or mechanical means. It is expected that the infection risk estimates presented are undervalued because the model only considers transmission by particles smaller than 10 µm and does not include the short-range transmission by assuming social distancing. Vaccination was not considered in the model since it was not yet available when the study was carried out.

**Conclusion:** The present study contributes to the identification of measures that decrease the risk of viral transmission, and consequently provide greater security in indoor spaces.

**Keywords:** Aerosols; Air Pollution, Indoor; COVID-19; Risk Factors; SARS-CoV-2; Ventilation

1. Centro de Ciências e Tecnologias Nucleares. Instituto Superior Técnico. Loures. Portugal.

2. Green Building Energy Efficiency Laboratory Technology. Porto. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Susana Marta Almeida. [smarta@ctn.tecnico.ulisboa.pt](mailto:smarta@ctn.tecnico.ulisboa.pt)

**Recebido:** 16 de fevereiro de 2021 - **Aceite:** 20 de setembro de 2021 - **First published:** 08 de novembro de 2021 - **Online issue published:** 02 de dezembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021



## INTRODUÇÃO

A doença COVID-19, declarada em mais de 200 países, já resultou em 230 milhões de casos confirmados e 4713 milhões de mortes em todo o mundo (dados de 24 de setembro de 2021).<sup>1</sup> Devido à crescente ameaça, a Organização Mundial de Saúde declarou, em março de 2020, a COVID-19 como uma pandemia e uma emergência de saúde pública de âmbito internacional.<sup>1</sup> O vírus causador da doença foi identificado como um novo coronavírus altamente infeccioso, conhecido como SARS-CoV-2. Cerca de dois anos depois do início da pandemia em Wuhan, o mundo continua perante uma doença infecciosa devastadora, dispondo apenas de dados científicos preliminares para guiar as políticas de combate à pandemia.

### Mecanismos de transmissão do SARS-CoV-2

Desde o início da pandemia, tem havido um intenso debate sobre o modo de transmissão do SARS-CoV-2 com o objetivo de consolidar informação essencial para a definição das melhores práticas para a gestão de pacientes e para a proteção de profissionais de saúde e dos cidadãos em geral.

As infecções respiratórias podem ser transmitidas por partículas de diferentes tamanhos. Tem sido assumido que as gotículas com diâmetro superior a 5 µm são produzidas quando um indivíduo tosse, espirra, vomita, cospe e fala, e podem atingir a boca, o nariz e os olhos de quem estiver próximo, dando origem à transmissão de curto alcance.<sup>2</sup> Devido à sua elevada dimensão, a maioria destas gotículas permanece pouco tempo em suspensão e acaba por depositar-se nas superfícies e objetos a menos de dois metros de distância,<sup>3</sup> dando depois origem à transmissão por contacto. Por outro lado, as partículas em suspensão com um diâmetro inferior a 5 µm não necessitam da tosse ou espirros para serem produzidas, sendo a expiração simples suficiente para a sua emissão.<sup>2</sup> Estas permanecem no ar por períodos prolongados, desde vários minutos a horas, e viajam vários metros de distância.<sup>3</sup> A comunidade científica tem vindo, cada vez mais, a defender que as partículas em suspensão (aerossóis) têm um papel extremamente relevante na transmissão do vírus de longo alcance (> 2 m), principalmente em locais fechados, com ventilação inadequada, e onde a exposição é prolongada.<sup>4-8</sup>

No entanto, a separação que tem vindo a ser estabelecida entre gotículas e partículas, que define o diâmetro de corte a 5 µm, é uma simplificação, havendo mesmo autores que defendem que a distinção entre gotículas e partículas, para fins de avaliação dos fenómenos de transmissão, deve ser feita nos 100 µm.<sup>9</sup> É um facto que a capacidade de uma partícula permanecer em suspensão não depende apenas da sua dimensão, mas também da forma como é expelida e das características do ar circundante, tais como a velocidade, turbulência, direção, temperatura e humidade relativa.<sup>10</sup> Assim, gotículas com diâmetro superior a 5 µm, dependendo das condições, poderão permanecer mais tempo em suspensão e depositarem-se a distâncias superiores a dois metros. Este comportamento é particularmente impor-

tante para partículas com diâmetro até 10 µm.<sup>10</sup> Por outro lado, as partículas de dimensão inferior a 5 µm também são responsáveis pela transmissão de curto alcance (< 2 m), até porque estão presentes em concentrações superiores junto das fontes de emissão.<sup>11</sup> Como resultado das simplificações que têm sido assumidas e do desconhecimento que ainda persiste ao fim de dois anos de pandemia, é inevitável que perdurem incertezas relevantes associadas às práticas de modelação usadas na definição de políticas de controlo e minimização dos impactos do COVID-19.

### Implicação na gestão dos espaços públicos interiores

Qian *et al*<sup>12</sup> verificaram que em 318 surtos, envolvendo 1245 casos de COVID-19 em 120 cidades da China, 316 ocorreram em espaços interiores, o que indica que a partilha destes espaços acarreta riscos de infecção por SARS-CoV-2. Num espaço fechado, a concentração viral e o risco associado tende a aumentar com o tempo, dependendo muito da razão entre a taxa de emissão<sup>13</sup> e o número de renovações de ar novo por hora.<sup>14</sup> Por outro lado, a ventilação natural ou mecânica é um potencial veículo no transporte de aerossóis, mecanismo este que não é relevante no caso das gotículas de maiores dimensões.<sup>3,15</sup>

Para minimizar o risco de infecção, os sistemas de aquecimento, ventilação e ar condicionado (AVAC) dos edifícios precisam de ser adaptados ou operados de forma a responder às novas exigências. Consequentemente, e com o objetivo de dar resposta à COVID-19, várias organizações em todo o mundo publicaram diretrizes para a gestão dos sistemas AVAC. Estas diretrizes recomendam medidas para os sistemas de ventilação existentes, incluindo o seu modo de operação, o tipo de filtros e sistemas de limpeza do ar a utilizar, temperatura e humidade, e funcionamento dos sistemas de recuperação de calor. Guo *et al*<sup>16</sup> compararam as diferentes diretrizes e concluíram que todas elas coligem em cinco aspetos fundamentais:

1) A principal estratégia para mitigar o risco da transmissão por COVID-19 é uma adequada ventilação dos espaços com ar novo proveniente do exterior, com recurso à ventilação natural ou mecânica. A ventilação tem um papel fundamental na diluição do ar interior junto das fontes emissoras e na remoção de agentes infecciosos, reduzindo a concentração e a dose inalada pelos ocupantes. Recomenda-se a abertura das janelas, cerca de 15 minutos antes da ocupação de uma sala, especialmente se esta foi ocupada por outras pessoas anteriormente, e a sua reabertura com periodicidade regular, mesmo em edifícios com ventilação mecânica.

2) Sempre que possível, o registo da entrada de ar novo das unidades de tratamento de ar deve ser ativado a 100% e a recirculação de ar deve ser desativada, mesmo quando existem filtros de ar no retorno, uma vez que estes raramente possuem a classificação HEPA (do inglês, *high efficiency particulate arrestance*) e, como tal, não são capazes de filtrar de forma eficaz as partículas virais. A recirculação de ar pode assim reintroduzir e distribuir partículas

contaminantes de uns espaços para os outros que se encontrem interligados por redes de condutas ao mesmo equipamento.

3) O tempo de operação do sistema AVAC deve ser alargado, funcionando, se possível, 24 horas por dia e sete dias por semana, podendo durante o período de não ocupação funcionar com uma velocidade reduzida, de modo a diminuir a carga viral no interior do edifício. No entanto, pelo menos duas horas antes e depois da utilização do edifício o sistema deverá funcionar com a velocidade nominal. Por forma a evitar-se a via de transmissão fecal-oral, recomenda-se que o sistema de ventilação das instalações sanitárias funcione 24 horas por dia e sete dias por semana, que a janela se mantenha fechada para garantir a pressão negativa do espaço e que a tampa da sanita permaneça fechada durante a descarga.

4) A diferença de pressão entre áreas deve ser mantida, de forma a que o fluxo de ar se mova das áreas menos contaminadas para as áreas mais contaminadas.

5) A estratégia de limpeza do ar deve incluir unidades de tratamento de ar equipadas com filtros HEPA, uma vez que estes têm uma eficiência de remoção de partículas adequada para os aerossóis infecciosos.

Os edifícios de utilização pública como escolas, escritórios, espaços comerciais, restaurantes e ginásios, devido à sua elevada densidade de ocupação, podem levar a uma maior probabilidade de infeção por meio da transmissão aérea ou através de contatos diretos ou indiretos, apresentando um desafio especial para os seus proprietários e gestores. Por forma a responder a esta dificuldade, vários modelos e calculadoras têm sido desenvolvidos com o ob-

jetivo de estimar o risco de infeção em espaços fechados perante diferentes condições e, assim, identificar medidas estruturais, de gestão ou sociais eficazes na redução do risco de infeção.<sup>17-20</sup> Grande parte dessas metodologias são baseadas no modelo de Wells-Riley, que calcula a probabilidade de infeção em função do parâmetro *quanta* (vírus libertados), do tempo de exposição, da taxa de ventilação, do volume do espaço, entre outros fatores.<sup>21</sup>

Tendo por base um modelo atmosférico e um modelo de infeção, integrados na ferramenta de cálculo COVID *Airborne Transmission Estimator*,<sup>17</sup> este trabalho vem comparar a eficácia de diferentes medidas de mitigação implementadas em espaços públicos interiores, mas cujo impacto no risco de infeção são ainda desconhecidos. Pretende assim contribuir para uma correta gestão dos edifícios públicos, com o objetivo de reduzir o risco de infeção. Esta ferramenta apresenta limitações que se prendem essencialmente com o facto de apenas considerar a transmissão por partículas inferiores a 10 µm, de não incluir a transmissão de curto alcance e de se basear em alguns pressupostos que são ainda incertos.

## MATERIAL E MÉTODOS

O risco de infeção por SARS-CoV-2 foi estimado através do modelo de cálculo COVID *Airborne Transmission Estimator* versão 3.4.21 desenvolvido por J. L. Jimenez da Universidade de Colorado-Boulder.<sup>17</sup> O modelo é baseado na dispersão de partículas de aerossóis contendo SARS-CoV-2 em espaços fechados, e na acumulação e inalação destas partículas ao longo do tempo.

A metodologia de cálculo combina dois submodelos: um

Tabela 1 – Características de cada ambiente interior testado para a avaliação da probabilidade de infeção

	Sala de aula	Sala de reunião	Restaurante	Super-mercado	Ginásio
<b>Características ambientais</b>					
Área (m <sup>2</sup> )	51	15	100	1500	50* 750**
Altura (m)	2,8	2,8	3,0	3,5	2,8
Pressão (atm)	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95
Temperatura (°C)	18	22	22	22	22
Humidade relativa (%)	60	55	55	55	55
[CO <sub>2</sub> ] exterior (ppm)	415	415	415	415	415
Taxa de decaimento do vírus (h <sup>-1</sup> ) <sup>28</sup>	1,01	1,55	1,55	1,55	1,55
Deposição nas superfícies (h <sup>-1</sup> ) <sup>(29,39)</sup>	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24
<b>Ocupantes e atividades</b>					
Taxa de inalação (m <sup>3</sup> h <sup>-1</sup> ) <sup>31</sup>	0,52	1,10	1,10	1,38	3,30
Taxa de emissão de CO <sub>2</sub> (Ls <sup>-1</sup> ) <sup>32</sup>	0,0050	0,0060	0,0060	0,0085	0,0178* 0,0155**
Taxa de exalação <i>quanta</i> (h <sup>-1</sup> ) <sup>18,26</sup>	16,0	18,7	14,8	10,9	117,2* 48,8**
<b>COVID-19 na região em estudo</b>					
Prevalência da doença na população (%) <sup>24,25</sup>	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8
Fração da população imune (%) <sup>24,27</sup>	5	5	5	5	5

\* aula de *cycling*; \*\* ginástica de aparelhos

modelo atmosférico padrão, que assume que as partículas finas emitidas são rapidamente dispersas e misturadas num determinado volume<sup>22</sup> e um modelo que quantifica o risco de infeção por aerossóis, o modelo Wells-Riley,<sup>23</sup> tal como formulado por Miller *et al.*<sup>21</sup> Segundo o modelo, a probabilidade de infeção é função: 1) da taxa de exalação da carga viral, dependente do número de pessoas infetadas e da atividade exercida; 2) da concentração da carga viral, que é função da taxa de exalação da carga viral, do volume e da taxa de ventilação do espaço e da existência de meios de filtração do ar; e 3) da taxa de inalação da carga viral que depende de fatores como a concentração da carga viral, da taxa de respiração associada à atividade exercida e da utilização e tipologia de máscaras selecionadas.<sup>17</sup>

Esta metodologia considera que o distanciamento social de dois metros é respeitado, não contempla a transmissão por gotículas nem por contacto, e assume que as partículas de aerossol estão igualmente distribuídas no espaço, o que significa que os valores da probabilidade de infeção são subestimados, principalmente nos espaços onde o distanciamento não é garantido. De qualquer forma esta ferramenta é bastante útil para a comparação de vários cenários e para o apoio à tomada de decisão.

No total, 242 cenários foram testados para cinco ambientes interiores: sala de aula, sala de reuniões, restaurante, supermercado e ginásio, cujas características principais são apresentadas na Tabela 1. Em cada ambiente foram simuladas várias condições como a utilização e eficácia de máscaras, a ventilação, a utilização de equipamentos que permitem uma assepsia do ar recorrendo a filtros HEPA, a densidade de ocupação e o tempo de permanência nos espaços. A descrição das condições de cada cenário, bem como a probabilidade de infeção associada, são apresentadas no Apêndice 1, Tabela S1 (Apêndice 1: [https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/15982/Apendice\\_01.pdf](https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/15982/Apendice_01.pdf)).

As simulações foram efetuadas tendo em conta a população de Lisboa e Vale do Tejo, sendo considerado o número de novos casos ocorridos, a percentagem de casos assintomáticos, a percentagem de hospitalizações e o número de casos que resultam em falecimento relativos a janeiro de 2021.<sup>24,25</sup> Os valores de emissão *quanta*, utilizados em cada cenário e apresentados na Tabela 1, foram baseados nos trabalhos publicados por Buonnano.<sup>18,26</sup> A vacinação não foi considerada no modelo pelo facto de ainda não estar disponível quando o trabalho foi realizado.

## RESULTADOS

Nesta secção é apresentada a probabilidade de infeção estimada para 242 cenários testados em ambientes interiores de utilização pública, onde o risco é acrescido devido ao facto da densidade de ocupação ser elevada e, de muitas vezes, a ventilação ser ineficiente, não permitindo uma adequada renovação do ar (Apêndice 1, Tabela S1 em [https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/15982/Apendice\\_01.pdf](https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/15982/Apendice_01.pdf)).

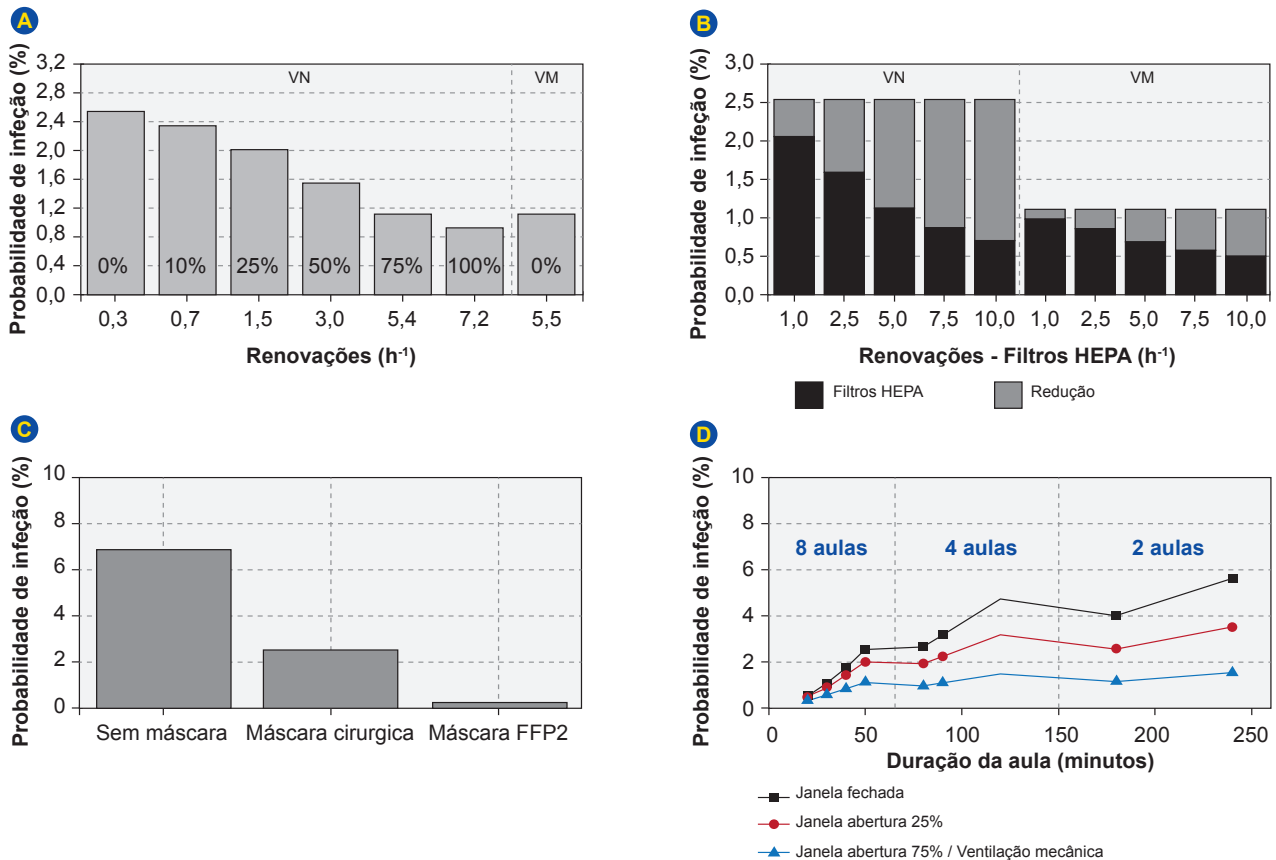
## Salas de aula

A ventilação é essencial para a remoção e diluição dos poluentes produzidos numa sala de aula. Na maior parte das escolas em Portugal, a ventilação é promovida por meios naturais, através da abertura das janelas, o que por vezes não assegura uma ventilação adequada dos espaços, principalmente durante os meses mais frios em que a abertura das janelas põe em causa o conforto térmico. Assim sendo, foram testados vários cenários com o objetivo de avaliar o impacto de diferentes níveis de abertura das janelas no risco de infeção individual diário, tendo como base uma sala de aula de 51 m<sup>2</sup>, com ocupação de 26 pessoas, para um dia com oito aulas de 50 minutos de duração, em que todos os ocupantes utilizam uma máscara social. A Fig. 1A mostra que o risco de infeção varia entre 2,53%, para um cenário de janela fechada em que a renovação de ar (0,3 h<sup>-1</sup>) é apenas assegurada por processos de infiltração, e 0,92%, para um cenário em que a janela se encontra aberta na sua totalidade permitindo uma renovação de ar de 7,2 h<sup>-1</sup>. Já a ventilação mecânica assegura uma renovação de ar de 5,5 h<sup>-1</sup>, garantindo assim o caudal regulamentar (situação equivalente à abertura das janelas a 75%) e apresentando um risco de infeção de 1,10%, isto é, um valor 56% inferior ao cenário sem ventilação mecânica com janela fechada. Foster e Kinzel<sup>33</sup> obtiveram resultados semelhantes quando aplicaram o modelo Wells-Riley a uma sala de aula, tendo o risco de infeção reduzido 50% ao passar de um cenário de inexistência de ventilação para uma situação com ventilação mecânica.

Uma vez que o aumento da ventilação pode representar custos inviáveis para as escolas ou mesmo comprometer o conforto térmico, avaliou-se o impacto da instalação de purificadores de ar portáteis com filtros HEPA que possuem uma eficácia superior a 99,9% para partículas de 0,3 µm. Foram testados vários cenários em que a capacidade de renovação do ar pelo equipamento portátil variou entre 1 e 10 h<sup>-1</sup>, considerando por um lado que a sala de aula possui ventilação natural e tem as janelas fechadas e, por outro, que a sala de aula tem ventilação mecânica garantindo o caudal regulamentar (5,5 horas<sup>-1</sup>). A Fig. 1B mostra que a utilização destes equipamentos origina reduções de 72% na probabilidade de infeção, no caso da ventilação natural com as janelas fechadas. Nestas situações, a probabilidade de infeção pode alcançar níveis mais baixos do que os conseguidos em salas com sistemas de ventilação mecânica a operar com os caudais mínimos definidos por lei. De notar que a eficácia destes equipamentos depende da sua capacidade de renovação do ar. As simulações efetuadas mostram que os investimentos devem ser realizados apenas para equipamentos que promovam renovações do ar superiores a 5 h<sup>-1</sup>. No caso da ventilação mecânica, estes dispositivos também proporcionam uma redução da probabilidade de infeção, mas com magnitudes inferiores.

Em relação ao uso de máscara, testaram-se três cenários considerando sempre que a sala possui apenas ventilação natural e que as janelas se encontram fechadas (Fig. 1C). No primeiro cenário em que apenas o professor utiliza





**Figura 1** – Risco de uma pessoa ficar infetada estimado para vários cenários testados numa sala de aula: (A) variação da renovação de ar, considerando ventilação natural, com diferentes percentagens de abertura de janela, e ventilação mecânica com a renovação de ar regulamentar (5,5 h<sup>-1</sup>); (B) variação da renovação de ar nas unidades com filtros HEPA considerando ventilação natural com as janelas fechadas e ventilação mecânica com a renovação regulamentar; (C) utilização de máscara considerando ventilação natural e janela fechada; (D) variação da duração e do número de aulas e da ventilação.

VN: ventilação natural; VM: ventilação mecânica

uma máscara social (eficácia de redução de 50% na emissão e de 30% na inalação)<sup>34</sup> verifica-se que a probabilidade de infecção é mais elevada (6,84%) do que quando todos os alunos usam a mesma tipologia de máscara (2,53%). Se todos os ocupantes da sala optarem por uma máscara KN95 ou FFP2, estima-se que poderá haver uma redução ainda maior, passando a probabilidade de infecção a ser de 0,07%. Apesar de se poder alcançar uma eficácia superior nas máscaras KN95 e FFP2, foi selecionada apenas uma eficácia de 90%, tanto na emissão como na inalação, por forma a considerar uma potencial colocação inadequada da máscara pela comunidade. Dai e Zhao<sup>35</sup> utilizaram o modelo Wells-Riley para testar a utilização de máscaras cirúrgicas num espaço confinado com duas pessoas, estando uma infetada, e verificaram que se ambas usarem máscara a taxa de ventilação necessária para garantir uma probabilidade de infecção menor que 1% reduz entre 30 a 90 m<sup>3</sup>h<sup>-1</sup> para uma exposição de 0,25 h e entre 300 e 1000 m<sup>3</sup>h<sup>-1</sup> para uma exposição de três horas.

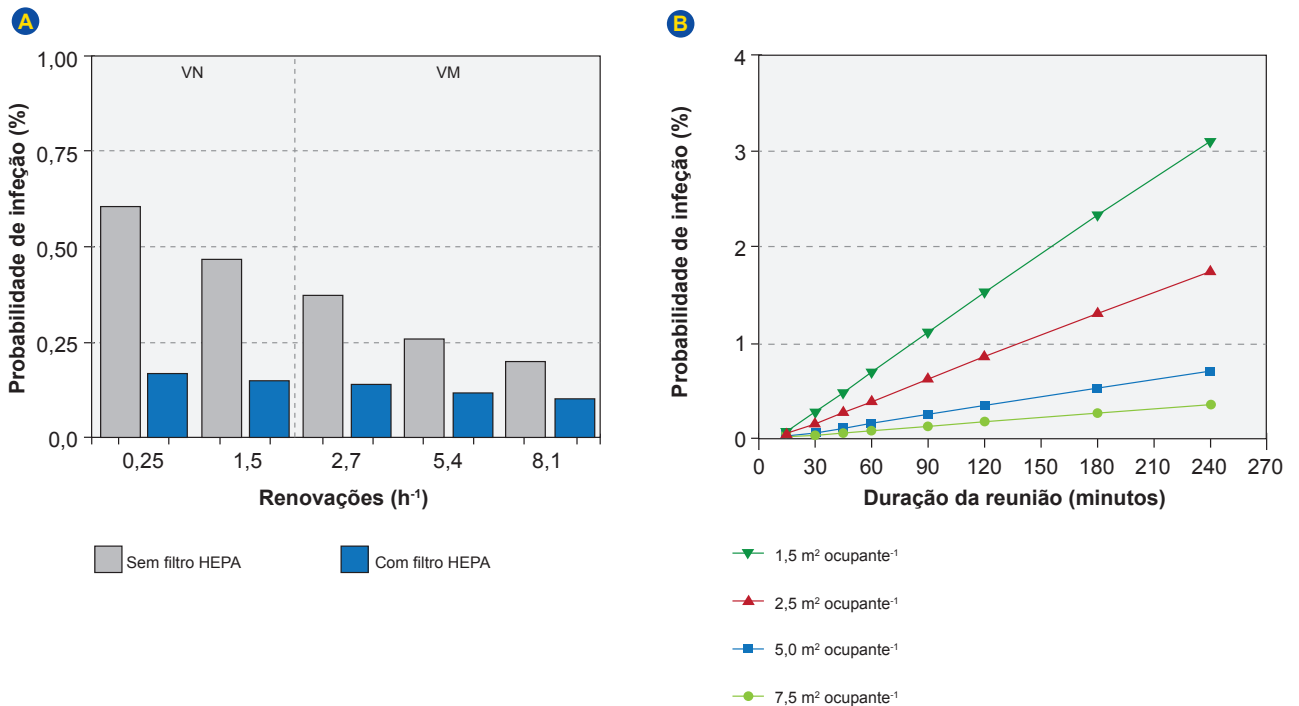
Por último, a Fig. 1D mostra que a duração e o número de aulas têm também uma influência importante na probabilidade de infecção, sendo que aulas mais curtas representam um risco inferior de infecção.

## Edifício de escritórios

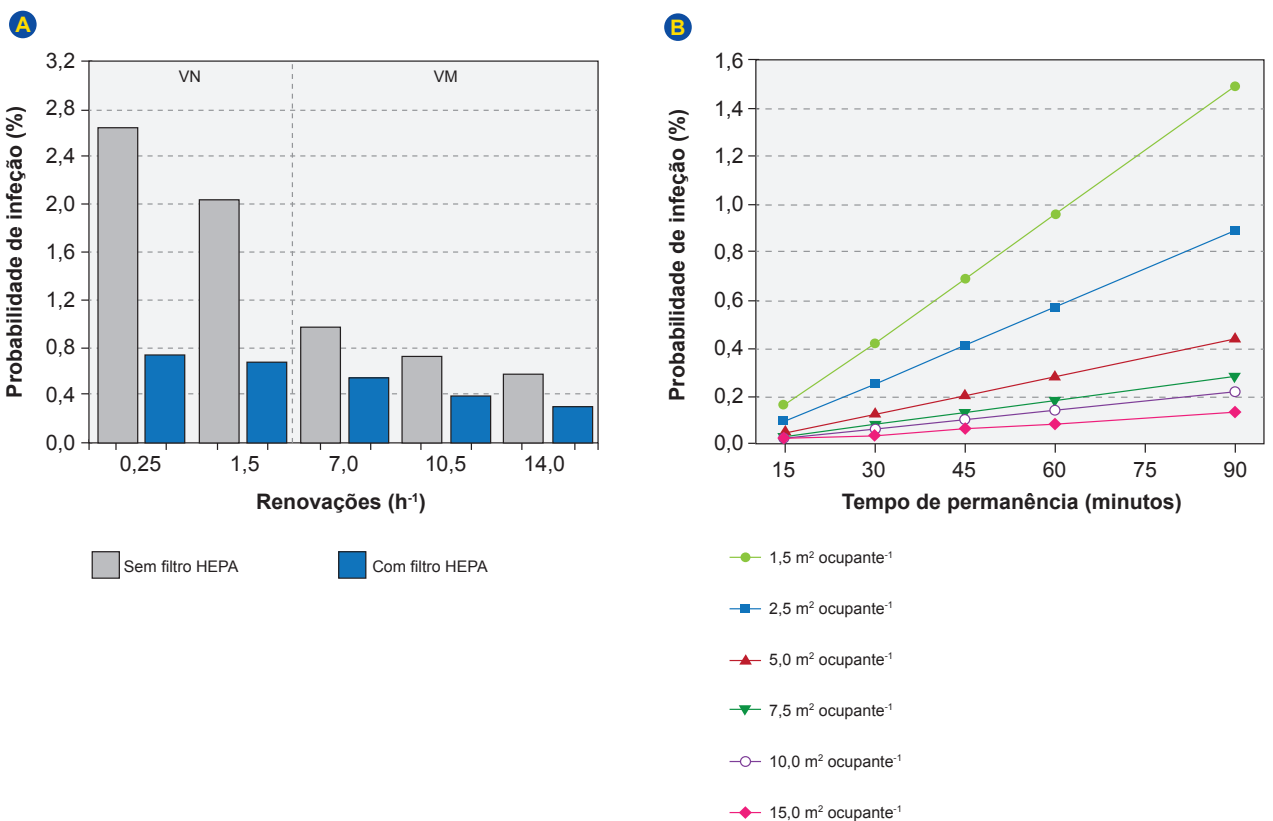
O risco de infecção foi estimado para uma sala de reuniões de 15 m<sup>2</sup> de um edifício de escritórios, considerando que todos os ocupantes usam uma máscara social. A Fig. 2A apresenta o impacto da ventilação no risco de infecção para uma ocupação de seis pessoas e mostra que o risco aumenta 1,6 vezes quando a renovação de ar é feita apenas por infiltração (ventilação natural, janelas fechadas; 0,25 h<sup>-1</sup>) em vez de cumprir o caudal regulamentar (ventilação mecânica; 2,7 h<sup>-1</sup>). Verifica-se também que o aumento do caudal de ar regulamentar em três vezes (8,1 h<sup>-1</sup>) diminui a probabilidade de infecção de 0,34% para 0,20%.

Foi testada a utilização de equipamentos portáteis de purificação do ar utilizando filtros HEPA, com renovações de 10 h<sup>-1</sup>, tendo-se verificado uma redução da probabilidade de infecção, que atingiu 72% no caso da ventilação natural com as janelas fechadas. Estes resultados demonstram que a utilização destes equipamentos pode ser uma solução muito eficaz, principalmente quando os espaços não estão equipados com ventilação mecânica e a renovação do ar não é eficaz.

A Fig. 2B mostra que o aumento do número de ocupantes e da duração das reuniões implica um incremento do risco de infecção.



**Figura 2** – Risco de uma pessoa ficar infetada para vários cenários testados numa sala de reuniões: (A) variação da renovação de ar, considerando ventilação natural com a janela fechada (0,25 h<sup>-1</sup>) e aberta (1,5 h<sup>-1</sup>) e ventilação mecânica considerando o caudal regulamentar (CR) (2,7 h<sup>-1</sup>), 2 x CR (5,4 h<sup>-1</sup>) e 3 x CR (8,1 h<sup>-1</sup>) e existência de filtro HEPA; (B) variação da taxa de ocupação e da duração da reunião. VN: ventilação natural; VM: ventilação mecânica



**Figura 3** – Risco de uma pessoa ficar infetada para vários cenários testados num restaurante: (A) variação da renovação de ar, considerando ventilação natural com a janela fechada (0,25 h<sup>-1</sup>) e aberta (1,5 h<sup>-1</sup>) e ventilação mecânica considerando o caudal regulamentar (CR) (7 h<sup>-1</sup>), 1,5 x CR (10,5 h<sup>-1</sup>) e 2 x CR (14 h<sup>-1</sup>) e existência de filtro HEPA; (B) variação da taxa de ocupação e do tempo de permanência VN: ventilação natural; VM: ventilação mecânica

## Restaurantes

Os restaurantes, para além de possuírem uma densidade de ocupação elevada, muitas vezes não têm uma ventilação adequada dos espaços e os ocupantes estão impossibilitados de usar a máscara. Estas condições aumentam o risco de infecção nestes locais.

A Fig. 3A mostra que a renovação do ar é determinante na probabilidade de infecção, podendo esta diminuir de 2,63%, quando a renovação é apenas realizada por processos de infiltração ( $0,25 \text{ h}^{-1}$ ), para 0,56% quando a renovação é de  $14 \text{ h}^{-1}$ , o que corresponde a duas vezes o caudal regulamentar.

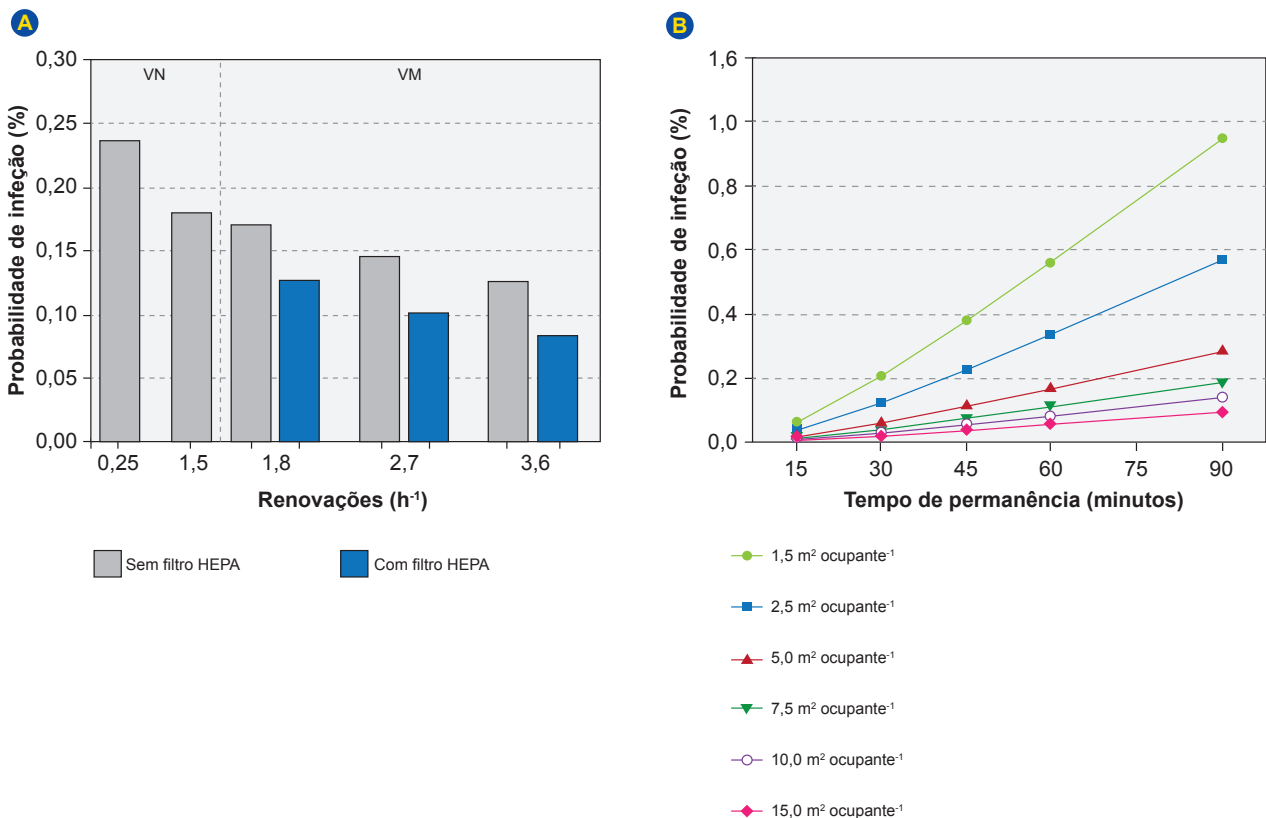
No caso dos restaurantes, pelo facto da área ser superior aos dois espaços anteriores, testou-se a utilização de equipamentos de purificação do ar portáteis com filtros HEPA e capacidade de renovação de ar de  $10 \text{ h}^{-1}$ , apenas no caso da existência de ventilação natural. No caso do restaurante possuir ventilação mecânica, considerou-se a instalação de filtros HEPA no retorno da unidade de tratamento de ar já instalada. A Fig. 3A mostra a importância da utilização de filtros HEPA, sobretudo quando os restaurantes não possuem ventilação mecânica. Nesses casos pode atingir-se uma redução da probabilidade de infecção de 72%, garantindo-se assim um risco de infecção inferior ao alcançado com a ventilação mecânica a operar com os caudais regulamentares.

A Fig. 3B mostra um aumento da probabilidade de infecção com o tempo de permanência, principalmente para densidades de ocupação elevadas.

## Supermercados

Os supermercados apresentam um risco de infecção menor do que os três espaços referidos anteriormente. A Fig. 4A mostra que a probabilidade de infecção durante uma visita ao supermercado com uma duração de 60 minutos, utilizando uma máscara social, varia entre 0,13% para um valor de renovações de ar novo de  $3,6 \text{ h}^{-1}$  (corresponde ao dobro do caudal de ar regulamentar) e 0,24% para um cenário de ventilação natural onde as renovações se fazem apenas por infiltração ( $0,25 \text{ h}^{-1}$ ). A utilização de filtros HEPA no retorno das unidades de tratamento de ar foi testada para os cenários de ventilação mecânica, tendo-se verificado uma diminuição da probabilidade de infecção entre 25,5% e 34,6%, para renovações de  $1,8 \text{ h}^{-1}$  e  $3,6 \text{ h}^{-1}$ , respetivamente.

A Fig. 4B mostra que num cenário de ventilação mecânica a operar com o caudal regulamentar, o tempo de permanência e a densidade de ocupação têm um impacto importante no risco de infecção. Para uma densidade de ocupação de  $5,0 \text{ m}^2 \text{ ocupante}^{-1}$  a probabilidade de infecção varia entre 0,02% para uma permanência de 15 minutos e 0,28% para 90 minutos, pelo que se aconselha a que as compras



**Figura 4** – Risco de uma pessoa ficar infetada para vários cenários testados num supermercado: (A) variação da renovação de ar, considerando ventilação natural com a janela fechada ( $0,25 \text{ h}^{-1}$ ) e aberta ( $1,5 \text{ h}^{-1}$ ) e ventilação mecânica considerando o caudal regulamentar (CR) ( $1,8 \text{ h}^{-1}$ ),  $1,5 \times \text{CR}$  ( $2,7 \text{ h}^{-1}$ ) e  $2 \times \text{CR}$  ( $3,6 \text{ h}^{-1}$ ) e existência de filtro HEPA; (B) variação da taxa de ocupação e do tempo de permanência.

VN: ventilação natural; VM: ventilação mecânica

sejam realizadas o mais rapidamente possível. Para uma permanência de 60 minutos verifica-se que a probabilidade de infeção aumenta 10 vezes com a redução da densidade de 1,5 m<sup>2</sup>ocup<sup>-1</sup> para 15 m<sup>2</sup>ocup<sup>-1</sup>. Vuorinen *et al*<sup>37</sup> chegaram a conclusões semelhantes, mostrando que a exposição durante a visita a um supermercado, mesmo com densidades de ocupação relativamente elevadas, é reduzida. Estes autores verificaram que existe uma correlação linear entre a probabilidade de inalação de aerossóis e a densidade de ocupação, mas que essa probabilidade aumenta mais rapidamente em função do tempo de permanência no supermercado, aconselhando assim que a frequência e a duração das visitas ao supermercado sejam limitadas e que sejam evitadas as horas de elevada ocupação.

### Ginásios

A Fig. 5A compara a probabilidade de infeção para uma aula de *cycling* (*quanta* igual a 117,2 h<sup>-1</sup>) realizada numa sala com 50 m<sup>2</sup>, com um treino realizado com máquinas (*quanta* igual a 48,8 h<sup>-1</sup>) num espaço com 750 m<sup>2</sup>. Esta comparação mostra que nos ambientes com renovação de ar apenas por infiltração o risco é muito superior para a aula de *cycling* (23,1%) do que para o treino com máquinas realizado no *open space* do ginásio (2,7%). Verifica-se que na aula de *cycling* a probabilidade de infeção continua elevada (4,72%), apesar da ventilação mecânica que garante os caudais regulamentares.

Dever-se-á, portanto, recorrer a unidades de tratamento de ar equipadas com filtros HEPA para as quais se estimaram reduções de 61% no caso da ventilação natural (equipamento portátil com renovações de 10 h<sup>-1</sup>) e de 50% para a ventilação mecânica (caso se instalem filtros HEPA no retorno da UTA).

A Fig. 5C, referente a uma aula de *cycling* de 45 minutos com ventilação mecânica que garante o caudal regulamentar, mostra que a probabilidade de infeção depende em grande parte da densidade de ocupação e da duração da aula.

### DISCUSSÃO

Os diversos cenários estudados neste trabalho permitiram estimar o impacto da implementação de medidas de gestão ambiental na diminuição da probabilidade de contágio viral em edifícios de utilização pública.

Os resultados apresentados ao longo do estudo evidenciam a importância de uma adequada ventilação em ambientes fechados, sendo possível concluir que a introdução de ar exterior no interior dos espaços, através de meios naturais ou mecânicos, é fundamental para garantir uma adequada qualidade do ar interior e uma maior segurança das pessoas. Verificou-se uma maior probabilidade de infeção em ambientes com maior densidade de ocupação, e tempos de permanência mais elevados, verificando-se assim que a utilização dos espaços é possível, desde que

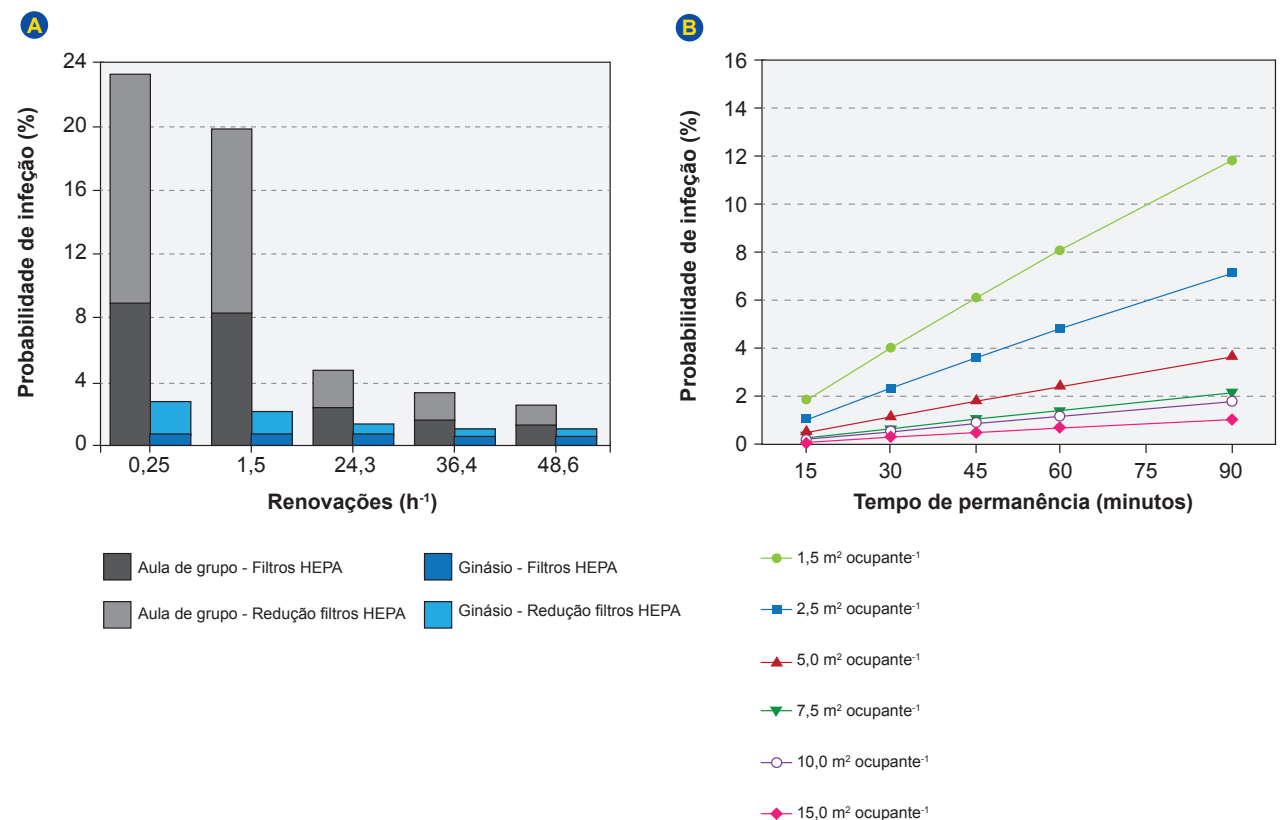


Figura 5 – Risco de uma pessoa ficar infetada para vários cenários testados num ginásio: (A) variação da renovação de ar, considerando ventilação natural com a janela fechada (0,25 h<sup>-1</sup>) e aberta (1,5 h<sup>-1</sup>), ventilação mecânica considerando o caudal regulamentar (CR) (24,3 h<sup>-1</sup>), 1,5 x CR (36,4 h<sup>-1</sup>) e 2 x CR (48,6 h<sup>-1</sup>) e a utilização de filtro HEPA. (B) variação da taxa de ocupação e do tempo de permanência.

com um menor número de pessoas no seu interior e por períodos de permanência curtos.

Os resultados mostraram que a duração e o número de aulas nas escolas têm uma influência importante na probabilidade de infeção. Em algumas escolas tem-se verificado o aumento da duração das aulas para evitar o contacto entre os alunos durante os intervalos e para reduzir o tempo de permanência dos alunos nas escolas. No entanto, verifica-se que aulas mais curtas representam um risco inferior de infeção. Nos escritórios, as reuniões presenciais deverão ser reduzidas ao mínimo e, quando tal não é viável, deverão ser realizadas com o menor número possível de pessoas e durante pouco tempo. Vuorinen *et al*<sup>37</sup> também aconselham o trabalho remoto e a permanência nos escritórios por curtos períodos de tempo. Estes investigadores estudaram a importância da velocidade de deslocação dos indivíduos num determinado local, através de modelação com Monte Carlo, e concluíram que quando as pessoas permanecem paradas durante oito a 10 horas por dia, como acontece nos edifícios de escritório, o risco de ficar infetada é superior do que noutros espaços públicos como escolas e supermercados. Verifica-se também um aumento da probabilidade de infeção nos restaurantes, em resultado da densidade de ocupação e do tempo de permanência. O risco de um tempo de permanência de 15 minutos, equivalente a atividades de *take-away*, diminui significativamente, apresentando probabilidades de infeção inferiores a 0,2%. Segundo Vuorinen *et al*,<sup>37</sup> a redução da densidade de ocupação em metade pode aumentar o tempo de exposição crítico em duas vezes. Assim como nos restaurantes, o risco associado à utilização dos ginásios é acrescido devido ao facto dos utilizadores não usarem máscaras. Para além disso, nestes espaços a taxa de respiração e a taxa de exalação *quanta* são bastante incrementadas, aumentando a probabilidade de infeção. Mittal *et al*<sup>20</sup> estimaram o impacto da atividade física no risco de transmissão e concluíram que em ginásios o risco de transmissão pode ser 200 vezes superior relativamente a outros espaços em que a atividade é sedentária. Os resultados obtidos para estes espaços mostraram que o recurso a unidades de tratamento de ar equipadas com filtros HEPA pode diminuir bastante o risco de infeção.

Deve ser realçado que o modelo utilizado possui algumas limitações que podem contribuir para a subvalorização dos valores estimados face à realidade:

- 1) O modelo assume o distanciamento físico de dois metros, sendo que este afastamento não consegue ser garantido em alguns dos espaços estudados.
- 2) O modelo exclui a transmissão por gotículas e por contacto.
- 3) O modelo apenas considera a transmissão por partículas inferiores a 10 µm, mesmo havendo evidências que partículas até 100 µm podem permanecer no ar durante períodos que variam entre alguns minutos a horas<sup>9</sup> e que, por isso, podem percorrer distâncias consideráveis.
- 4) O modelo considera que os aerossóis e o risco de infeção estão uniformemente distribuídos no espaço, quando

na realidade é sabido que existe um cone de diluição dos aerossóis exalados que origina concentrações inversamente proporcionais ao quadrado da distância e à velocidade,<sup>39</sup> o que resulta num maior risco na proximidade da pessoa infetada.

5) O modelo baseia-se em pressupostos que são ainda incertos, como por exemplo a quantidade de vírus infecciosos emitida por uma pessoa infetada.

6) Deve ser ainda referido que a eficácia das diferentes máscaras utilizadas pelo modelo são uma aproximação baseada em trabalhos anteriores. No entanto, existe uma grande variabilidade dessa eficácia devido aos diferentes materiais utilizados e à forma como a máscara é utilizada. Konda *et al*<sup>36</sup> verificaram que a eficácia de filtração para vários tecidos varia entre 5% e 80% (para partículas de dimensão menor do que 300 nm) e entre 5% e 95% (para partículas de dimensão maior do que 300 nm), sendo que estes valores aumentam quando são usadas várias camadas de tecidos combinando diferentes materiais. A eficácia de filtração dos híbridos (como algodão-seda, algodão-*chiffon*, algodão-flanela) pode ser superior a 80% (para partículas de dimensão menor do que 300 nm) e maior do que 90% (para partículas de dimensão maior do que 300 nm). Estes autores verificaram também que o ajuste impróprio da máscara pode resultar numa diminuição de mais de 60% na eficácia de filtragem.

Apesar destas limitações, este modelo é considerado como uma ferramenta semi-quantitativa, muito útil para comparar diferentes opções de comportamento das pessoas e de gestão dos edifícios e para identificar os principais fatores de risco.

Por forma a melhorar os resultados gerados por este modelo, será necessário incluir num trabalho futuro não só os efeitos de proximidade, como também diferentes parâmetros que influenciam a física dos fluxos de ar, como o tipo de ventilação, os padrões de distribuição do ar, a geometria dos espaços, o movimento das pessoas, e outros parâmetros que afetam a viabilidade do vírus.

## CONCLUSÃO

A atual situação de pandemia obrigou a um confinamento e distanciamento das pessoas, sendo uma forte preocupação de todos o regresso a uma atividade 'normal' de forma mais segura, uma vez que grande parte do tecido económico em Portugal é alicerçado em espaços fechados.

Este estudo avaliou o impacto de vários fatores na probabilidade de infeção, tais como o tipo de ventilação, a densidade de ocupação, o tempo de permanência nos espaços e a utilização de máscara, com o objetivo de identificar práticas que permitam reduzir a probabilidade de infeção no interior dos edifícios.

Verificou-se que a redução do risco de infeção passa pela adoção de medidas relacionadas com os sistemas de ventilação dos edifícios, como o aumento da ventilação dos espaços com ar exterior e a utilização de sistemas de filtragem do ar mais eficientes, em conjunto com medidas comportamentais como a utilização de máscara e a

diminuição do tempo de permanência em espaços com elevada densidade de ocupação. Consequentemente, para além das medidas que já estão disseminadas, como a utilização de máscara, distância social e higiene pessoal, é essencial haver diretrizes claras para os gestores dos edifícios sobre ventilação, filtragem e rotinas de ocupação que permitam proteger os utilizadores dos espaços fechados.

Dada a complexidade dos fenómenos e do grande número de fatores envolvidos, não é surpreendente que dois anos mais tarde continuem a existir questões fundamentais por esclarecer. Estas questões envolvem as mais diversas áreas desde a biomedicina, epidemiologia, virologia, saúde pública, dinâmica dos fluidos, física dos aerossóis, psicologia dos comportamentos, políticas públicas, etc. O modelo utilizado neste trabalho, apesar de utilizar conceitos complexos e multidisciplinares pretende, de uma forma simples e intuitiva, informar os decisores políticos, os profissionais nas diferentes áreas de atuação e a população em geral sobre os principais fatores associados à disseminação da doença, e sobre as estratégias de redução do risco de infecção. Este estudo identificou limitações, relativas ao modelo, que tendem a subestimar os valores da probabilidade de infecção. Deste modo, este método dever-se-á considerar como uma ferramenta semi-quantitativa cuja mais valia é a comparação do impacto de diferentes medidas de mitigação.

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Numbers at a glance, 2021. [consultado 2021 set 24]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
- World Health Organization. Infection prevention and control of epidemic - and pandemic - prone acute respiratory infections in health care. Geneva: WHO; 2014. [consultado 2021 mai 14]. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112656/9789241507134\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112656/9789241507134_eng.pdf?sequence=1).
- Correia G, Rodrigues L, Gameiro da Silva M, Goncalves T. Airborne route and bad use of ventilation systems as non-negligible factors in SARS-CoV-2 transmission. *Med Hypoth*. 2020;141:109781.
- Morawska L, Cao J. Airborne transmission of SARS-CoV-2: the world should face the reality. *Environ Int*. 2020;13:105730.
- Morawska L, Tang JL, Bahnfleth W, Bluysen PM, Boerstra A, Buonanno G, et al. How can airborne transmission of COVID-19 indoors be minimised? *Environ Int*. 2020;142:105832.
- Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, Anfinrud P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proc Natl Acad Sci*. 2020;117:11875-7.
- Hamner L, Dubbel P, Capron I, Ross A, Jordan A, Lee J, et al. SARS-CoV-2 attack rate following exposure at a choir practice. *Morb Mortal Wkly Rep High*. 2020;69:606-10.
- Zhang S, Diao MY, Yu W, Pei L, Lin Z, Chen D. Estimation of the reproductive number of novel coronavirus (COVID-19) and the probable outbreak size on the Diamond Princess cruise ship: a data-driven analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;93:201-4.
- Prather KA, Marr LC, Schooley RT, McDiarmid MA, Wilson ME, Milton DK. Airborne transmission of SARS-CoV-2. *Science*. 2020;370:303-4.
- Tang JW, Bahnfleth WP, Bluysen PM, Buonanno G, Jimenez JL, Kurnitski J. Dismantling myths on the airborne transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Hosp Infect*. 2021;110:89-96.
- Chen W, Zhang N, Wei JJ, Yen HL, Li Y. Short-range airborne route dominates exposure of respiratory infection during close contact. *Build Environ*. 2020;176:106859.
- Qian H, Miao T, Liu L, Zheng XH, Luo DT, Li YG. Indoor transmission of SARS-CoV-2. *Indoor Air*. 2020;00:1-7.
- Riediker M, Tsai D-H. Estimation of viral aerosol emissions from simulated individuals with asymptomatic to moderate coronavirus disease 2019. *JAMA Network Open*. 2020;3:e2013807.
- Dai H, Zhao B. Association of the infection probability of COVID-19 with ventilation rates in confined spaces. *Build Simul*. 2020;13:1321-7.
- Chirico F, Sacco A, Bragazzi NL, Magnavita N. Can air-conditioning systems contribute to the spread of SARS/MERS/COVID-19 infection? Insights from a rapid review of the literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:6052.
- Guo M, Xu P, Xiao T, He R, Dai M, Miller SI. Review and comparison of HVAC operation guidelines in different countries during the COVID-19 pandemic. *Build Environ*. 2021;187:107368.
- Jimenez JL. COVID-19 Aerosol transmission estimator. [consultado 2021 jan 1]. Disponível em: <https://tinyurl.com/covid-estimator>.
- Buonanno G, Stabile L, Morawska L. Estimation of airborne viral emission: quanta emission rate of SARS-CoV-2 for infection risk assessment. *Environ Int*. 2020;141:105794.
- Dai H, Zhao B. Association of the infection probability of COVID-19 with ventilation rates in confined spaces. *Build Simul*. 2020;13:1321.
- Mittal R, Meneveau C, Wu W. A mathematical framework for estimating risk of airborne transmission of COVID-19 with application to face mask use and social distancing. *Phys Fluids*. 2020;32:101903.
- Miller SL, Nazaroff W, Jimenez JL, Boerstra A, Buonanno G, Dancer SJ, et al. Transmission of SARS-CoV-2 by inhalation of respiratory aerosol in the Skagit Valley Chorale superspreading event. *Indoor Air*. 2021;31:314-23.
- Jacob DJ. Introduction to atmospheric chemistry. New Jersey: Princeton University Press; 1999.
- Riley E, Murphy G, Riley R. Airborne spread of measles in a suburban elementary school. *Am J Epidemiol*. 1978;107:421-32.
- Direção Geral da Saúde. Ponto da Situação em Portugal, 2021. [consultado 2021 jan 1]. Disponível em: <https://covid19.min-saude.pt/ponto-de-situacao-actual-em-portugal/>.
- Institute for Health Metrics and Evaluation. COVID-19 projections, 2021. [consultado 2021 jan 1]. Disponível em: <https://covid19.healthdata.org/portugal?view=cumulative-deaths&tab=trend>.
- Buonanno G, Morawska L, Stabile L. Quantitative assessment of the risk of airborne transmission of SARS-CoV-2 infection: prospective and retrospective applications. *Environ Int*. 2020;145:106112.

## CONTRIBUTO DOS AUTORES

Ambos os autores contribuíram de igual forma para a conceção do artigo, revisão da literatura e redação do manuscrito.

## 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 estudo foi parcialmente financiado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia através do projeto UIDB/04349/2020+UIDP/04349/2020 e pelo programa LIFE da União Europeia através do projeto LIFE Index-Air (LIFE 15ENV/PT/000674).

27. Hansen C, Michlmayr D, Gubbels S, Mølbak K, Ethelberg S. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *Lancet*. 2021;397:1204-12.
28. Department of Homeland Security. Estimated surface decay of SARS-CoV-2 (virus that causes COVID-19) on surfaces under a range of temperatures, relative humidity, and UV Index. SARS-CoV-2 Surface Decay Calculator, 2021. [consultado 2021 jan 1]. Disponível em: <https://www.dhs.gov/science-and-technology/sars-calculator>.
29. Thatcher TL, Laia AC, Moreno-Jackson R, Sextro RG, Nazaroff WW. Effects of room furnishings and air speed on particle deposition rates indoors. *Atmos Environ*. 2002;36:1811-9.
30. Chatoutsidou SE, Lazaridis M. Assessment of the impact of particulate dry deposition on soiling of indoor cultural heritage objects found in churches and museums/libraries. *J Cult Herit*. 2019;39:221-8.
31. United States Environmental Protection Agency. Exposure factors handbook 2011 Edition (Final Report). Washington: USEPA; 2011.
32. Persily A, de Jonge L. Carbon dioxide generation rates for building occupants. *Indoor Air*. 2017;27:868-79.
33. Foster A, Kinzel M. Estimating COVID-19 exposure in a classroom setting: a comparison between mathematical and numerical models. *Phys Fluids*. 2021;33:021904.
34. Davies A, Thompson KA, Giri K, Kafatos G, Walker J, Bennett A. Testing the efficacy of homemade masks: would they protect in an influenza pandemic? *Disaster Med Public Health Prep*. 2013;7:413-8.
35. Dai H, Zhao B. Association of the infection probability of COVID-19 with ventilation rate in confined spaces. *Build Simul*. 2020;13:1321.
36. Konda A, Prakash A, Moss G, Schmoltdt M, Grant G, Guha S. Aerosol filtration efficiency of common fabrics used in respiratory cloth masks. *ACS Nano*. 2020;14:6339-47.
37. Vuorinen V, Aarnio M, Alava M, Alopaeus V, Atanasova N, Auvinen M, et al. Modelling aerosol transport and virus exposure with numerical simulations in relation to SARS-CoV-2 transmission by inhalation indoors. *Saf Sci*. 2020;130:104866.
38. Peng Z, Jimenez JL. Exhaled CO<sub>2</sub> as a COVID-19 infection risk proxy for different indoor environments and activities. *Environ Sci Technol Lett*. 2021;8:392-7.
39. Poydenot F, Abdourahamane I, Caplain E, Der S, Haiech J, Jallon A et al. Risk assessment for long and short range airborne transmission of SARS-CoV-2, indoors and outdoors, using carbon dioxide measurements, medRxiv. 2021.05.04.21256352. doi: 10.1101/2021.05.04.21256352

# Adult Native Joint Septic Arthritis: A Nine-Year Retrospective Analysis in a Portuguese University Hospital



## Artrite Séptica de Articulação Nativa em Adultos: Estudo Retrospectivo de Nove Anos num Hospital Universitário Português

Ana CIPRIANO<sup>1</sup>, Fábio Videira SANTOS<sup>1</sup>, Rita DIAS<sup>2</sup>, André CARVALHO<sup>3</sup>, Ernestina REIS<sup>2\*</sup>, Cláudia PEREIRA<sup>2\*</sup>, Ana Cláudia SANTOS<sup>4\*</sup>, Ricardo SOUSA<sup>3\*</sup>, Miguel Araújo ABREU<sup>1\*</sup>

Acta Med Port 2021 Dec;34(12):826-832 • <https://doi.org/10.20344/amp.12998>

### ABSTRACT

**Introduction:** Septic arthritis of a native joint represents a medical emergency. Drainage and effective antibiotic treatment are critical to avoid joint destruction and long-term impairment. The aim of this study was to evaluate epidemiological and clinical characteristics of patients with the diagnosis of septic arthritis to help establish local guidelines for empirical antibiotic treatment.

**Material and Methods:** Retrospective analysis of adult patients admitted at Centro Hospitalar Universitário do Porto from 2009 to 2017 with suspected native joint septic arthritis. Relevant demographics, microbiology findings and respective antibiotic susceptibilities were analysed.

**Results:** Ninety-seven patients, predominantly males (59.8%) with a median age of 61 years old were included. The most commonly reported comorbidity associated with septic arthritis was diabetes mellitus (20.6%). The knee was the most commonly affected joint (71.1%). Arthrocentesis was performed in all patients, but only 50.5% had positive microbial growth in the synovial fluid. *Staphylococcus aureus* was the most frequently identified microorganism, 86% of which were methicillin susceptible. Gram-negative bacteria were the causative agent in 15% of cases. A wide range of empirical antibiotic regimens were prescribed with a combination of vancomycin/carbapenem being the most common (30.9%). Analysis of antibiotic susceptibility profiles revealed that amoxicillin/clavulanate would have been appropriate as the initial regimen in 89% of cases.

**Discussion:** The main causative pathogen was *Staphylococcus aureus*, with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* remaining rare. The proportion of Gram-negative bacteria implies that these agents should be covered by empirical treatment, although no case of *Pseudomonas* infection has been identified. Therefore, antipseudomonal coverage is not necessary in empirical regimens.

**Conclusion:** Routine coverage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* is not warranted but must be considered when specific risk factors are found. Amoxicillin/clavulanate can provide adequate antibiotic coverage as an empirical treatment for adult native joint septic arthritis. Its use may allow a reduction in use of broader spectrum antibiotics.

**Keywords:** Anti-Infective Agents; Antimicrobial Stewardship; Arthritis, Infectious; Joints

### RESUMO

**Introdução:** A artrite séptica representa uma patologia grave que pode levar à destruição articular e diminuição funcional a longo prazo. Adicionalmente à drenagem articular, uma antibioterapia efetiva é crucial. O objetivo deste estudo consistiu em avaliar as características epidemiológicas e clínicas dos doentes admitidos com diagnóstico de artrite séptica e analisar a terapêutica antimicrobiana, estabelecendo orientações locais de tratamento antibiótico empírico.

**Material e Métodos:** Análise retrospectiva de doentes adultos admitidos no Centro Hospitalar Universitário do Porto com artrite séptica de articulação nativa de 2009 a 2017. Foram revistos os resultados microbiológicos, os perfis de suscetibilidade aos antimicrobianos e os registos médicos.

**Resultados:** Dos 97 doentes incluídos, 59,8% eram do género masculino, com uma idade média de 61 anos. A comorbidade mais comum foi a diabetes *mellitus* (20,6%). O joelho foi a articulação mais afetada (71,1%). Realizou-se artrocentese em todos os doentes, com isolamento microbiano em 50,5% dos produtos. O *Staphylococcus aureus* foi o microrganismo mais frequente, sendo sensível à meticilina, em 86% dos casos. As bactérias Gram-negativo foram o agente causal em 15% das infeções. A associação do carbapenemo e vancomicina foi a antibioterapia empírica mais comumente iniciada (30,9%), embora em 89% dos casos a amoxicilina/clavulanato teria sido apropriada como regime inicial.

**Discussão:** O principal agente etiológico foi o *Staphylococcus aureus*, continuando o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina a ser um agente raro. A percentagem de bactérias Gram-negativo implica a sua cobertura como terapêutica empírica, embora não tenha havido casos de infeção por *Pseudomonas*. Por isso, a utilização empírica de um antibiótico com atividade antipseudomónica não é necessária.

**Conclusão:** A cobertura antibiótica de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina e *Pseudomonas* não é obrigatória, mas pode ser considerada na presença de alguns fatores de risco específicos. A amoxicilina/clavulanato é uma antibioterapia empírica adequada

1. Serviço de Doenças Infecciosas. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto. Portugal.

2. Serviço de Medicina Interna. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto. Portugal.

3. Serviço de Ortopedia. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto. Portugal.

4. Serviço de Microbiologia. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto. Portugal.

\* GRIP - Grupo de Infeção Osteoarticular do Porto - Porto Osteoarticular Infection Group. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Ana Cipriano. [anacipriano.infecciologia@chporto.min-saude.pt](mailto:anacipriano.infecciologia@chporto.min-saude.pt)

**Recebido:** 23 de outubro de 2019 - **Aceite:** 20 de maio de 2020 - **First published:** 21 de setembro de 2021 - **Online issue published:** 02 de dezembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021





para a artrite séptica de articulação nativa, permitindo reduzir a utilização inadequada de antibióticos de espectro mais alargado.

**Palavras-chave:** Anti-Infeciosos; Artrite Infeciosa; Articulações; Gestão de Antimicrobianos

## INTRODUCTION

Acute nongonococcal septic arthritis (SA) is considered a medical/surgical emergency, associated with considerable morbidity and mortality if incorrectly treated.<sup>1</sup> The annual incidence of SA affecting native joints ranges from 2 to 10 per 100 000 habitants in the general population, mainly in Western Europe and North America.<sup>2-5</sup> The incidence risk is almost ten times increased in patients with rheumatological disease, such as rheumatoid arthritis.<sup>2,3,6</sup> Other risk factors are diabetes, immunosuppressive therapy, intravenous drug use, skin infection or secondary seeding from distant infection (the occurrence of a primary infection in another anatomical site or organ other than the joint).<sup>3,7,8</sup>

The classical clinical presentation of SA includes a history of fever, malaise and acutely painful swollen joint with decrease of articular mobility.<sup>1,9</sup> However, clinical presentation lacks specificity, especially in patients with underlying rheumatic disease.<sup>9</sup>

SA is one of the main differential diagnoses of monoarticular arthritis. Therefore, a prompt identification is crucial because this condition can lead to rapid irreversible joint destruction.<sup>1</sup> Late diagnosis is thus associated with functional impairment, which is permanent in 40% of cases and a mortality rate of 10% to 15%.<sup>3,8</sup>

As clinical findings alone are not able to firmly establish a diagnosis, arthrocentesis will be required in most cases. While waiting for synovial fluid culture results, synovial fluid white blood cell count (WBC) and proportion of polymorphonuclear cells are the best diagnostic tools.<sup>10</sup>

In the presence of other clinical signs of infection, when WBC count exceeds 50 000 cells/mm<sup>3</sup> there is a strong probability of SA and patients should be treated empirically for septic arthritis, although a lower value must be considered in immunosuppressed patients or in those who received previous antibiotic treatment.<sup>9</sup> A prompt identification of suspected cases is critical, because this condition can lead to rapid irreversible joint destruction.<sup>1</sup> Late diagnosis is associated with permanent impairment of joint function in 40% of cases and a mortality rate of 10% - 15%.<sup>3,8</sup>

The paradigm of treatment is urgent removal of the pus from the joint (either by needle aspiration or surgically)<sup>2</sup> and adequate antibiotic therapy. Analysis of synovial fluid can be useful in supporting a suspected diagnosis of septic arthritis while waiting for culture results, but initiation of empirical antibiotic treatment is necessary while cultures are pending.

There are algorithms for the diagnosis and treatment of bacterial septic arthritis and guidelines for management of the hot swollen joint in adults. However, these are mainly based on expert opinion, resulting from lack of well-designed studies for the empirical antibiotic treatment of SA.<sup>11,12</sup>

The aim of this study was to analyse clinical presentation, epidemiology and antibiotic susceptibility profiles of

predominant causative pathogens of SA in our setting, allowing us to develop clinical practice guidelines with better empirical antibiotic therapy.

## MATERIAL AND METHODS

### Study Design

We conducted a retrospective study of adult patients admitted for suspected native joint septic arthritis at a tertiary care center (Centro Hospitalar Universitário do Porto) from January 2009 to December 2017 (Fig. 1). Cases were identified by reviewing hospital discharge diagnosis codes of infectious arthropathies (ICD-10, v.2017, codes M00.0 – ‘Staphylococcal arthritis and polyarthritis’) and associated medical records.

Age and sex demographics and clinical information of selected cases were collected. The incidence of comorbidities and information regarding the etiological study and identification of causative agents were also evaluated.

Medical records of identified cases were assessed to confirm the diagnosis of septic arthritis. Data on medical and orthopedic comorbidities and specific risk factors (namely diabetes mellitus, documented pre-existing joint disease such as osteoarthritis or inflammatory arthritis,

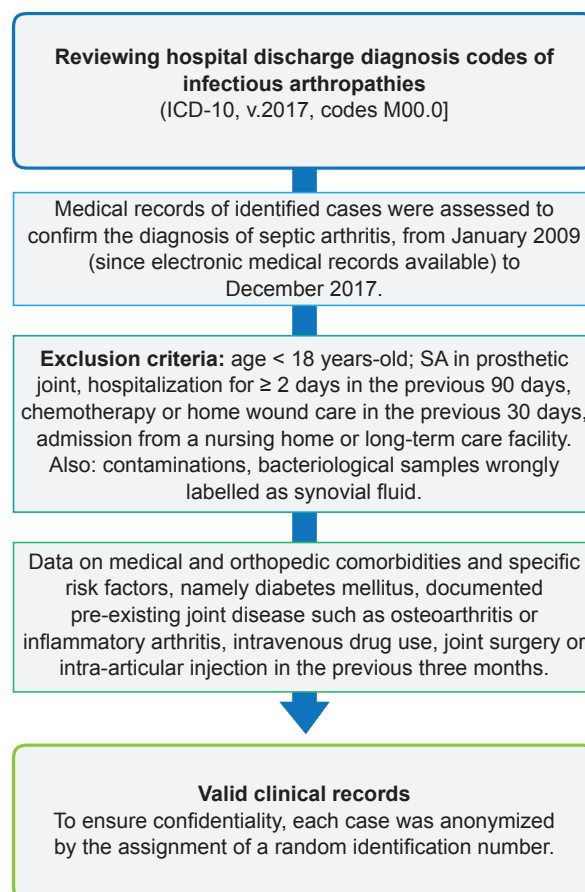


Figure 1 – Data collection protocol used in the study

intravenous drug use, joint surgery, or intra-articular injection in the previous three months) were collected.

The exclusion criteria were the following: age under 18 years-old; arthritis in prosthetic joint or other surgery related infections with or without orthopedic implants and nosocomial associated factors: hospitalization for more than two days in the 90-day period before admission, chemotherapy or home wound care in the previous three days, admission from a nursing home or long-term care facility. We also excluded: contaminations, bacteriological samples wrongly labelled as synovial fluid. We decided to include patients who had received antibiotic therapy in the last three months, in order to evaluate a proper empirical regimen for all patients.

The study was approved by the Health Ethics Committee of Centro Hospitalar Universitário do Porto [reference number 2019-CE-P007 (11/09/2019)]. Requirement to obtain informed written consent from everyone was waived as the study was limited to the review of existing medical records. To ensure confidentiality, each case was anonymized by the assignment of a random identification number.

### Microbial sample collection and analysis

The standard protocol in the hospital is to perform an arthrocentesis to obtain synovial fluid for culture and leucocyte count with differential analysis before initiation of antibiotic therapy. Synovial liquid was collected and inoculated on Chocolate Agar, MacConkey Agar and Cooked Meat Medium. Strains were identified at the species level using conventional phenotypic tests such as the VITEK<sup>®</sup>MS system (BioMérieux). Antibiotic susceptibility profiles were performed and interpreted according to the EUCAST guidelines (since 2014) and CLSI (formerly NCCLS, until 2013) using automated susceptibility testing, such as VITEK<sup>®</sup>2 system (BioMérieux), and manual disc diffusion methods when necessary. For each case, the authors reviewed susceptibilities for amoxicillin, amoxicillin/clavulanate, sulfamethoxazole and trimethoprim.

### Statistical analysis

A descriptive statistical analysis was performed using the SPSS software program, version 25 (IBM<sup>®</sup> SPSS<sup>®</sup> Inc.). Continuous variables were presented as mean and standard deviation (SD), whereas categorical variables were expressed as frequency (percentage), unless stated otherwise.

## RESULTS

### Patient demographics and clinical background

Of the 169 clinical records that were analysed, 72 did not fulfil the inclusion criteria, and therefore 97 patients were ultimately included. Clinical-demographic characteristics of patients are presented in Table 1. Most patients were male (59.8%; n = 58). The mean age was 61.0 years old (DP15.71); (minimum 22, maximum 94).

Most patients had no medical comorbidities (58.8%; n = 57). The most commonly reported comorbidity associated with SA was diabetes mellitus (20.6%, n = 20) followed by

**Table 1** – Age-sex demographics and clinical background of hospitalized adults with native septic arthritis

Characteristics	No. of patients <sup>a</sup> (%)
[Age (years), mean/median ± SD]	[61/63 ± 15.7]
18 – 39 years	10 (10.3)
40 – 64 years	41 (42.3)
65 – 79 years	37 (38.1)
≥ 80 years	9 (9.3)
Male gender	58 (59.8)
<b>Affected joints</b>	
Knee	69 (71.1)
Hip	4 (4.1)
Shoulder	13 (13.4)
Wrist	2 (2.1)
Ankle	3 (3.1)
Elbow	3 (3.1)
Acromioclavicular	1 (1.0)
Distal interphalangeal joint	1 (1.0)
<b>Non-orthopedic comorbidities</b>	
Alcohol abuse	5 (5.2)
Diabetes mellitus	20 (20.6)
Active malignancy	3 (3.1)
HIV infection	7 (7.2)
Immunosuppression <sup>b</sup>	10 (10.3)
<b>Orthopedic comorbidities</b>	
Rheumatoid arthritis	4 (4.1)
Osteoarthritis	12 (12.4)
Psoriatic arthritis	2 (2.1)
Crystal arthropathy	10 (10.3)
Previous antibiotic (three months)	16 (16.5)

<sup>a</sup> Data represent number (percentage) of patients for each variable, except patient age, which is presented as mean ± SD. <sup>b</sup> Immunosuppressive drugs were defined as any use of systemic corticosteroids, azathioprine, mycophenolate mofetil, TNF-alpha inhibitor, cyclosporine, cyclophosphamide and/or methotrexate within previous three months. HIV: human immunodeficiency virus

conditions such as human immunodeficiency virus (HIV) (7.2%; n = 7). Six patients (6.2 %) were reported as being intravenous drug users (IVDU).

All cases of septic arthritis involved large joints. The knee was the most affected joint (71.1%, n = 69), followed by the shoulder (13.4%, n = 13). Underlying osteoarticular disease was present in 28.9% (n = 28). Of those, two had psoriatic arthritis, four had rheumatoid arthritis, ten had crystal arthropathy, and twelve had idiopathic osteoarthritis. In our cohort, 16.5% (n = 16) of patients had received antibiotic therapy in the three previous months.

At diagnosis, the only clinical sign present in every patient was joint pain. Only 51.5 % (n = 50) of patients presented with fever and 47.4% (n = 46) with leucocytosis. Median CRP and ESR was 165 mg/L (normal range: 0.0 – 5.0) and 67 mm/h (normal range: 0 - 20, men; 0 - 30 women), respectively. As for synovial fluid leucocyte count, it was

Table 2 – Implicated pathogens in septic arthritis and relevant antimicrobial susceptibility findings

Pathogen	Susceptibility to amoxicillin/clavulanate No. (%) [n = 48 (100%)]	Susceptibility to sulfamethoxazole/ trimethoprim No. (%) [n = 46 (100%)]	No. (%) of patients with positive cultures [n = 54, (100%)]	No. (%) of patients with positive cultures, without previous antibiotic therapy [n = 43 (100%)]	No. (%) of patients with positive cultures, with previous antibiotic therapy [n = 11 (100%)]
<i>Staphylococcus aureus</i>	25 (52)	29 (63)	29 (53.7)	22 (51.2)	7
MSSA*	25 (52)	25 (54)	25 (46.3)	9 (21)	3 (27.2)
MRSA**	-	4 (8.7)	4 (7.4)	-	4 (36.4)
<i>Streptococcus spp.</i>	9 (18.8)	6 (13)	9 (16.6)	9(20)	-
Negative coagulase staphylococci	7 (14.6)	5 (10.9)	7 (12.9)	5 (11.6)	2 (18.2)
Gram-negative bacteria	7 (14.6)	6 (13)	8 (15)	6 (14)	2 (18.2)

MSSA\*: Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; MRSA\*\*: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

available in only 39 patients, with a median count of 62 422 x 10<sup>3</sup>/μL (normal range: < 200 leukocytes/ μL).

### Microbiological etiology of native SA

The agent was successfully identified in 55.7% (n = 54) of SA cases. The isolated causative pathogens are presented in Table 2.

Arthrocentesis was performed in all patients, with 50.5% (n = 49) having positive microbial growth. Blood cultures were performed in 47.4% (n = 46) of patients and of those 26.1% (n = 12) were positive.

In seven cases, blood culture and synovial aspirate results were concordant. In five cases the agent was only found in blood cultures. *Staphylococcus aureus* (53.7%; n = 29) was the most frequently identified microorganism, with 86.2% (n = 25) being methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) and four being methicillin resistant (13.8%). All patients with MRSA received antibiotic treatment during the preceding three months.

*Streptococcus spp.* were isolated in nine patients (16.7%), and coagulase negative Staphylococci isolated in seven patients (12.9%). All coagulase negative *Staphylococci* were susceptible to oxacillin and all *Streptococcus spp.* were susceptible to penicillin.

Gram-negative bacteria were the causative agent in 15% (n = 8) of cases. The most common gram-negative bacteria isolated was *Escherichia coli* (75%; n = 6).

*Pseudomonas aeruginosa* was not isolated in our cohort. There were no cases of *Neisseria gonorrhoeae* or *Mycobacterium spp.* infections diagnosed.

Synovial fluid was sterile in 50% of patients. However, the presumptive SA diagnosis was assumed based on clinical complaints or arthrocentesis results. Regardless of no

Table 3 – Empirical antibiotic regimens prescribed during the study period

Empirical antibiotic therapy	n (%)
Vancomycin + Imipenem	29 (29.0)
Vancomycin	15 (15.5)
Imipenem	9 (9.3)
Ertapenem	8 (8.2)
Vancomycin + Piperacillin/Tazobactam	5 (5.2)
Vancomycin + Ceftriaxone	5 (5.2)
Amoxicillin/Clavulanic Acid	5 (5.2)
Piperacillin/tazobactam	3 (3.1)
Flucloxacillin	3 (3.1)
Clindamycin	2 (2.1)
Ceftriaxone	2 (2.1)
Ceftazidime	1 (1.0)
Ciprofloxacin	1 (1.0)
Linezolid + Imipenem	1 (1.0)
Vancomycin + Cefepime	1 (1.0)
Linezolid + Meropenem	1 (1.0)
Cefazolin	1 (1.0)
Ciprofloxacin + Clindamycin	1 (1.0)
Vancomycin + Meropenem + Clindamycin	1 (1.0)
Lack of information	3 (3.1)

microbiological isolation in synovial fluid, an elevated leucocyte count was found in 17 patients, and in five patients, blood cultures were positive with possible agents of SA.

### Empirical treatment and antibiotic susceptibility

Regarding empirical antibiotic therapy, antibiotics prescribed during the study period are presented in Table 3. Carbapenem plus vancomycin (30.9%; n = 30) was the most frequently used empirical antibiotic combination. Carbapenems were used as first choice in terms of empirical treatment regimen in 51% (n = 49) cases and vancomycin in 58.3% (n = 56). After microbiological identification and antibiogram availability, initial therapeutic regimens were adjusted in 74.4 % (n = 73) cases.

After analysing antibiotic susceptibility profiles, we found that amoxicillin/clavulanate would have been appropriate as the initial empirical regimen in 89% (n = 48) of cases. Sulfamethoxazole/trimethoprim appears as a valid alternative to consider in patients with beta-lactam allergy as it would have been effective in 85% (n = 46) of cases. All five patients in which the isolated microorganism was resistant to amoxicillin/clavulanate had received antibiotic therapy in the prior three months. Four out of these five patients had microbiological susceptibility to sulfamethoxazole and trimethoprim.

### DISCUSSION

Acute SA is an uncommon disease. Therefore, information concerning the epidemiology of septic arthritis is limited. Most of the published reports are from retrospective cohort studies such as this one. Although there are retrospective studies on the epidemiology and clinical presentation of AS in Portugal,<sup>13,14</sup> to the best of our knowledge this is the first Portuguese study that evaluates the adequacy of the empirical antibiotic regimens with the microbiological isolates and the antimicrobial susceptibility patterns.

As in other reports, the most commonly involved joints were the knee followed by the shoulder.<sup>4,11,15,16</sup> The clinical findings revealed that only half of patients presented with fever, which highlights that the absence of fever does not exclude this condition. Most cases undergo diagnostic arthrocentesis for culture but also leucocyte count and crystal arthropathy investigation.

Although SA will have a high bacterial load and synovial fluid cultures will be positive, there are confounding factors such as previous antibiotic therapy that may preclude accurate microbial identification. Newman et al proposed this currently accepted definition for SA: (1) isolation of a pathogenic organism from an affected joint; (2) isolation of a pathogenic organism from another source in the setting of a hot red joint raising the suspicion of sepsis; (3) typical clinical features and turbid joint fluid in the presence of previous antibiotic treatment; and (4) *post-mortem* or pathological features suggestive of SA.<sup>1,10</sup>

In all age groups, regardless of risk factors, the most frequent causative organism was *Staphylococcus aureus* followed by *Streptococcus* spp.<sup>7,11,14,17</sup> Although other micro-

organisms (e.g.: *Brucella* spp., *Mycobacterium tuberculosis*) may be found in certain contexts.<sup>7,15</sup>

We found concordant results in our cohort, with *Staphylococcus aureus* being the most frequently recovered microorganism. *Streptococci* species usually represent the second most common agent of SA, although it is considered a rare agent.<sup>17,18</sup> In this analysis, *Streptococcus* spp. was the causative agent in 16.6% of all SA. The small number of isolates makes it hard to draw conclusions about the most frequent species in our cohort. Coagulase negative *staphylococci* were isolated in 12.9% of patients. It is considered a rare agent, being mostly associated with older patients, joint injection site infections, prosthesis infections and immunocompromised host infections.<sup>2,13,18</sup>

Gram-negative bacteria (GNB) are traditionally considered an uncommon cause of SA in native joints.<sup>1</sup> They are much more commonly found in nosocomial or health care-related infections such as prosthetic joint infection (PJI).<sup>19</sup> In our cohort *Escherichia coli* was the most commonly isolated GNB and no *Pseudomonas aeruginosa* were found.

The proportion of culture negative cases found in this study is probably explained by the fact that, given the inherent high risk of not treating a real SA, most surgeons choose to act accordingly in suspicious cases even if post-operative microbiological findings do not fully support the initial presumptive diagnosis.

Detailed analysis of antibiotic susceptibility patterns in our cohort shows interesting findings. Although *S. aureus* is by far the most common isolate, the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) proportion remains low in our setting which is in accordance with other European results, where MRSA in community-onset SA, was isolated in only 6% - 8% of cases.<sup>15,20,21</sup> A French cohort showed no important changes in the prevalence of MRSA SA during a three decade period.<sup>14</sup> In contrast, community-acquired MRSA infections in the USA seems to be significantly higher.<sup>22,23</sup> In this study specifically, SA due to MRSA remained rare, corresponding to 7% (n = 4/54) of all microbiological documented infections and 14% (n = 4/29) of *S. aureus* infections.

As such, and in contrast to American recommendations, where results suggest that antibiotics with activity against MRSA should be included in the empirical treatment of SA,<sup>23</sup> our study suggests that this coverage is usually not necessary. The exception may be those patients who received antibiotics during the preceding three months, since in our cohort all isolated MRSA cases had this risk factor. Evaluation of SA in IVDUs showed that MSSA remained the leading aetiological agent.<sup>15,24,25</sup> However, the small number of IVDUs in our study prevent us from drawing conclusions on the relevance of our findings to this group.

In terms of Gram-negative coverage, our results suggest Gram-negative bacteria must be considered when selecting empirical antibiotics as they were responsible for a significant proportion of cases. However, there is no need for an anti-pseudomonal antibiotic in the case of native joints SA in our setting. A similar conclusion was achieved by

**Table 4** – Antimicrobial susceptibility profiles of isolated causative pathogens

Empirical antibiotic therapy	Susceptibility, n (%)	Resistance, n (%)
Amoxicillin/Clavulanic Acid	48 (88.9)	6 (11.1)
Sulfamethoxazole and Trimethoprim	46 (85.1)	8 (14.9)

Clerc *et al* in a ten year review of adult septic native arthritis in Switzerland.<sup>11</sup>

This study has some limitations. Its retrospective design makes it impossible to gain a precise description of the initial clinical presentation and a meticulous review of some risk factors was not possible. The small size of our sample limits the interpretation of results and extrapolation of the data to larger populations as well as subgroup analysis in patients with specific comorbidities such as diabetes mellitus, HIV, IVDU and rheumatoid arthritis. Nevertheless, the findings suggest there may be unnecessary use of broader-spectrum antibiotics in an infection acquired in our community setting, with an excessively broad coverage for MRSA and multidrug resistant gram-negative bacteria.

These results show the importance of developing local antibiotic prescribing guidelines and the continuous monitoring of epidemiological data. Furthermore, it emphasizes the importance of implementing a stewardship program.

According to our local epidemiology (Table 4), the authors consider that amoxicillin/clavulanate would be adequate for empirical coverage of native joint SA in patients without history of recent antibiotic treatment, allowing reduction in use of broader-spectrum antibiotics. As an alternative in patients with  $\beta$ -lactam allergy, the authors propose trimethoprim/sulfamethoxazole as an appropriate option. Our data suggests that some risk factors, such as previous antibiotic therapy, must be considered and may force different empirical antibiotic choice(s) when planning a therapeutic approach in patients with SA.

## CONCLUSION

In our institution, amoxicillin/clavulanate is an adequate first-line empirical antibiotic for native joint septic arthritis. Routine coverage of MRSA and *Pseudomonas aeruginosa* is not warranted but must be considered when specific risk factors such as previous antimicrobial treatment are found. The authors suggest these recommendations may also apply to other Portuguese hospitals, that may likely share similar epidemiology, although this would require larger collaborative multicentre studies to confirm it and lead to appropriate national recommendations.

## REFERENCES

- Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet*. 2010;375:846-55.
- Ross JJ. Septic arthritis of native joints. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31:203-18.
- Shirliff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. *Clin Microbiol Ver*. 2002;15:527.
- García-Arias M, Balsa A, Mola EM. Best practice & research clinical rheumatology septic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25:407-21.
- Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon W, Ustianowski A, Helbert M, et al. Risk of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis and the effect of anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1810-4.
- Cooper C, Cawley MI. Bacterial arthritis in an English health district: a 10 year review. *Ann Rheum Dis*. 1986;45:458-63.
- Gupta MN, Sturrock RD, Field M. A prospective 2-year study of 75 patients with adult-onset septic arthritis. *Rheumatology*. 2001;40:24-30.
- Margaretten ME, Kohlwes J, Moore D, Bent S. Does this adult patient

## AUTHORS CONTRIBUTION

AC: Data acquisition, analysis and interpretation; draft of the paper; approval of the final version.

FVS: Data acquisition, analysis and interpretation; draft and critical review of the paper; approval of the final version.

RD, AC: Data acquisition; draft of the paper; approval of the final version.

ER: Draft of the paper; critical review; approval of the final version.

CP: Critical review of the paper; approval of the final version.

ACS: Data collection and interpretation; critical review of the paper; approval of the final version.

RS: Data interpretation; critical review of the paper; approval of the final version.

MAA: Draft of the paper; data interpretation; critical review of the manuscript; approval of the final version.

All authors read and approved the final manuscript.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank Robert Ford, for his helpful review of the English language content of this 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.

## DATA CONFIDENTIALITY

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

## COMPETING INTERESTS

All authors report no conflicts of interest.

## FUNDING SOURCES

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

- have septic arthritis? *JAMA*. 2007;297:1478–88.
9. Li SF, Cassidy C, Chang C, Gharib S, Torres J. Diagnostic utility of laboratory tests in septic arthritis. *Emerg Med J*. 2007;24:75-7.
  10. Clerc O, Prod'hom G, Greub G, Zanetti G, Senn L. Adult native septic arthritis: a review of 10 years of experience and lessons for empirical antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1168-73.
  11. Coakley G, Mathews C, Field M, Jones A, Kingsley G, Walker D, et al. BSR & BHPR, BOA, RCGP and BSAC guidelines for management of the hot swollen joint in adults. *Rheumatology*. 2006;45:1039-41.
  12. Madruga Dias J, Costa MM, Pereira da Silva JA, Viana de Queiroz M. Septic arthritis: patients with or without isolated infectious agents have similar characteristics. *Infection*. 2014;42:385-91.
  13. Rego de Figueiredo I, Vieira Alves R, Guerreiro Castro S, Antunes A, Gruner H, Panarra A. Septic arthritis incidence and risk factors: a 5-year cross-sectional study. *Infect Dis*. 2019;51:635-7.
  14. Dubost JJ, Couderc M, Tatar Z, Tournadre A, Lopes J, Mathieu S, et al. Three-decade trends in the distribution of organisms causing septic arthritis in native joints: single-center study of 374 cases. *Jt Bone Spine*. 2014;81:438-4.
  15. Lotz H, Strahm C, Zdravkovic V, Jost B, Albrich W. Septic arthritis due to streptococci and enterococci in native joints: a 13 year retrospective study. *Infection*. 2019;47:761-70.
  16. Newman JH. Review of septic arthritis throughout the antibiotic era. *Ann Rheum Dis*. 1976;35:198-205.
  17. Helito C, Noffs G, Pecora J, Gobbi R, Tirico L, Lima A, et al. Epidemiology of septic arthritis of the knee at Hospital das Clinicas, Universidade de Sao Paulo. *Braz J Infect Dis*. 2014;18:28-33.
  18. Sousa R, Pereira A, Massada M, da Silva M, Lemos R, Costa e Castro J. Empirical antibiotic therapy in prosthetic joint infections. *Acta Orthop Belg*. 2010;76:254-9.
  19. Murillo O, Gomez-Junyent J, Grau I, Ribera A, Cabrera C, Pedrero S, et al. Clinical findings of bacteremic septic arthritis according to the site of acquisition: the overlap between health care-related and community- and nosocomial-acquired cases. *Eur J Int Med*. 2016;28:38-42.
  20. Gupta MN, Sturrock RD, Field M. Prospective comparative study of patients with culture proven and high suspicion of adult onset septic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:327-31.
  21. Frazee B, Fee C, Lambert L. How common is MRSA in adult septic arthritis? *Ann Emerg Med*. 2009;54:695-700.
  22. Fridkin S, Hageman J, Morrison M, Sanza L, Como-Sabetti K, Jernigan J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med*. 2005;352:1436-44.
  23. Brancos M, Peris P, Miro J, Monagal A, Gatell J, Mallolas, et al. Septic arthritis in heroin addicts. *Seminars Arthritis Rheum*. 1991;21:81-7.
  24. Al-Nammari S, Bobak P, Venkatesh R. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* versus methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* adult haematogenous septic arthritis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2007;127:537–42.

# Infective Endocarditis as the Cause of Death: A Population-based Study in Portugal, from 2002 to 2018

## Endocardite Infeciosa Como Causa de Morte: Um Estudo Populacional em Portugal, de 2002 a 2018



Catarina de SOUSA<sup>1,2</sup>, Ruy M. RIBEIRO<sup>3</sup>, Fausto J. PINTO<sup>1,4</sup>  
*Acta Med Port* 2021 Dec;**34**(12):833-841 • <https://doi.org/10.20344/amp.14609>

### ABSTRACT

**Introduction:** Infective endocarditis presents a high rate of morbidity and mortality. Population-based studies addressing mortality caused by infective endocarditis in Portugal are scarce. We aimed to study deaths caused by Infective endocarditis, as well as corresponding demographics and temporal trends.

**Material and Methods:** Retrospective cohort study of all patients whose main cause of death was Infective endocarditis in Portugal from 2002 to 2018. The data was obtained from the national death certificate information system.

**Results:** In Portugal, 3634 people died from infective endocarditis throughout the 17-year study period - infective endocarditis specific mortality rate of 2.1 per 100 000 habitants. Of all deceased, 89% were at least 60 years old, and most were women (55%). Overall, 72% died in a healthcare institution. An annual 9% increase in the incidence death rate from Infective endocarditis was observed, with a significant upward trend during the colder months.

**Discussion:** In Portugal, mortality by infective endocarditis increased, mainly affecting older patients and women, and which can partially be explained by factors such as ageing of the population. The management of older patients with infective endocarditis is challenging as they present a higher number of comorbidities, more valvular heart disease and valve implants, invasive medical procedures and are less likely to undergo cardiac surgery.

**Conclusion:** In addition to data on the evolution of demographics in Portugal, it is crucial to study the incidence of infective endocarditis over time to help explain these findings. The identification of factors that can be used to better model national health policies to improve clinical outcomes of infective endocarditis in Portugal is also required.

**Keywords:** Endocarditis/epidemiology; Endocarditis/mortality; Portugal; Seasons

### RESUMO

**Introdução:** A endocardite infecciosa apresenta uma taxa substancial de morbilidade e mortalidade. Estudos populacionais que abordam a mortalidade por endocardite infecciosa em Portugal são escassos. O nosso objetivo foi estudar as mortes causadas por endocardite infecciosa e os dados demográficos e tendências temporais correspondentes.

**Material e Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo de todos os doentes cuja causa de óbito foi endocardite infecciosa em Portugal entre 2002 e 2018. Os dados foram obtidos no sistema nacional de informação de certificados de óbito.

**Resultados:** Em Portugal, 3634 pessoas morreram de endocardite infecciosa ao longo de um período de 17 anos - taxa de mortalidade específica da endocardite infecciosa de 2,1 por 100 000 habitantes. De todos os falecidos, 89% tinham pelo menos 60 anos, a maior parte dos quais do género feminino (55%) e morreram por endocardite infecciosa. Globalmente, 72% morreram numa instituição de saúde. Foi demonstrado um aumento anual de 9% na taxa de mortalidade por endocardite infecciosa, com uma tendência ascendente significativa nos meses mais frios.

**Discussão:** Em Portugal, a mortalidade por endocardite infecciosa aumentou, afetando principalmente doentes mais idosos e mulheres, o que pode ser parcialmente explicado pelo envelhecimento da população. O manejo de doentes idosos com endocardite infecciosa é exigente, pois apresentam maior número de comorbidades, mais valvulopatia e próteses valvulares, procedimentos médicos invasivos e menor probabilidade de serem submetidos a cirurgia cardíaca.

**Conclusão:** Para além dos dados sobre a evolução demográfica de Portugal, é indispensável rever a incidência da endocardite infecciosa e a sua tendência, de forma a melhor interpretar estes resultados. É fundamental identificar indicadores que possam ser usados para melhor modelar as políticas nacionais de saúde, de forma a melhorar os resultados clínicos na endocardite infecciosa no nosso país.

**Palavras-chave:** Endocardite/epidemiologia; Endocardite/mortalidade; Estações; Portugal

### INTRODUCTION

Infective endocarditis (IE), an inflammatory process affecting the valves, endocardium and/or intracardiac prosthetic material, and is often caused by bacteria. A high incidence of morbidity and mortality related to complicated IE has been described.<sup>1</sup>

Worldwide, IE has an estimated annual incidence rate of

3 - 10 per 100 000 people.<sup>2</sup> Several studies<sup>3-6</sup> reported an increasing incidence over time. This is likely due to an ageing population, as well as other factors such as a higher prevalence of structural valve disease, prosthetic valves or intracardiac devices and comorbidities (diabetes, hemodialysis, HIV) or a high rate of invasive medical procedures.

1. Centro Cardiovascular da Universidade de Lisboa (CCUL). Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

2. Serviço de Cardiologia. Centro Hospitalar Barreiro/Montijo (CHBM). Barreiro. Portugal.

3. Laboratório de Biomatemática. Instituto de Saúde Ambiental. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

4. Departamento Coração e Vasos. Centro Hospitalar e Universitário Lisboa Norte (CHULN). Lisboa. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Catarina Sousa. [catarinasousacardio@gmail.com](mailto:catarinasousacardio@gmail.com)

**Recebido:** 21 de julho de 2020 - **Aceite:** 24 de janeiro de 2021 - **First published:** 08 de março de 2021 - **Online issue published:** 02 de dezembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021



Despite improvement in diagnosis and medical/surgical treatment, most centers report an intrahospital mortality around 20%.<sup>7</sup> Indeed, multiple series have reported an increasing trend for this indicator in several developed countries such as France,<sup>5</sup> Italy<sup>4</sup> or England.<sup>8</sup> On the other hand, Finland<sup>9</sup> and Sweden<sup>10</sup> showed no significant changing trends, while Toyoda *et al*<sup>6</sup> concluded that the mortality rate due to IE decreased in the United States of America between 1998 and 2013. Nevertheless, intrahospital mortality for IE is high, as reported in international series with 12.6% in the Euro Heart Survey,<sup>11</sup> 18% in the ICE study,<sup>12</sup> or 17.1% in the recent EURO-ENDO registry.<sup>13</sup>

Portugal has had a significant reduction in the mortality attributed to cardiovascular disease<sup>14</sup> in all age groups in the last 20 years, predominantly related to a reduction in death attributed to ischemic heart disease. However, there is scarce data available regarding IE-related mortality.<sup>15</sup>

In this study, we aimed to address this lack of data in Portugal, with a population-based analysis involving fatal IE and to specifically evaluate temporal trends, age and gender differences.

## MATERIAL AND METHODS

### Study design and data source

A nationwide retrospective observational study on fatal IE was performed using data from the National Institute of Statistics (Instituto Nacional de Estatística – INE) in Portugal, from January 2002 to December 2018. All data used in this study is publicly available and was obtained directly from the INE's internet portal ([https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpgid=ine\\_main&xpid=INE&xlang=pt](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpgid=ine_main&xpid=INE&xlang=pt)) or through the use of the email [info@ine.pt](mailto:info@ine.pt) for data request.

This data is based on information used for statistical purposes from the Civil Registry Integrated System (*Sistema Integrado do Registo e Identificação Civil* - SIRIC) and the Death Certificate Information System (*Sistema de Informação dos Certificados de Óbito* - SICO), covering all deaths, residents and non-residents, occurring in the country.

The death certificate is mandatory by law and is issued by a trained physician identifying the main cause of death and other secondary clinical diagnoses that contributed to death. For the studied period, only the basic clinical diagnosis causing death ("illness or injury that initiated the chain of pathological events that led to death or the circumstances of the accident or violence that produced the fatal injury") could be collected.

After 2002, the coding of causes of death according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10<sup>th</sup> Revision (ICD-10) version has been used and is carried out by the Portuguese Directorate-General of Health.<sup>16</sup>

For the identification of IE as the cause of death, we used codes I33, I38 and I39 (ICD-10).

### Study population and variables

The population in each year was obtained from census

population (2001 and 2011) and from estimates for intercensal years, at INE's database. The estimated population was 10 444 592 in 2002, increasing to 10 573 479 in 2009 and decreasing to 10 276 617 in 2018.<sup>17</sup>

Portuguese national all-cause mortality data for the period 2002 - 2018 was also obtained from INE,<sup>18</sup> the number of deaths varied between 102 363 (2006) and 113 573 (2018), with the crude mortality rate varying between 9.69 (2006) and 10.99 (2018) per 1000 habitants.

All deaths caused by IE were assessed and stratified by gender and age groups (20-year interval groups, 0 - 19, 20 - 39, 40 - 59, 60 - 79, ≥ 80). Death location (healthcare institution vs home) was also collected, as well as data on whether medical autopsy was carried out.

The following indicators were analyzed: proportion of deaths with IE as cause of death (% of total deaths by specific cause); gender; location of death (healthcare institution vs home); crude death rate by gender and 20-year interval age groups; standardized mortality rate (all ages) for the European 2013 standard population<sup>19</sup> performed by the direct method.<sup>20</sup>

The study used anonymized public domain data and therefore ethics committee approval was not required.

### Statistics

Continuous variables are presented as mean ± standard deviation and categorical variables expressed as frequencies and percentages. We assessed the trends in annual death rate standardized to the 2013 census population.

To assess temporal trends and the effect of age, gender and seasonality, we compared different regression models, including Poisson, negative binomial and corresponding zero-inflation regression models. We used Akaike's information criteria to compare different model structures and likelihood ratio tests to compare nested models with different covariates.<sup>21</sup> We used 'age group', gender', 'month' and 'season' as potential covariates. The regression results are presented using rate ratios and corresponding 95% confidence intervals (CI).

The data was analyzed using IBM SPSS Statistics for Windows version 24, except for the regression models that were done with R,<sup>22</sup> with the following packages MASS<sup>22</sup> for the negative binomial models and `pscl`<sup>23</sup> for zero-inflated models.

## RESULTS

### Demographic features of patients who died of IE in Portugal

From 2002 to 2018, IE was documented as the cause of death in 3634 patients. Demographic data is depicted in Table 1.

Fatal cases of IE were lowest in the group ≤ 19 years old and increased with increasing patient age, with 89% of the deaths occurring in individuals 60 years old and older.

A growing number of deaths among patients with at least 60 years of age was noted throughout the 17-year study period, with a higher increase noted from 2010



**Table 1** – Demographic characteristics of patients with fatal IE between 2002- 2018, in Portugal

Characteristics	n (%)
Gender	
Male	1624 (44.7)
Female	2010 (55.3)
Age (years)*	
≤ 19	2 (0.05)
20 - 39	66 (1.8)
40 - 59	316 (8.7)
60 - 79	1534 (42)
≥ 80	1715 (47)
ICD 10	
I33 – Acute and subacute endocarditis	734 (20.2)
I38 – Non specified valve endocarditis	2899 (79.8)
I39 – Endocarditis and valve changes	1 (0.0)

\* One case of unknown age

onwards in patients 80 years old and over, exceeding those aged 60 - 79 years old (Fig. 1).

Of the total deaths, 1624 (44.7%) were males (M) and 2010 (55.3%) were females (F) and the *ratio* male/female was on average 0.84 (min. 0.62 – max. 1.1) per year, during the study period.

Among individuals 60 years of age and older, there were more female than male deaths, while the opposite was noted amongst younger patients (Fig. 2).

**Mortality by IE in Portugal**

IE was responsible on average for 2 out of 1000 deaths in Portugal, during the study period.

The standardized mortality (using the European 2013 standard population) rate due to IE in Portugal was on average 2.1 per 100 000 habitants, with an increasing trend for the period analyzed from 1.0 (2002) to 3.8 (2018) per 100 000 habitants (Fig. 3).

The proportion of deaths per IE to the total number of deaths of circulatory disease increased from 0.3 in 2002 to 1.2 in 2018. These results were driven by a reduction in the total number of deaths resulting from circulatory diseases in general (mortality rate due to circulatory diseases was 391 per 100 000 habitants in 2002 and decreased to 318 per 100 000 habitants in 2018), in line with an increase in the number of deaths by IE in the same period (Table 2).

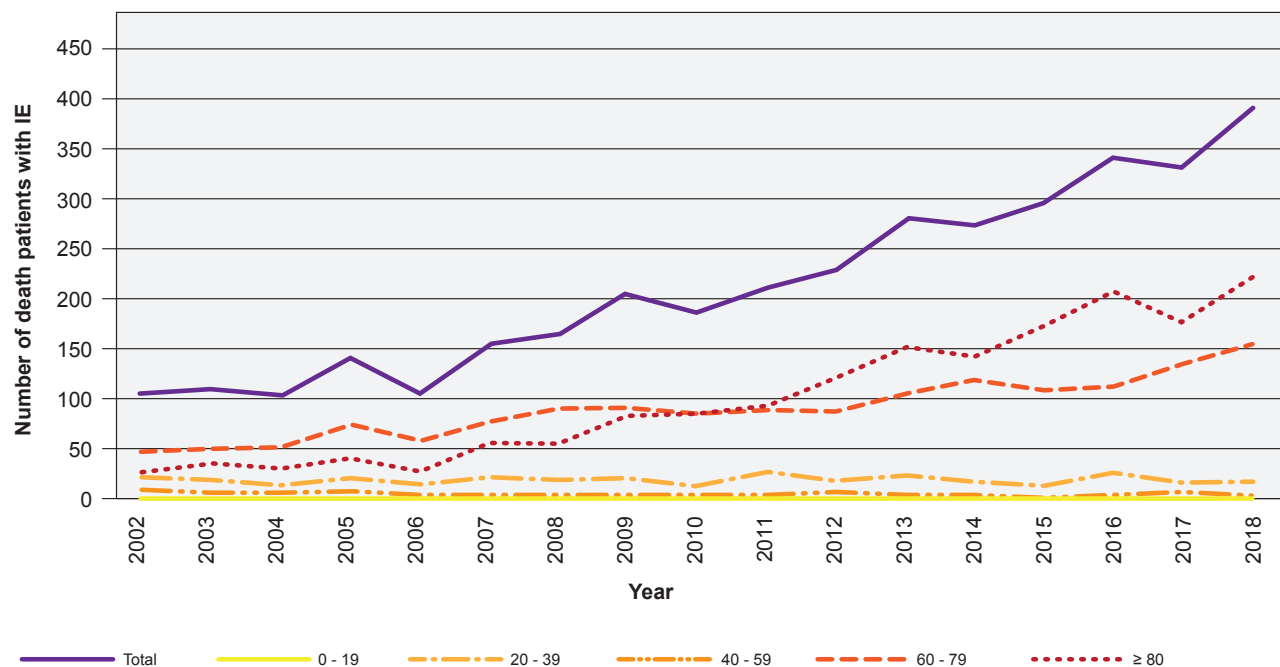
Additionally, considering all years, men had a lower mortality rate for IE (1.9) than female patients (2.2). However, this difference between male and female patients only became clear over the last decade (Fig. 4 and Table 2).

IE specific mortality rate was lower in younger patients and increased gradually with age (Table 3). Comparing deaths caused by IE with total deaths in the Portuguese population, the highest contribution of IE was in the group 60 - 79 years old, decreasing slightly in patients over 80 years old.

**Mortality according to place of death**

Analysis on the place of death indicates that 71.9% died in a healthcare institution and 22.9% died at home. The remaining 5.2% of cases did not have information on place of death. Regardless of the place, the percentage of death in women was higher (this difference was more pronounced when considering deaths at home) than in men. Across all age groups, deaths in healthcare institutions were more prevalent (Fig. 5).

**Annual group age distribution**



**Figure 1** – Distribution of fatal IE cases by age group from 2002 to 2018

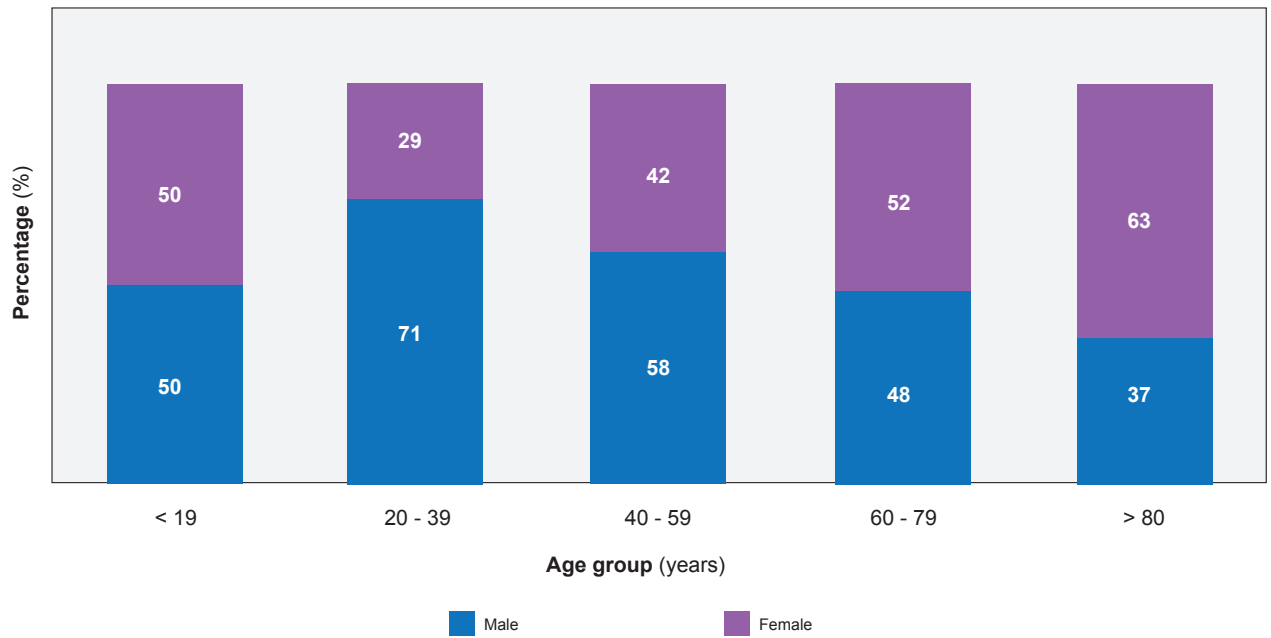


Figure 2 – Distribution of patients with fatal IE according to age and gender

Medical autopsy confirming the diagnosis was available only for 104 death certificates (2.9% of the total cohort).

**Temporal and seasonal effects on the deaths by IE**

To study the evolution of the number of deaths due to IE in Portugal, we tested different model structures (see Methods) with the dependent variable ‘number of deaths’ each month from 2002 to 2018. We evaluated the temporal trend over that period, as well as the effect of gender, age group and season. The best model structure was a negative binomial, although a Poisson regression model gave essentially the same rate ratio estimates. To analyze the effect of

season, we first used a preliminary model with ‘month’ as covariate. We found that the number of deaths increased in December, January, February and March, compared with the other months. Therefore, we defined two ‘seasons’: a winter period including those months, and the rest of the year. This shorter model was as good as the full model with individual months. The results of this regression are presented in Table 4.

The final variables included in the model, ‘year’, ‘age group’, ‘gender’ and ‘season’, were all highly significant and models without any one of these were statistically inferior, using a likelihood ratio test. We found an approximate 9%

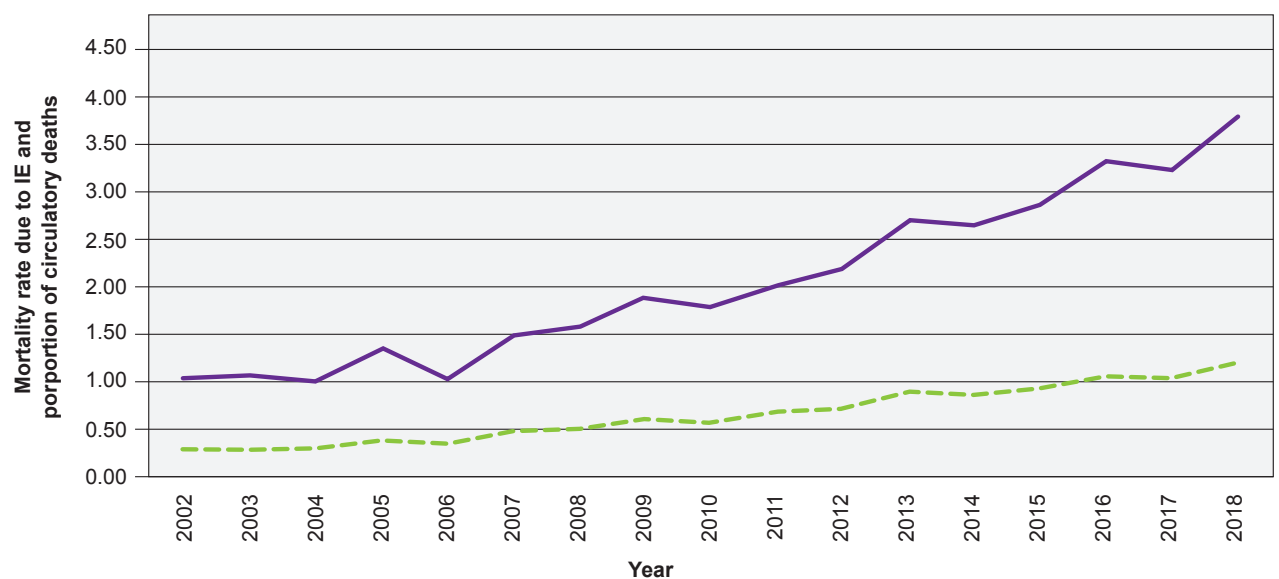
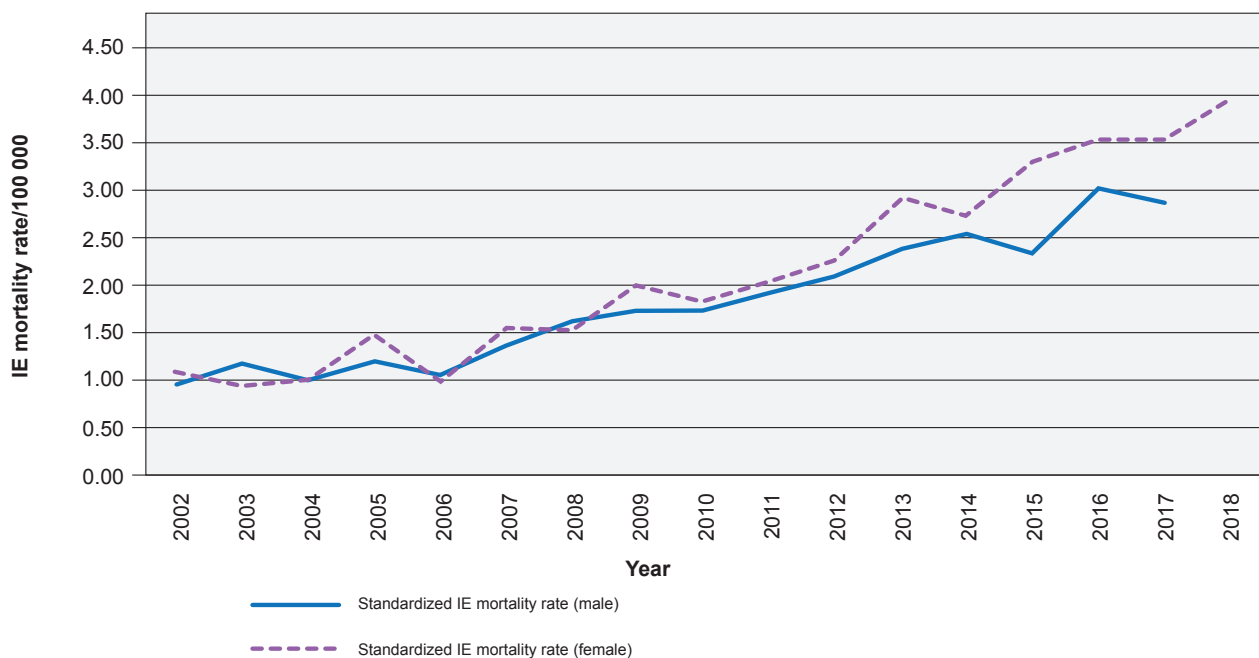


Figure 3 – Evolution of deaths due to IE in Portugal from 2002 to 2018. Standardized mortality rate (per 100 000) (purple line) and proportion of deaths (%) that are due to IE in relation to all circulatory diseases (green – dashed line).

**Table 2** – Total and gender specific mortality (absolute and rate) by infective endocarditis between 2002 and 2018, in Portugal

Year	Number of deaths by IE	Mortality rate for IE*	Number of deaths by circulatory causes	Mortality rate for circulatory causes*	Proportion deaths by IE to circulatory causes	Number of deaths by IE (male)	Male specific mortality rate by IE*	Number of deaths by IE (female)	Female specific mortality rate by IE*
2002	106	1.01	40 846	391.07	0.26	48	0.95	58	1.07
2003	110	1.05	40 893	390.46	0.27	59	1.17	51	0.94
2004	106	1.01	36 983	352.40	0.29	51	1.01	55	1.01
2005	141	1.34	36 570	347.89	0.39	61	1.21	80	1.47
2006	108	1.03	32 872	312.10	0.33	54	1.07	54	0.99
2007	154	1.46	34 103	323.15	0.45	69	1.36	85	1.55
2008	165	1.56	33 642	318.49	0.49	82	1.62	83	1.51
2009	199	1.88	33 314	315.07	0.60	88	1.74	111	2.01
2010	189	1.79	33 693	318.68	0.56	88	1.74	101	1.83
2011	210	1.99	31 565	299.41	0.67	97	1.92	113	2.05
2012	230	2.19	32 761	312.39	0.70	105	2.09	125	2.27
2013	280	2.69	31 421	301.33	0.89	119	2.39	161	2.94
2014	275	2.65	32 134	309.73	0.86	126	2.55	149	2.73
2015	296	2.86	32 275	312.10	0.92	114	2.32	182	3.34
2016	343	3.33	32 628	316.48	1.05	150	3.07	193	3.55
2017	332	3.23	32 180	312.70	1.03	140	2.87	192	3.54
2018	390	3.80	32 732	318.51	1.19	173	3.56	217	4.00

\* Per 100 000 persons



**Figure 4** – Evolution from 2002 to 2018 of specific cause of death (IE) standardized mortality rate by gender in Portugal

increase in incidence per year, since 2002. This estimate had very narrow confidence intervals. Women had a 19% higher incidence of death compared to men. The incidence increased substantially with older age groups, and this was very significant, despite wide confidence intervals in these estimates. Finally, we found a lower incidence (of approximately 20%) during the warmer months of the year, from

April to November.

**DISCUSSION**

This is the first nationwide study analyzing deaths associated with IE in Portugal and four main findings were obtained from this analysis. First, the standardized mortality rate for IE was 2.1 per 100 000 inhabitants, with an

**Table 3** – Age specific proportion of deaths caused by IE per total number of deaths and IE mortality rate

Age group	n	Proportion IE deaths per total deaths (*100)	Age specific IE mortality rate*
≤ 19	2	0.02	< 0.0001
20 - 39	66	0.17	0.13
40 - 59	316	0.18	0.64
60 - 79	1534	0.24	4.30
≥ 80	1715	0.18	17.92

\* Per 100 000 persons per year

annual increasing trend. Second, most deaths occurred in patients who were at least 60 years old. Third, there were more deaths of female patients than male patients. Finally, mortality by IE was higher during the colder months.

The overall IE standardized mortality rate increased steadily from 1 to 3.8 per 100 000 people over the period of the study, 2002 to 2018. Data obtained from Instituto Nacional de Estatística revealed a consistent increase in IE specific mortality over this period, with an annual increase averaging about 9%. As a comparison, IE incident death rate in Finland<sup>24</sup> was lower (1.42 per 100 000 habitants) and there was no significant changing trend between 2004 and 2016. The incidence of IE in Portugal has not been estimated, and if it is increasing, it could be an important aspect helping to explain the increase seen in mortality. This is especially important, because nationwide studies from Denmark<sup>25</sup> and Italy<sup>4</sup> have shown an increasing incidence of IE, which could impact on mortality. This increased incidence could be explained by several factors including ageing of the population, a higher use of intracardiac devices, cardiac valve prosthesis implantation and invasive medical procedures in a population with more comorbidities. A more debilitated population with IE could account for an increase in deaths by this disease. Likewise, the present analysis included a timeframe with significant changes in IE prophylaxis, improvement in IE diagnosis with newer techniques (improved microbiologic detection, 3D echocardiography and PET/CT imaging) and surgical intervention timing<sup>26</sup> that could have impacted on the mortality of these patients. Note that a dramatic decrease in Portugal's cardiovascular disease mortality and years of life lost has been demonstrated<sup>27,28</sup> (this is due to diagnostic and therapeutic improvements of ischemic heart disease and cerebrovascular

disease), which translated in a decrease in mortality due to circulatory diseases in the studied period, contrasting with an increasing trend in the mortality by endocarditis.

Despite deaths caused by IE occurring in all considered age groups, almost 90% of the deceased were 60 years old or older, which is in agreement with other series<sup>4,12,13,29–32</sup> and from 2010 onwards octogenarians were in fact the most prevalent age-group. The elderly present more comorbidities, more heart valve disease and valve implants,<sup>33,34</sup> are subject to more invasive medical procedures, are less likely to undergo cardiac surgery<sup>35</sup> and age has been shown to be an independent risk factor for mortality<sup>36</sup> in IE.

All these findings could partly be explained by Portuguese demographic trends. Indeed, the population in Portugal has experienced a gradual increase in life expectancy<sup>37,38</sup> with a sustained increase in the aging index of the population,<sup>39</sup> with concomitant exacerbation of the comorbidities due to population aging.

Worldwide, in population-based studies of incident IE,<sup>40</sup> men are usually more affected. Paradoxically, in our study, women who have a higher life expectancy<sup>37</sup> (in Portugal, women live on average six years longer than men) and are also in greater number in the Portuguese population,<sup>17</sup> had a higher mortality in the setting of IE with a *ratio* male/female varying between 0.6 and 1.1 - this comparison is more pronounced in older patients (over 60 years of age). This is probably explained by the fact that gender may, indeed, be an additional risk factor for IE mortality.<sup>13,32,41</sup> Moreover, gender variations regarding comorbidities, frailty index, treatment biases and physiologic differences may explain this contradictory finding.<sup>42</sup>

Nearly 3% of patients that died due to IE underwent a medical autopsy – indeed, autopsy continues to be an

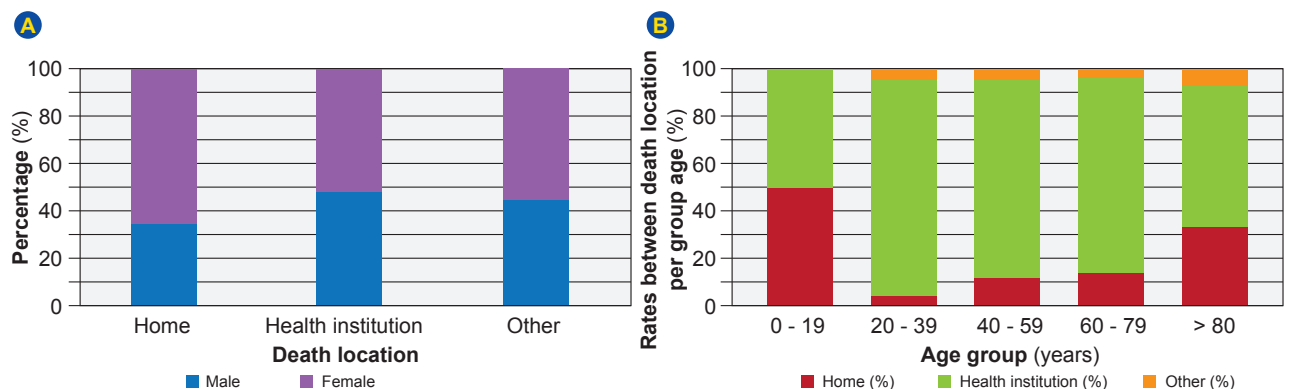
**Figure 5** – Distribution of patients concerning death location according to gender (A) and age group (B)

Table 4 – Results of negative binomial regression for the number of monthly deaths

Variable	Rate ratio	Lower limit	Upper limit	p-value
Baseline	0.048	0.036	0.065	
Year*	1.086	1.077	1.094	< 0.00001
Age [0, 39]	1			< 0.00001
[40, 59]	9.4	7.3	12.4	
[60, 79]	45.5	35.9	58.8	
≥ 80	48.7	38.4	62.9	
Gender Male	1			< 0.00001
Female	1.19	1.10	1.28	
Season†	1			< 0.00001
	0.797	0.737	0.862	

\* Year is coded as a continuous variable from 1 to 17, corresponding to 2002 to 2018; † The reference season is from December to March.

important tool in identifying clinically missed IE and in unveiling the multisystemic involvement and complications that may emerge from IE. Nevertheless, hospital series report fatal IE cases in 1% - 1.5% of autopsies,<sup>43,44</sup> meaning that only a minor fraction of cases are diagnosed after death occurs. Despite a paucity of data regarding the frequency which IE is found in autopsies,<sup>44</sup> it is a crucial method of clinical research. Nearly 23% of subjects died at home, which is unexpected as IE is a complex disease with almost universal hospitalization, and the number of autopsies is clearly lower than this rate. Newly diagnosed fatal IE with sudden death identified in an autopsy is one explanation. Data concerning previous hospitalization, or the treatment regimen, was not available and therefore the reasons that could potentially explain the remaining cases are speculative. Still, this finding could be related to patients with a very recent hospitalization for acute IE, on outpatient parenteral antibiotic course, or waiting for cardiac surgery, or in patients that were referred for palliative care.

A 2017 meta-analysis<sup>45</sup> including twenty five observational studies, estimated short and long term follow-up (six months up to 10 years) mortality rate of 20% and 37%, respectively. Data on long term outcomes of IE in population-based and observational studies are limited – the 5-year mortality rate described by Fernandez-Hidalgo *et al*<sup>46</sup> and Toyoda *et al*<sup>47</sup> was around 50%. Alarmingly, long-term outcomes have shown to be poor, even in patients who have survived and have been discharged from hospital after an IE event.<sup>48</sup> This may probably explain why we have found that one fifth of deaths occurred outside a healthcare institution. Other factors that could partially contribute to this high rate is the diagnosis of IE through autopsy in deaths occurring outside a hospital.

Finally, there is scarce data on the impact of seasonal variation on deaths for IE.<sup>49</sup> Indeed, seasonal mortality variation has been described in other conditions such as heart failure,<sup>50,51</sup> sepsis,<sup>52</sup> cardiovascular and all-cause mortality.<sup>53,54</sup> In our study, a 20% mortality decrease was noted during the warmer months. Reasons for this result remain speculative, but should take into account not only exposure to cold, but also socio-economic conditions,<sup>55</sup> or immunologic response with cold temperatures related to melatonin

secretion<sup>56</sup> and leukocyte function.<sup>57</sup> Finkelhor<sup>58</sup> detected a higher fall/winter predominance of the diagnosis of IE with echocardiography, with an impact on incidence and, possibly, mortality as well.

### Limitations of the study

One must consider that this is a retrospective study based on administrative data using coded information. Reliable and uniform diagnosis is always an issue. Coding errors could also have occurred, and there is no possibility to review clinical data, case by case. Nevertheless, death certificates are issued by trained physicians, which guarantees the quality of the presented data. Furthermore, no data exists concerning the population with IE and its characteristics such as demographics, comorbidities, microbiology, procedures or surgical interventions that could help explain our findings regarding mortality rate and its temporal trends. Additionally, codes I38 and I39 can include non-infective forms of IE such as Libmann-Sachs. Finally, as previously mentioned, there is currently no published data on the incidence of IE incidence in Portugal, which would be crucial for this discussion.

### CONCLUSION

IE has a mortality rate estimated at 2.1 per 100 000 people, with an increasing trend of around 9% annually. A seasonal variation was noted, with increased mortality in the colder months. The association of IE with death was more significant in older patients, particularly in those aged 60 years old or older, and women had a higher IE specific mortality rate. Portuguese demographic features can partially explain the observed outcomes. Further analysis of the epidemiology of IE in Portugal, especially incidence of the disease, previous comorbidities and demographics of the patients, as well as other socio-economic factors such as level of education and income would be crucial to expand our understanding of these findings.

### AUTHORS CONTRIBUTION

All the authors had similar contributions for the methodology, data analysis, draft of the paper and critical review.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank the Instituto Nacional Estatística for providing Portuguese demographic data and IE specific mortality data. The authors also acknowledge the reviewers' suggestions that improved 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.

## REFERENCES

- Habib G, Lancellotti P, Antunes M, Bongiorno M, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2015;36:3075–128.
- Cahill T, Prendergast B. Infective endocarditis. *Lancet*. 2016;387:882–93.
- Heredia-Rodríguez M, Hernández A, Bustamante-Munguira J, Álvarez F, Eiros J, Castrodeza J, et al. Evolution of the incidence, mortality, and cost of infective endocarditis in Spain between 1997 and 2014. *J Gen Intern Med*. 2018;33:1–4.
- Cresti A, Chiavarelli M, Scalse M, Nencioni C, Valentini S, Guerrini F, et al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7:27–35.
- Thuny F, Giorgi R, Habachi R, Ansaldi S, Le Dolley Y, Casalta J, et al. Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. *Am Heart J*. 2012;164:94–101.
- Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, Gelijs A, Adams D, Egorova N. Trends in infective endocarditis in California and New York State, 1998–2013. *J Am Med Assoc*. 2017;317:1652–60.
- Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges. *Lancet*. 2012;379:965–75.
- Mark JD, Jones S, Prendergast B, Baddour L, Lockhart P, Thornhill M. An increase in the incidence of infective endocarditis in England since 2008: a secular trend interrupted time series analysis. *Lancet*. 2015;385:1219–28.
- Ahtela E, Oksi J, Porela P, Ekström T, Rautava P, Kytö V. Trends in occurrence and 30-day mortality of infective endocarditis in adults: population-based registry study in Finland. *BMJ Open*. 2019;9:e026811.
- To A, Ternhag A, Cederstro A. A nationwide cohort study of mortality risk and long-term prognosis in infective endocarditis in Sweden. *PLoS One*. 2013;8:1–7.
- Tornos P, lung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the euro heart survey. *Heart*. 2005;91:571–5.
- Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Pappas PA, Moreillon P, et al. NIH Public Access: Clinical presentation, etiology and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the international collaboration on endocarditis-prospective cohort study. *Arch Intern Med*. 2013;169:463–73.
- Habib G, Erba PA, lung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40:3222–32.
- Nascimento BR, Brant LC, Oliveira MG, Malachias MV, Reis GM, Teixeira RA, et al. Epidemiologia das doenças cardiovasculares em países de língua. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110:500–11.
- Antunes M, Saraiva J. Is the role of surgery in infective endocarditis changing? *Rev Port Cardiol*. 2018;37:395–7.
- Instituto Nacional de Estatística. Causas de morte -2017. 2019. [cited 2020 May 1]. Available from: [https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_publicacoes&PUBLICACOESpub\\_boui=358633033&PUBLICACOESmodo=2](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOESpub_boui=358633033&PUBLICACOESmodo=2).
- Instituto Nacional de Estatística. Estimativas da população residente Portugal, NUTSII, NUTS III. 2009. [cited 2020 May 5]. Available from: [https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_publicacoes&PUBLICACOEStipo=ea&PUBLICACOEScoleccion=107818&PUBLICACOESstema=55466&selTab=tab0&xlang=pt](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOEStipo=ea&PUBLICACOEScoleccion=107818&PUBLICACOESstema=55466&selTab=tab0&xlang=pt).
- Instituto Nacional de Estatística. Óbitos (N.º) por local de residência (NUTS - 2013), grupo etário e sexo: Anual. INE. [cited 2020 May 5]. Available from: [https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_indicadores&indOcorrCod=0004204&contexto=bd&selTab=tab2&xlang=pt](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0004204&contexto=bd&selTab=tab2&xlang=pt).
- Eurostat. Revision of the European standard population - Report of Eurostat's task force. Luxembourg: Eurostat; 2013. 20.
- Tripepi G, Jager J, Dekker F. Stratification for confounding – Part 2: direct and indirect standardization. *Nephron Clin Pract*. 2010;116:c322–5.
- Hu MC, Pavlicova M, Nunes EV. Zero-inflated and hurdle models of count data with extra zeros: examples from an HIV-risk reduction intervention trial. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2011;37:367–75.
- Team RC. R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. 2018. [cited 2020 May 03]. Available from: <https://www.R-project.org/>.
- Zeileis A, Kleiber C, Jackman S. Regression models for count data in R. *J Stat Softw*. 2008;27:1–25.
- Ahtela E, Oksi J, Sipilä J, Rautava P, Kytö V. Occurrence of fatal infective endocarditis: a population-based study in Finland. *BMC Infect Dis*. 2019;19:1–7.
- Erichsen P, Gislason G, Bruun N. The increasing incidence of infective endocarditis in Denmark, 1994 – 2011. *Eur J Intern Med*. 2016;35:95–9.
- Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2009;30:2369–413.
- Pereira M, Azevedo A, Lunet N, Carreira H, O'Flaherty M, Capewell S, et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Portugal between 1995 and 2008. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:634–42.
- Pereira M, Peleteiro B, Capewell S, Bennett K, Azevedo A, Lunet N. Changing patterns of cardiovascular diseases and cancer mortality in Portugal, 1980–2010. *BMC Public Health*. 2012;12:1126.
- Fedeli U, Schievano E, Buonfrate D, Pellizzer G, Spolaore P. Increasing incidence and mortality of infective endocarditis: a population-based study through a record-linkage system. *BMC Infect Dis*. 2011;11:1–7.
- Selton-Suty C, Celard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, lung B, et al. Preeminence of staphylococcus aureus in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1230–9.
- Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia J, Moing V, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1968–76.
- Van Den Brink F, Swaans M, Hoogendijk M, Alipour A, Kelder J, Jaarsma W, et al. Increased incidence of infective endocarditis after the 2009 European Society of Cardiology guideline update: a nationwide study in the Netherlands. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2017;3:141–7.
- Nkomo V, Gardin J, Skelton T, Gottdiener J, Scott C, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368:1005–11.
- Dhawan V. Infective endocarditis in elderly patients. *Clin Infect Dis*. 2002;34:806–12.
- Ramírez-Duque N, García-Cabrera E, Ivanova-Georgieva R, Nouredine M, Lomas JM, Hidalgo-Tenorio C, et al. Surgical treatment

## DATA CONFIDENTIALITY

Patients were not directly studied, and their informed consent was not deemed necessary because the data collected was retrospective and immediately anonymized.

## COMPETING INTERESTS

The authors do not have any competing interests concerning the content of this article.

## FUNDING SOURCES

This study has not received any public or private funding.

- for infective endocarditis in elderly patients. *J Infect.* 2011;63:131–8.
36. Durante-Mangoni E. Current features of infective endocarditis in elderly patients. *Arch Intern Med.* 2008;168:2095.
  37. Instituto Nacional de Estatística. Tábuas de mortalidade 2014 - 2016. Informação à comunicação social. Lisboa: INE; 2017.
  38. Instituto Nacional de Estatística. Projeções de população residente 2015-2080. Lisboa: INE; 2017.
  39. Instituto Nacional de Estatística. Projeções de população residente 2002-2060. Lisboa: INE; 2014.
  40. Scott C, Bailey K, Steckelberg J. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest.* 2007;132:1025–35.
  41. Khan M, Munir M, Khan M, Khan S, Benjamin M, Balla S. Contemporary trends in native valve infective endocarditis in united states (from the national inpatient sample database). *Am J Cardiol.* 2020;125:1678–87.
  42. Aksoy O, Meyer L, Cabell C, Kourany W, Pappas P, Sexton D. Gender differences in infective endocarditis: Pre- and co-morbid conditions lead to different management and outcomes in female patients. *Scand J Infect Dis.* 2007;39:101–7.
  43. Zhou Y, Wilkinson S, Cain M, Litovsky S, Reilly S. A 12-year autopsy review of infective endocarditis. *Am J Clin Pathol.* 2012;138:A260.
  44. Guerrero M, Álvarez B, Manzarbeitia F, Renedo G. Infective endocarditis at autopsy: a review of pathologic manifestations and clinical correlates. *Medicine.* 2012;91:152–64.
  45. Abegaz T, Bahagavathula A, Gebreyohannes E, Mekonnen A, Abebe T. Short-and long-term outcomes in infective endocarditis patients: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Disord.* 2017;17:1–12.
  46. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, González-Alujas M, Planes A, Galiñanes M, et al. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:e522-30.
  47. Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, Gelijs A, Adams D, Egorova N. Trends in infective endocarditis in California and New York state, 1998-2013. *JAMA.* 2017;317:1652–60.
  48. Shih C, Chu H, Chao P, Lee Y, Kuo S, Li SY, et al. Long-term clinical outcome of major adverse cardiac events in survivors of infective endocarditis a nationwide population-based study. *Circulation.* 2014;130:1684–91.
  49. Chen S, Chao T, Lin Y, Lo LW, Hu Y, Tuan T, et al. Cool seasons are related to poor prognosis in patients with infective endocarditis. *Int J Biometeorol.* 2012;56:973–81.
  50. Boulay F, Berthier F, Sisteron O, Gendreike Y, Gibelin P. Seasonal variation in chronic heart failure hospitalizations and mortality in France. *Circulation.* 1999;100:280–6.
  51. Martínez-Sellés M, Robles J, Prieto L, Serrano J, Muñoz R, Frades E, et al. Annual rates of admission and seasonal variations in hospitalizations for heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2002;4:779–86.
  52. Danai P, Sinha S, Moss M, Haber M, Martin G. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Crit Care Med.* 2007;35:410–5.
  53. Marti-Soler H, Gonseth S, Gubelmann C, Stringhini S, Bovet P, Chen PC, et al. Seasonal variation of overall and cardiovascular mortality: a study in 19 countries from different geographic locations. *PLoS One.* 2014;9:1–13.
  54. Rau R, Bohk-Ewald C, Muszyńska M, Vaupel J. Seasonality of causes of death. In: Rau R, Bohk-Ewald C, Muszyńska MM, Vaupel JW, editors. *Visualizing mortality dynamics in the lexis diagram.* Berlin: Springer. 2018; p. 99–122.
  55. Oestergaard L, Schmiegelow M, Bruun N, Skov R, Petersen A, Andersen P, et al. The associations between socioeconomic status and risk of staphylococcus aureus bacteremia and subsequent endocarditis – a Danish nationwide cohort study. *BMC Infect Dis.* 2017;17:589.
  56. Dowell SF. Seasonal variation in host susceptibility and cycles of certain infectious diseases. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:369–74.
  57. Demas G, Bartness T, Nelson R, Drazen D. Photoperiod modulates the effects of norepinephrine on lymphocyte proliferation in Siberian hamsters. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;285:R873-9.
  58. Finkelhor R, Cater G, Qureshi A. Seasonal diagnosis of echocardiographically demonstrated endocarditis. *Chest.* 2005;128:2588–92.

# Health Problems During and After Travel: A Prospective Observational Study in a Travel Clinic in Portugal

## Problemas de Saúde Durante e Após a Viagem: Um Estudo Observacional Prospetivo Numa Consulta de Viajante em Portugal



Cláudia CONCEIÇÃO✉<sup>1</sup>, Márcia MEDEIROS<sup>1</sup>, Nélia PEREIRA<sup>2</sup>, Luzia GONÇALVES<sup>1,3</sup>, Abílio ANTUNES<sup>2</sup>, Ellen BLONDÉ<sup>2</sup>, Rosa TEODÓSIO<sup>1</sup>, Carlos ARAÚJO<sup>2</sup>, Filomena PEREIRA<sup>1</sup>  
Acta Med Port 2021 Dec;34(12):842-850 • <https://doi.org/10.20344/amp.14098>

### ABSTRACT

**Introduction:** In order to improve the health of travellers during travel it is important to better understand the health problems faced by travellers in different destinations. The main objective of this study was to characterise the perceived health problems of travellers during and up to six months after travel on a pre-travel clinic in Lisbon, Portugal.

**Material and Methods:** This is a prospective observational study. Participants were recruited among those travellers attending a pre-travel clinic between May 2016 and April 2017, meeting the inclusion criteria (age over 18 years old and predicted time of stay from five to 90 days). Structured questionnaires were applied by telephone interviews, three and six months after arrival. Associations and their magnitude were sought between travel and traveller's characteristics with total and specific health problems, using multiple logistic regression models.

**Results:** Out of 364 participants who completed the study, 60% were under 37 years of age, and 87.9% presented a higher educational degree. Africa and Asia were travel destinations for 89.1% of travellers. Three months after travel, 39.3% confirmed some travel-acquired health problem, namely diarrhoea (26.6%) and unmeasured fever (12.4%). A malaria case was diagnosed, occurring 3.5 months after return. From a total of 189 travellers to countries with high risk of malaria and chemoprophylaxis recommendation, 65.6% adhered completely and 6.9% of those presenting fever during travel sought healthcare.

**Discussion:** The proportion of travellers that became ill was lower compared to other published studies. Failure to follow a random sampling method and the characteristics of the travel consultation with a particular profile of travellers in terms of level of education and ability to pay, challenges the external validity of the study.

**Conclusion:** Health problems during or after travel occurred in 39.3% of travellers with diarrhoeal disease being the most common (26.6%). From our findings, the need for taking chemoprophylaxis for malaria or seeking health care in the presence of fever is not translated into appropriate action. The reasons are unclear and should be the subject of further research. Furthermore, research is needed with inclusion of other centres practicing travel medicine in Portugal, both in the pre-travel setting and others, in order to better understand the health risks associated with Portuguese traveller's characteristics and destinations.

**Keywords:** Antimalarials; Diarrhea; Malaria; Portugal; Travel Medicine; Travel-Related Illness; Vaccination

### RESUMO

**Introdução:** De forma a melhorar a saúde dos viajantes é necessário compreender os principais problemas de saúde enfrentados em diferentes destinos. O principal objetivo deste estudo foi caracterizar os problemas de saúde relatados por pessoas que recorreram a uma consulta do viajante em Lisboa durante e até seis meses após a viagem.

**Material e Métodos:** Este é um estudo observacional e prospetivo. Os participantes foram recrutados entre os viajantes que compareceram na consulta entre maio de 2016 e abril de 2017, de acordo com os critérios de inclusão (idade igual ou superior a 18 anos e o tempo previsto de permanência em viagem de cinco a 90 dias). Os questionários estruturados foram aplicados por entrevistas telefónicas, três e seis meses após a chegada. Usando vários modelos de regressão logística, foram procuradas associações entre as características das viagens e dos viajantes com os problemas de saúde totais e específicos, e determinada a sua relevância.

**Resultados:** Dos 364 participantes que completaram o estudo, 60% tinham menos de 37 anos de idade e 87,9% tinham um curso superior. As regiões de África e da Ásia foram os destinos de viagem para 89,1% dos viajantes. Três meses após a viagem, 39,3% dos viajantes relataram algum problema de saúde nomeadamente diarreia (26,6%) e febre (12,4%). Foi diagnosticado um caso de malária 3,5 meses após o regresso. Num total de 189 viajantes para regiões com indicação para quimioprofilaxia de malária, 65,6% tiveram uma adesão completa e 6,9% procuraram cuidados de saúde, no caso de febre durante a viagem.

**Discussão:** A proporção de viajantes que adoeceu foi menor do que noutros estudos publicados. O não cumprimento de um método de amostragem aleatória e as características desta consulta de viajante, que apresenta um perfil específico de viajantes em termos de nível de escolaridade e capacidade de pagamento, colocam em causa a validade externa do estudo.

**Conclusão:** Os problemas de saúde, durante ou após a viagem, ocorreram em 39,3% dos viajantes, sendo que a diarreia é o problema mais frequente (26,6%). A não adesão a recomendações carece de melhor caracterização. É necessário realizar este tipo de estudo em viajantes que não vão a consultas de aconselhamento antes da viagem e noutros centros de medicina do viajante, de forma a melhor caracterizar os riscos de doença associados a diferentes características e destinos dos viajantes portugueses.

**Palavras-chave:** Antimaláricos; Diarreia; Doença Relacionada a Viagens; Malaria; Medicina do Viajante; Portugal; Vacinação

1. Global Health and Tropical Medicine. Instituto de Higiene e Medicina Tropical. Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa. Portugal.

2. Associação para o Desenvolvimento da Medicina Tropical. Instituto de Higiene e Medicina Tropical. Universidade Nova de Lisboa. Lisboa. Portugal.

3. Centro de Estatística e Aplicações da Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Cláudia Conceição. [claudiaconceicao@ihmt.unl.pt](mailto:claudiaconceicao@ihmt.unl.pt)

**Recebido:** 11 de maio de 2020 - **Aceite:** 17 de setembro de 2020 - **First published:** 03 de março de 2021 - **Online issue published:** 02 de dezembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021





## INTRODUCTION

It is important to better understand the health problems faced by travellers in different destinations, in order to improve travellers' health during travel. Studies based on healthcare demand in travel health clinics or using data from surveillance systems on imported infectious diseases are relevant, but do not convey the proportion of travellers that became ill during or after travel.<sup>1,2</sup> A review about the proportion of international travellers presenting travel-related problems exposed the scarcity of this type of information.<sup>3</sup>

In Portugal, there is surveillance data and hospital case studies, which only expose the tip of the iceberg: ill people that looked for health care after arrival in Portugal.<sup>3-26</sup>

The increasing number of people travelling from Portugal to malaria endemic countries, especially African Portuguese-speaking countries, needs attention and surveillance. The number of imported malaria cases has been increasing, but these numbers may be underestimated by three to four times.<sup>4-6</sup>

To the best of our knowledge, only two studies in Portugal have described the proportion of travellers who acquired health problems during travel. The first one analysed 174 children under 16 years of age attending a travel clinic between 2002 and 2007, of whom 21.8% acquired diarrhoea.<sup>27</sup> The other study showed that among 175 adults travelling between 2007 and 2008 for more than three months to Angola, 54.3% acquired diarrhoea, 18.9% presented fever, 15.4% declared having had malaria and the median adherence to malaria chemoprophylaxis was 90 days.<sup>28</sup>

The Institute of Hygiene and Tropical Medicine (IHMT) has existed since the beginning of the 20<sup>th</sup> century and was the national reference for all international health problems. After the independence of the Portuguese colonies, it was integrated into the University. Since 2008, the IHMT expanded travel health clinics through a partnership with ADMT, Associação para o Desenvolvimento da Medicina Tropical (Association for the Development of Tropical Medicine).<sup>29</sup> Although this partnership implies that clinics are more expensive than those in other international travel vaccination centres of the Portuguese National Health System, a survey in 2012<sup>30</sup> showed that IHMT/ADMT is the largest travel health clinic in Portugal. The clinic offers services of pre and post travel consultation. In 2016 the clinic attended 9750 adults in pre-travel consultation and 10 703 in 2017.

The main objective of this study was to characterize the perceived health problems of travellers, including their proportion, during and up to six months after travel on a cohort of travellers with a pre-travel consultation at IHMT/ADMT. We also aimed to characterize perceived health problems according to the characteristics of travellers (age group, gender, educational qualifications) and travel characteristics (reason for travel, travel destination, duration, single or multiple destinations) and uptake of preventive measures.

## MATERIAL AND METHODS

This is a prospective observational study. Participants

were recruited among travellers attending IHMT/ADMT pre-travel clinic by the six physicians participating in the study, between May 2016 and April 2017. Eligible travellers had to be 18 years of age or older on the day of consultation, intended to remain at the destination for five or more days or less than three months and give their consent to participate in our study.

The recruited travellers were interviewed by telephone, three and six months after arrival, using structured questionnaires. Data on intended travel dates, destination, age and sex of travellers were collected by physicians. To ensure that the interviewer applied the questionnaire in a similar way to all respondents, all conversations were described in a written script, including introduction, practical explanations, questions and acknowledgements. The questionnaire, applied three months upon return, included information on: educational qualifications; final destination(s) of travel; duration of travel; date of departure from and return to Portugal; reasons for travel; health problems during or after travel, namely diarrhoea, fever, nausea/vomiting, skin problems, accident/trauma or others; vaccines; malaria chemoprophylaxis, related compliance and adverse effects; stand-by treatment, changes in travel plans because of diarrhoea; seeking health care during and after travel in case of fever.

The second questionnaire, applied six months after returning, was focused on the understanding of long-term consequences, such as a possible occurrence of malaria and related healthcare seeking behaviour. It included information on health problems that the participant thought could be related to travel since the last phone interview: fever, diarrhoea, nausea and healthcare seeking behaviour and final diagnosis.

The questionnaires were based on a literature review. A pre-test allowed to estimate response time, to evaluate the understanding of questions and to make some changes to language according to results and suggestions obtained.

Participants were contacted at the indicated time of expected availability. After two unsuccessful phone calls a text message was sent to schedule another call to collect information. After four telephone calls and one text message with no response, the enrolled participant was considered a non-response. The last telephone interview was done in February 2018.

A code number was used to identify the participant in the database and only two researchers knew the correspondence with the identification of travellers.

The study was approved by the IHMT Ethics Committee (No. 3-2016).

Diarrhoea was classified into two categories: 'traveller's diarrhoea' and 'diarrhoea'. 'Traveller's diarrhoea', as described previously,<sup>31-33</sup> was considered as the development of three or more episodes of unshaped or liquid faeces per day, followed by one additional symptom (fever, abdominal cramps or pain, nausea and vomiting, faeces with blood or headache), during travel to up to 14 days after returning.

Episodes of unshaped or liquid faeces without the criteria above were simply considered as 'diarrhoea'.

Microsoft Excel 2010 spreadsheets were used to collect the raw data, while statistical analyses were performed in IBM® SPSS® Statistics 25. Absolute and relative frequencies (number and percentage of cases) were calculated by each categorical variable. Mean and standard deviation were used for symmetric continuous variables. Median and ( $P_{25} - P_{75}$ ) were presented for asymmetric continuous variables or for discrete or ordinal variables. Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests were performed to assess normality of continuous variables. Homogeneity of variances of continuous variables for two or more groups was assessed by Levene test. After checking these assumptions, parametric tests (*t*-student test or ANOVA) or non-parametric tests were used to compare two independent groups (Mann-Whitney test) or several groups (Kruskal-Wallis test). The chi square test was used to explore the association between travel and the characteristics of travellers with overall health problems, fever and traveller's diarrhoea. In case of failure of assumptions of the chi square test, *p* values were calculated by Fisher's exact test. In order to adjust for confounding, the magnitude of the associations was estimated by adjusted odds ratios obtained by multiple logistic regression models considering the binary dependent variables: "total health problems, during and until three months after travel" (yes/no), "fever during and until three months after travel" (yes/no) and "diarrhoea during and until three months after travel" (yes/no). The *p* values and 95% confidence intervals were calculated. A significance level ( $\alpha$ ) of < 0.05 was considered.

## RESULTS

A total sample of 387 travellers were recruited among individuals consulting with the physicians involved in the study, between May 2016 and April 2017. Three hundred and sixty-four (94.1%) completed all the steps of the study. Non-responders (5.9%) were related to refusal to answer after travel, travel cancellations and wrong phone numbers. There were no losses of participants in the study between the first and second questionnaire.

Traveller's demographics, travel characteristics, travel-acquired illnesses and adopted measures to prevent or treat those, according to medical advice, are detailed below.

### Traveller's demographics

Males and females represented 54.9% and 45.1% of 364 enrolled travellers, respectively. Almost 60% (59.9%) of them were under 37 years of age (range: 18 – 84 years old, mean  $\pm$  s: 36.6  $\pm$  11.74). Table 1 shows that 87.9% presented a higher education level.

### Travel characteristics

Africa and Asia were the preferred destinations for almost 90% of travellers (89.1%), while 9.9% were travelling to Latin America. Business/employment (34.9%), tourism/vacation (33.5%) and volunteering (28.0%) were the main

travel reasons. Almost all travellers (90.7%), stayed in destination for 5 - 30 days [range: 4 - 90 days; median ( $P_{25} - P_{75}$ ): 15 days (10 - 21)]. Four travellers, although having intended to stay for at least five days, stayed four days. From these four travellers, none reported health problems. Although the number of destinations could sometimes be higher, most travellers (81%) had a single destination (Table 1).

### Travel-acquired health problems up to three months after travel

At three months after travel, 143 travellers (39.3%) referred at least one travel-acquired health problem. When questioned about the presence of specific symptoms such as fever, diarrhoea, nausea and vomiting, skin problems, accident or trauma or another symptom, 45 (12.4%) reported unmeasured fever, 97 (26.6%) diarrhoea, 18 (4.9%) nausea and vomiting, six (1.6%) skin problems and six (1.6%) an accident or trauma. No other symptoms besides those were reported by any traveller (Table 2). One hundred and twenty-seven travellers (34.9%) reported just one of the aforementioned symptoms, while 16 (4.3%) mentioned two to four symptoms.

Table 1 highlights possible associations between travellers' demographics and travel characteristics and health problems (total) and each specific symptom - fever and diarrhoea. According to the fitted logistic regression models (Table 1) travel-acquired health problems were shown to be associated with age group and destination. Compared with the youngest, older travellers were less likely to have travel-acquired health problems [*p* = 0.033; ORa = 0.192, 95% confidence interval (CI): (0.042; 0.874)]. Travellers to Latin America were almost 2.5 times more likely to have health problems than travellers to Africa [*p* = 0.019; ORa = 2.451; 95% CI: (1.157; 5.193)].

### Specific symptoms

**Fever:** Out of 45 (12.4%) travellers who reported unmeasured fever, 34 (75.6%) reported it during travel, of which 31 (91.2%) were in the first week of travel. Of the 11 (24.4%) travellers who mentioned fever after returning, six (54.5%) had it in the first week and four (36.4%) between eight and 30 days.

Significant statistical associations were found between fever and age group, reason for travel and travel duration (Table 1). Compared with the youngest, travellers aged between 38 and 57 were less likely to mention fever [*p* = 0.019; ORa = 0.396; 95% CI (0.183; 0.858)]. People visiting friends and relatives [*p* = 0.018; ORa = 6.861; 95% CI (1.399; 33.660)], volunteering (*p* = 0.012; ORa = 3.414; 95% CI (1.306; 8.924)) and travelling for businesses/employment [*p* = 0.029; ORa = 2.904; 95% CI (1.112 ;7.582)] were, respectively, 6.8, 3.4 and 2.9 more likely to mention fever compared to tourists. People travelling for more than 30 days were almost 3 times more likely to mention fever than those travelling for less than a month [*p* = 0.020; ORa = 2.986; 95% CI (1.186; 7.518)].

A hospital or healthcare centre was sought by three

**Table 1 – Traveller’s characteristics and travel details and their association with total health problems, fever and traveller’s diarrhoea, at three months after return, using chi-square tests (or Fisher exact tests) and multiple logistic regression models**

Variables	Total health problems						Fever			Traveller’s diarrhoea			
	Number of travellers n (%)	n (%)	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>	ORa/ 95% CI	n (%)	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>	ORa/ 95% CI	n (%)	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>	ORa/ 95% CI
<b>Gender</b>			0.655	0.563			0.695	0.683			0.908	0.686	
Female	164 (45.1)	67 (40.9)				22 (13.4)				37 (22.6)			
Male	200 (54.9)	76 (38.0)			0.877/ (0.563 – 1.368)	23(11.5)			0.870/ (0.447 – 1.695)	43 (21.5)			0.896/ (0.527 – 1.524)
<b>Age Groups (y)</b>			<b>0.005</b>	<b>0.037</b>			0.118*	0.063			<b>0.020*</b>	0.121	
18 - 37	218 (59.9)	98 (45.0)				33 (15.1)				58 (26.6)			
38 - 57	128 (35.2)	46 (33.6)		0.094	0.669/ (0.418 – 1.071)	10 (7.8)		<b>0.019</b>	<b>0.396/ (0.183 – 0.858)</b>	21 (16.4)		0.115	0.627/ (0.350 – 1.120)
> 58	18 (4.9)	2 (11.1)		<b>0.033</b>	<b>0.192/ (0.042 – 0.874)</b>	2 (11.1)		0.824	0.837/ (0.174 – 4.028)	1 (5.6)		0.143	0.214/ (0.027 – 1.684)
<b>Educational qualifications</b>			0.944	0.859			0.604	0.731			0.747	0.529	
Up to 12 years of schooling	44 (12.1)	18 (40.9)				7 (15.9)				11 (25.0)			
Higher level	320 (87.9)	125 (39.1)			0.941/ (0.484 – 1.830)	38 (11.9)			0.851/ (0.338 – 2.139)	69 (21.6)			0.782/ (0.364 – 1.679)
<b>Reason for travel</b>			0.341*	0.675			<b>0.028*</b>	0.077			<b>0.030*</b>	0.265	
Tourism/holidays	122 (33.5)	45 (36.9)				7 (5.7)				26 (21.3)			
Business or Employment	127 (34.9)	52 (40.9)		0.339	1.304/ (0.757 – 2.246)	18 (14.2)		<b>0.029</b>	<b>2.904/ (1.112 – 7.582)</b>	32 (25.2)		0.262	1.437/ (0.763 – 2.709)
Volunteering	102 (28.0)	38 (37.3)		0.846	1.058/ (0.600 – 1.864)	17 (16.7)		<b>0.012</b>	<b>3.414/ (1.306 – 8.924)</b>	16 (15.7)		0.437	0.754/ (0.369 – 1.538)
Education / research	2 (0.5)	2 (100)		0.999	-	0 (0.0)			-	2 (100)		0.999	-
Visiting friends and relatives	11 (3.0)	6 (54.5)		0.199	2.291/ (0.646 – 8.118)	3 (27.3)		<b>0.018</b>	<b>6.861/ 1.399 – 33.660</b>	4 (36.4)		0.170	2.546/ (0.671 – 9.667)
<b>Travel destination</b>			<b>0.020</b>	0.060			0.393*	0.507			<b>0.002</b>	0.010	
Africa	206 (56.6)	71 (34.5)				29 (14.1)				37 (18.0)			
Asia and Oceania	122 (33.5)	51 (41.8)		0.337	1.275/ (0.776 – 2.093)	14 (11.5)		0.878	0.944/ (0.452 – 1.970)	27 (22.1)		0.587	1.184/ (0.645 – 2.172)
Latin America	36 (9.9)	21 (58.3)		<b>0.019</b>	<b>2.451/ (1.157 – 5.193)</b>	2 (5.6)		0.244	0.404/ (0.088 – 1.854)	16 (44.4)		<b>0.003</b>	<b>3.362/ (1.530 – 7.389)</b>
<b>Travel duration</b>			0.429	0.264			0.052*				0.990	0.772	
4 - 30 days**	330 (90.7)	116 (39.5)				37 (11.2)		<b>0.020</b>		72 (21.8)			
> 30 days	34 (9.3)	16 (47.1)			1.527/ (0.726 – 3.208)	8 (23.5)			<b>2.986/ (1.186 – 7.518)</b>	8 (23.5)			1.144/ (0.462 – 2.834)
<b>Number of destinations</b>			1.000	0.914			0.384				1.000	0.725	
Single	294 (80.8)	137 (46.6)				39 (13.3)				65 (22.1)			
Multiple	70 (19.2)	27 (38.6)			1.033/ (0.574 – 1.860)	6 (8.6)		0.541	0.737/ (0.277 – 1.961)	15 (21.4)			1.135/ (0.561 – 2.295)
<b>Total</b>	<b>364</b>	<b>143 (39.3)</b>				<b>45 (12.4)</b>				<b>80 (22.0)</b>			

p<sup>1</sup> - values according to the Pearson chi-square test or Fisher’s exact test (\*); p<sup>2</sup> values according to multiple logistic regression models, considering the first category as reference; ORa: adjusted odds ratios; CI: confidence intervals; \*\*Although inclusion criteria included intended planned stay of five or more days, four travellers stayed, after all, four days. None of them reported health problems;

**Table 2** – Health problems presented by 143 (39.3%) travellers during and after travel, up to three months after travel

Health problems	n (%)*
Diarrhoea	97 (26.6)
Traveller's diarrhoea	80 (21.9)
Non-traveller's diarrhoea	17 (4.7)
Fever	45 (12.4)
Nausea/ Vomiting	18 (4.9)
Skin problems	6 (1.6)
Accident or trauma	6 (1.6)

\* proportion of the 364 travellers presenting the specific health problem

travellers (8.8%) of the 34 who presented fever during travel, whilst nine (81.8%) of those 11 with fever after returning did so. According to each study participant, a malaria diagnostic test was performed which, in all cases, was negative.

We also looked at data on the travellers who visited Sub-Saharan countries with disseminated high risk of malaria transmission, referred to here as high-risk malaria zones [HRMZ, list of countries provided as Appendix 1 (see Appendix 1: [https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/14098/Appendix\\_01.pdf](https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/14098/Appendix_01.pdf))]. Of the overall travellers reporting unmeasured fever, 29 travelled to HRMZ, of whom 23 (79.3%) reported fever during travel and six (20.7%) after returning. Two out of 23 (6.9%) in the first group reported they looked for healthcare services, and similar behaviour was recorded for all of those in the second group (6/6, 100%).

**Diarrhoea:** Out of 97 travellers (26.6%) who reported diarrhoea, 80 (82.5%) filled the criteria for traveller's diarrhoea. The most common associated symptom was abdominal cramps or pain (n = 51; 63.8%), followed by nausea (n = 33; 41.3%) and vomiting (n = 33; 41.3%), fever (n = 24; 30.0%) and headache (19; 23.8%). None of the travellers reported faeces with blood.

Traveller's diarrhoea appeared after a mean of 4.9 days (range 1 - 22 days) after arrival at the destination, with a mean maximum number of daily dejections of 4.3 (range 3 - 8 dejections) and a mean duration of 2.8 days (range 1 - 6 days).

From those with traveller's diarrhoea, 73 (91.3%) resorted to the stand-by-treatment which consisted in the use of antimotility loperamide drug (n = 65; 81.3%) and antibiotics (n = 25; 31.3%): only loperamide, 48 (60%), only antibiotics, eight (10%) and antibiotics associated with loperamide 17 (21.3%).

All travellers who changed planned activities during travel due to diarrhoea, [12 (15%)] had traveller's diarrhoea.

Traveller's diarrhoea was only associated with the travel destination (Table 1). People travelling to Latin America were 3.4 times more likely to get traveller's diarrhoea than those travelling to Africa [ $p = 0.003$ ; ORa = 3.362; 95% CI (1.530; 7.389)].

**Nausea and vomiting, skin problems and accidents or trauma:** These were found in 8.2% of travellers and were not associated with traveller demographics or travel characteristics. Accidents or trauma were due to spider bite,

**Table 3** – Travellers' adherence to malaria chemoprophylaxis

Adherence and reasons for interruption of chemoprophylaxis			Chemoprophylaxis used by travellers		
			Mefloquine (n/N)	Atovaquone and Proguanil Hydrochloride (n/N)	Total (N)
			82 82/ 304 (27.0%)	222 222/ 304 (73.0%)	304
<b>Complete adherence *</b>			62 62/ 82 (75.6%)	194 194/ 222 (87.4%)	256 256/ 304 (84.2%)
<b>Non-adherence **</b>					
Non-adherence before travel			0	26	26
Does not record periodicity/dosage			19	15	34
Interrupted during travel			11	1	12
Interrupted after travel			20	16	36
<b>Reasons for interruption of chemoprophylaxis</b>	Adverse events	Vomiting	0	1	1
		Nausea	6	1	7
		Malaise	7	1	8
		Tiredness	6	0	6
		Anxiety	1	0	1
		Lack of hearing	12	0	12
		Nightmares/ insomnia	0	1	1
		Mood changes	2	0	2
	Peer advice	2	15	17	

\* Complete adherence, when the traveller started taking malaria chemoprophylaxis before travel, maintained it throughout travel and after the return according to correct frequency and duration of specific drug; \*\* Non-adherence was considered when there was any failure to take malaria chemoprophylaxis before, during or after travel.

skin burn and abrasions due to sports practice or fall and motorcycle accident in six (1.6%) travellers, but none reported the need to seek medical help.

**Travel-acquired health problems up to six months after travel:** During the phone call performed six months after travel, participants were asked about health problems that might have developed since the last interview and that, in their opinion, could be related to travel. Twenty travellers (5.5%) responded affirmatively, all of whom had unmeasured fever; nine (45%) also reported diarrhoea. On average, fever was noticed 20 days after the first phone interview (range of 6 – 45 days, mean of 20.3 days). Four (20%) out of 20 sought healthcare, two of whom did malaria diagnostic testing: one tested positive. This traveller reported complete adherence to chemoprophylaxis (meaning that the traveller started taking the medication before travel, maintained it throughout and after returning, according to correct frequency and duration of the specific drug) and the fever and diagnosis of malaria occurred 3.5 months after return. From the 20 travellers declaring a health problem after six months of return, 55% travelled to a HRMZ. One traveller in this group sought medical help (malaria test negative).

#### Measures to prevent travel-acquired illnesses: chemoprophylaxis for malaria and vaccination

According to information provided by the participants, chemoprophylaxis for malaria was recommended for 304 travellers: 256 (84.2%) declared a complete adherence. Non-adherence was considered if there was any failure to take it before, during or after travel. Out of the 304 travellers, 82 (27.0%) used mefloquine and 222 (73.0%) used the combination of atovaquone and proguanil hydrochloride. Table 3 shows the number of travellers who declared missing the prophylactic medication before travel and those who aborted the usage during and after travel. Reasons why travellers withdrew chemoprophylaxis are also shown. Adverse effects were responsible for chemoprophylaxis withdrawal in 20 people on mefloquine and one on atovaquone and proguanil hydrochloride.

Countries with widespread high risk of malaria transmission (HRMZ) were visited by 189 travellers, of whom 154 (81%) reported to have taken chemoprophylactic medication. Out of those 154 travellers, 80.5% declared a complete adherence (70% on mefloquine and 84.2% on atovaquone and proguanil hydrochloride groups), making up a total of 65.6% (124/189) claiming a complete adherence to malaria chemoprophylaxis.

Travellers were asked about vaccination schedule. Table 4 shows the type and number of related travel vaccines travellers referred to have received during the first phone interview. The most frequent referred vaccines were typhoid, hepatitis A, yellow fever and tetanus/diphtheria.

## DISCUSSION

To the best of our knowledge, this was the first study conducted aimed at ascertaining the frequency and type

of health problems experienced, during and after travel, by travellers aged 18 years old and over that attended the IHMT/ADMT travel consultation, with predicted time for stay of 5 - 90 days.

#### Limitations of the study

Failure to follow a random sampling method by all physicians may compromise the sample representativeness. However, the demographics and travel characteristics of travellers were similar to those of a previous systematic random sample study including 5290 medical registries from 33 979 pre-travel consultations in 2013, 2014 and 2015 in the same consultation.<sup>34</sup> Results were as follows: 63.6% travellers were male, 79% travelled to Africa, Angola was the main destination and most travellers stayed less than a month at their destination.

In both studies, the two main reasons for travelling are business/employment and tourism/holidays, with a slight decrease in the former and an increase in volunteering observed in our study. Data from 2013 - 2015 reflect a period of increased travel to Angola for work. Data from a 2012 study<sup>30</sup> showed that characteristics of travellers (and their travels) attending travel consultations in Portuguese public health units was very similar: males younger than 40 years old traveling for work to Africa (Angola as main destination) and staying for less than one month.

Official data in Portugal on Portuguese people travelling abroad<sup>35</sup> offers a different profile of travellers. For example, in 2017, approximately 12.0% (1.26 million) of residents in Portugal travelled abroad, 57.4% on holidays, 21.4% visiting friends and relatives and 19.1% for business/employment. The main destination was Europe with only 6% of travels to the African continent, 8.8% to America and 3.1% to Asia and Oceania.<sup>36</sup>

In our study, a higher number of travellers had a higher educational level (87.9%) when compared with the general Portuguese population (18.1% in 2017)<sup>37</sup> or among those travelling both inside the country and overseas (23.8%, in 2017).<sup>38</sup> The IHMT/ADMT clinic is a public-private partnership, with consultations costing seven to ten times more compared to public services. However, we do not have information on the education level of travellers attending public

**Table 4** – Vaccines travellers declared to have received, when asked three months after return

Vaccine	Number of travellers immunised
Typhoid fever	320
Hepatitis A	300
Yellow fever	265
Tetanus/ Diphtheria	222
Hepatitis B	208
Japanese encephalitis	101
Rabies	54
Meningococcus, tetravalent	15
Poliomyelitis	3

health travel clinics and there is no income characterization of people travelling or attending travel clinics in Portugal. We admit that people with higher income may travel more and look for advice more often than average.

Our findings are not generalizable to travellers abroad from Portugal because IHMT/ADMT travellers might present a particular profile in terms of education and income.

Participants were recruited from a population that sought preventive counselling, vaccines, chemoprophylaxis and standby treatments that are specific and even mandatory to some destinations. These travellers might be more concerned with their health, which might contribute to an underestimation of health issues in this study, because they may be aware of the higher risk and severity of some diseases, and therefore looked for and adopted preventive measures. In that regard, a EuroTravNet study showed that the pre-travel consultation was associated with a decreased proportion of morbidity for *Plasmodium falciparum*, HIV and AIDS.<sup>2</sup> On the other hand, a possible overestimation should be also considered, since people who are more concerned with their health may value any health problems more.

Questionnaires were applied three and six months upon return, because there was a concern with long term problems, such as malaria. Although travellers were told, during recruitment, about the objectives of the study and informed that questions on health problems would be asked, three and six months are a considerable period for follow up, which might have increased recall bias, contributing to underestimation of health problems. Social desirability bias may also be present.

### Proportion of international travellers acquiring travel-related health problems

A review on the proportion of international travellers presenting travel-related problems was published during the data collection period of our study.<sup>3</sup> The review included nine studies and, in contrast to our findings, a predominance of male travellers was only found in three of the nine studies reviewed, with a median age of 35 to 52 years, and most people travelled for tourism/holidays instead of business/employment. In our study, the most common destinations were also African and Asian regions, with the top five destinations being Angola, Mozambique, Thailand, Indonesia and São Tomé and Príncipe. Like most of the selected studies, the recruitment of participants took place during a pre-travel consultation, and the most frequent health problem was diarrhoea. In our study, the proportion of overall travellers that became ill was 39%, which is less than the results from Angelo *et al*, ranging between 43% - 79% in the four studies selected as those providing the best estimate for travellers to middle and low-income countries. The range of existing proportions could probably be related to many factors, namely, i) study designs (sample selection and size methodology, different periods of time to follow up, recall bias), ii) type of population studied (pre-travel attendees, travellers at airports; reasons for travel; country of origin; education and income level; cultural aspects related to ad-

herence to recommendations), iii) data collection method (self-registries with lower response rates and a possible bias of people with health problems), iv) different definitions of diseases in studies and pre-selection of health problems in structured instruments of data collection, v) destination countries (low and middle-income countries, travel season), vi) travel duration and, possibly, vii) cultural aspects of perceived disease.<sup>3,27</sup>

### Malaria

Malaria for non-immune people can be considered a medical emergency because of the risk of progressing to severe forms of disease, mainly when caused by *Plasmodium falciparum*. Malaria tests are not easily available in Portugal (in a healthcare setting only) and generally cannot be carried when travelling to remote areas. The general advice in pre-travel consultation is to look for medical care to perform a malaria test as early as possible if fever after 5 - 7 days of stay. In the case of fever, the proportion of people looking for healthcare after return was much higher than those looking for healthcare during travel. This is probably related to greater confidence in and better access to health care at home. In general, healthcare seeking behaviour was less than expected if individuals would follow general recommendations towards early diagnosis of malaria. Only 65.6% of travellers to HRMZ declared complete adherence to chemoprophylaxis for malaria. Adverse effects were responsible for withdrawal in a more substantial number of people in the mefloquine group, as expected.<sup>39</sup> Almost every traveller that claimed peer advising as a reason to withdraw malaria chemoprophylaxis was in this group of travellers to HRMZ.

In 2011, a study conducted in this same travel clinic, on a convenience sample of 253 travellers to malaria endemic areas for periods shorter than two months, concluded that the proportion of complete adherence was similar (62.1%).<sup>40</sup>

Healthcare seeking in case of fever and low adherence to chemoprophylaxis, which was a common attitude during more recent years, may reflect that individuals do not consider malaria to be a potential serious disease, whose severity increases with a delayed diagnosis.

This is an area that needs better understanding and action, as most malaria deaths occurring in Portugal are avoidable.<sup>4,5</sup>

### Diarrhoea

As mentioned before, diarrhoea is one of the most common symptoms reported by travellers. In our clinic, it is usual practice to prescribe standby treatment, most often with loperamide and an antibiotic, in line with the international guidelines.<sup>41</sup> This is an area of growing concern, as diarrhoea acquired during travel abroad and treated with antibiotics contributes to the emergence and dissemination of antimicrobial resistance.<sup>42-44</sup> These risks are explained by many practitioners in view of travellers' cautious antibiotics use. Our study showed that among travellers with traveller's diarrhoea criteria, 31.3% used antibiotics, of which

21.3% used antibiotics and loperamide. To the best of our knowledge, no data exists on the imported enteric resistant microorganisms in Portugal. This is the first data on antibiotic use in traveller's diarrhoea. Further studies are needed to ascertain how travellers' attitude towards antibiotics use for traveller's diarrhoea is linked to the recommendations received as pre-travel advice.

### Vaccines

At the time of the three months telephone interview, reported vaccines, presented in Table 4, may reflect: i) the changing epidemiological pattern of hepatitis A in Portugal, with a low prevalence in young people,<sup>45-47</sup> increasing the need for vaccination in those leaving the country to endemic areas; ii) the opportunity for updating Portuguese vaccination schedules (tetanus/diphtheria) at pre travel clinic; iii) the exclusive availability of typhoid and yellow fever vaccines at international travel vaccination centres such as the IHMT/ADMT; iv) most frequent destinations.

### Visiting friends and relatives

Portugal has an important resident community from Portuguese-speaking African countries (total of 80 736 in 2018, from Cape Verde, Angola, Guinea Bissau, São Tomé and Príncipe and Mozambique) and Brazil (104 504).<sup>48</sup> These countries offer health risks related with yellow fever and malaria, that are particularly challenging to second generation visiting relatives. The small proportion of 3% of travellers visiting friends and relatives found in our study might represent an unmet health need in travel medicine in Portugal, as it is recognised for the rest of Europe.<sup>2</sup> In Portugal, this group needs additional characterization.

### CONCLUSION

This is the first study attempting to characterize health problems during and after travel in adult travellers attending the IHMT/ADMT pre-travel consultation (aged over 18 and predicted time of stay 5 - 90 days). Our most common traveller profile was male, less than 37 years old, with a higher education degree and travelling to Africa on business.

Around 40% (39.3%) of travellers confirmed some health problem during or up to three months after travel, diarrhoea being the most frequent problem, followed by perceived fever. A malaria case was diagnosed 3.5 months after return. The communication on malaria risk does not seem to be translated into appropriate action. The lack of healthcare demand in the presence of fever and the low complete adherence to malaria chemoprophylaxis needs better understanding and action, as most described malaria cases and deaths occurring in Portugal could be prevented.

Regarding overall health problems, younger travellers

and those travelling to Latin America would need more attention, as those were found to become ill more frequently.

However, the limitations of our study described above recommend caution when interpreting results. Therefore, further research is needed, with inclusion of other centres practicing travel medicine in Portugal, both in the pre-travel setting and others (for example in airports), in order to better understand the health risks associated with traveller's characteristics and destinations. This would contribute to improve pre-travel advice, health promotion and decrease avoidable morbidity.

### AUTHORS CONTRIBUTION

CC: Conceptualization, methodology, investigation, data curation, formal analysis, visualization, validation, project administration, draft of the paper, review and editing.

MM: Formal analysis, visualization, draft of the paper, review and editing.

NP, RT: Conceptualization, methodology, investigation, review and editing.

LG: Conceptualization, methodology, formal analysis, validation, review and editing.

AA, EB, CA: Investigation, review and editing.

FP: Conceptualization, methodology, investigation, draft of the paper, review and editing.

### ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express their gratitude to all travellers participating in this study, to IHMT/ADMT travel clinic for allowing and supporting the study, Professor Inês Fronteira, IHMT, for comments on design of the study and questionnaires.

### PROTECTION OF HUMANS AND ANIMALS

This research had the clearance of the IHMT' Ethics Commission. All procedures were followed according to the 2013 Helsinki Declaration of the World Medical Association.

### DATA CONFIDENTIALITY

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

### COMPETING INTERESTS

The authors have declared that no competing interests exist.

### FUNDING SOURCES

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### REFERENCES

- Karin L, Torresi, J, Libman M, Cramer J, Castelli F, Schlagenhauf P, et al. GeoSentinel surveillance of illness in returned travelers, 2007–2011. *Ann Intern Med.* 2013;158:456-68.
- Schlagenhauf P, Weld L, Goorhuis A, Gautret P, Weber R, Von Sonnenburg F et al. Travel-associated infection presenting in Europe (2008–12): an analysis of EuroTravNet longitudinal, surveillance data, and evaluation of the effect of the pre-travel consultation. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:55–64.
- Angelo KM, Kozarsky PE, Ryan ET, Chen LH, Sotir M. What proportion of international travellers acquire a travel-related illness? A review of the

- literature. J Travel Med. 2017;24:1–8.
4. Fonseca AG, Dias SS, Baptista JL, Torgal J. The burden of imported malaria in Portugal 2003 to 2012. J Travel Med. 2014;21:354–6.
  5. Fonseca AG, Dias S, Baptista J, Torgal J. Imported malaria in Portugal 2000–2009: a role for hospital statistics for better estimates and surveillance. Malar Res Treat. 2014;110:345-53.
  6. Direção-Geral da Saúde. Doenças de declaração obrigatória 2012-2015. Volume I. Lisboa: DGS; 2016. [consultado 2019 dez 17]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/portal-da-estatistica-da-saude/diretorio-de-informacao/diretorio-de-informacao/por-serie-721256-pdf.aspx?v=11736b14-73e6-4b34-a8e8-d22502108547>.
  7. Parreira R, Conceição C, Centeno-Lima S, Marques N, Saraiva da Cunha J, Abreu C, et al. Angola's 2013 dengue outbreak: clinical, laboratory and molecular analyses of cases from four Portuguese institutions. J Infect Dev Ctries. 2014;8:1210-5.
  8. Monteiro M, Vilaça A, Pimentel T, Estrada A. Malária – estudo retrospectivo de 12 anos no Hospital de Braga. Rev Med Int. 2015;22:190-5.
  9. Santos LC, Abreu C, Xerinda SM, Tavares M. Severe imported malaria in an intensive care unit: a review of 59 cases. Malar J. 2012;11:96.
  10. Palma dos Reis I, Serafim C, Valério B, Araújo R, Silvestre J, Mendes V, et al. Malária grave importada em doentes críticos. Acta Med Port. 2012;25:271-6.
  11. Freira S, Luis C, Brito MJ, Santos C, Carreiro MH, Ferreira GC, et al. Internamento por malária importada em crianças, em dois hospitais da Grande Lisboa. Acta Paediatr Port. 2009;40:65-8.
  12. Carreira J, Casella MI, Ascensão B, Luis NP, Gonçalves AC, Brito AP, et al. Acute disseminated encephalomyelitis, a rare post-malaria neurological complication: case report and review of the literature. Travel Med Infect Dis. 2019;28:81-5.
  13. Ornelas É, Maia R, Carvalho R, Dória MC. Malária – uma causa rara de colecistite aguda. Rev Port Doenças Infecciosas. 2018;14:35-8.
  14. Pires A, Capela C, Gouveia P, Mariz JA. Severe malaria - clinical case. Rev Port Pneumol. 2011;17:41-3.
  15. Carvalho D, Azevedo C, Coelho R, Ferreira A, Figueiredo P, Santos L, et al. Colecistite aguda alitiásica num doente com malária grave. Acta Med Port. 2011;24:S631-4.
  16. Santos A, Calé 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.
  17. Figueiredo J, Santos A, Clemente H, Lourenço A, Costa S, Grácio MA, et al. Schistosomose e apendicite aguda. Acta Med Port. 2014;27:396-9.
  18. Azinhais P, Silva L, Conceição P, Pereira B. Schistosomíase urinária: um caso clínico diagnosticado em Portugal. Acta Urológica. 2009;26:55-62.
  19. Murinello N, Germano P, Mendonça C, Campos A, Grácio A. Liver disease due to Schistosoma Guineensis - a review. J Port Gastroenterol. 2006;13:97-104.
  20. Mesquita NF. Polipose cólica por *Shistosoma mansoni* – caso clínico e revisão da literatura. J Port Gastroenterol. 2004;11:89-95.
  21. Zé-Zé L, Prata MB, Teixeira T, Marques N, Mondragão A, Fernandes R, et al. Zika virus infections imported from Brazil to Portugal, 2015. IDCases. 2016;4:46-9.
  22. Sasseti M, Zé-Zé L, Franco J, Cunha J, Gomes A, Tomé A, et al. First case of confirmed congenital Zika syndrome in continental Africa. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2018;112:458-62.
  23. Silva A, Méndez J, Abreu M, Sarmento e Castro R. Febre num doente regressado de Angola. Rev Port Doenças Infecciosas. 2013;9:41-5.
  24. Ferreira A, Silva A, Cruz M, Sabino R, Veríssimo C. Labial lesion in a Portuguese man returned from Brazil – the role of molecular diagnosis. Travel Med Infect Dis. 2018;22:80-1.
  25. Borges-Costa J, Martins ML. *Trichophyton erinacei* skin infection after recreational exposure to an elephant in Southeast Asia. Pathog Glob Health. 2014;108:58–9.
  26. Soares S, Ferraz de Liz C, Cardoso AL, Machado A, Cunha J, Machado L. Larva Migrans cutânea - apresentação típica de dois casos clínicos. Nascer e Crescer. 2018;27:46-9.
  27. Silva FG, Figueiredo A, Varandas L. Travelers' diarrhea in children visiting tropical countries. J Travel Med. 2009;16:53–4.
  28. Moreira A. Avaliação da adesão à quimioprofilaxia da malária em viajantes de longa duração para Angola. Master thesis. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; 2009.
  29. Instituto de Higiene e Medicina Tropical. Consulta do viajante. Lisboa: IHMT NOVA. [consultado 2020 jan 30]. Disponível em: <https://www.ihmt.unl.pt/consulta-do-viajante>.
  30. Conceição C, Teodósio T, Pereira F, Racha-Pacheco R, Araújo C, Seixas J, et al. Medicina do viajante em Portugal: workshop e criação da Sociedade Portuguesa de Medicina do Viajante. An Inst Hig Med Trop. 2014;13:91-4.
  31. Viikman K, Pakkanen SH, Lääveri T, Siikamäki H, Kantele A. Travelers' health problems and behavior: prospective study with post-travel follow-up. BMC Infect Dis. 2016;16:328.
  32. Hill DR. Health problems in a large cohort of Americans traveling to developing countries. J Travel Med. 2000;7:259–66.
  33. Steffen R. Epidemiology of travellers' diarrhea. J Travel Med. 2017;24:S2-5.
  34. Portugal-Calisto P, Conceição C, Pereira F, Teodósio R. Travelers profile in travel consultations at a university in Lisbon - a cross sectional study. Poster presented at CISTM15, Conference of the International Society of Travel Medicine. Barcelona: ISTM, 2017.
  35. Instituto Nacional de Estatística. Estatísticas do Turismo 2017. Lisboa: INE; 2018. [consultado 2019 dez 17]. Disponível em: [https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_publicacoes&PUBLICACOESpub\\_boui=320462327&PUBLICACOESmodo=2](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOESpub_boui=320462327&PUBLICACOESmodo=2).
  36. Instituto Nacional de Estatística, PORTDATA. Viagens turísticas de residentes: total e por destino principal. [updated 2018 dec 4]. [consultado 2019 dez 17]. Disponível em: <https://www.pordata.pt/Portugal/Viagens+tur%C3%ADsticas+de+residentes+total+e+por+destino+principal-2550>.
  37. Instituto Nacional de Estatística, PORTDATA. População residente com 15 e mais anos por nível de escolaridade completo mais elevado (%) [atualizado 2019 jun 14]. [consultado 2019 dez 17]. Disponível em: [https://www.pordata.pt/Portugal/Popula%C3%A7%C3%A3o+residente+com+15+e+mais+anos+por+n%C3%ADvel+de+escolaridade+completo+mais+elevado+\(percentagem\)-884](https://www.pordata.pt/Portugal/Popula%C3%A7%C3%A3o+residente+com+15+e+mais+anos+por+n%C3%ADvel+de+escolaridade+completo+mais+elevado+(percentagem)-884).
  38. Instituto Nacional de Estatística, PORTDATA. População residente que viajou em turismo: total e por nível de instrução (%) [atualizado 2019 ago 5]. [consultado 2019 dez 17]. Disponível em: [https://www.pordata.pt/Portugal/Popula%C3%A7%C3%A3o+residente+que+viajou+em+turismo+total+e+por+n%C3%ADvel+de+instru%C3%A7%C3%A3o+\(percentagem\)-2618](https://www.pordata.pt/Portugal/Popula%C3%A7%C3%A3o+residente+que+viajou+em+turismo+total+e+por+n%C3%ADvel+de+instru%C3%A7%C3%A3o+(percentagem)-2618).
  39. Tickell-Painter M, Maayan N, Saunders R, Pace C, Sinclair D. Mefloquine for preventing malaria during travel to endemic areas. Cochrane Database Syst Rev. 2017;10:CD006491.
  40. Tavares I. Concepções do viajante e adesão à quimioprofilaxia da malária. Dissertação de Mestrado. Lisboa: Instituto de Higiene e Medicina Tropical - Universidade Nova de Lisboa, Portugal, 2011.
  41. Riddle M, Connor B, Beeching N, DuPont HL, Hamer DH, Kozarsky P, et al. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. J Travel Med. 2017;24:S63–80.
  42. Arcilla M, Hattem J, Haverkate M, Bootsma M, Van Genderen P, Goorhuis A, et al. Import and spread of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. Lancet Infect Dis. 2017;17:78–85.
  43. Woerther PL, Andremont A, Kantele A. Travel-acquired ESBL-producing Enterobacteriaceae: impact of colonization at individual and community level. J Travel Med. 2017;24:S29–34.
  44. Kantele A. A call to restrict prescribing antibiotics for travellers' diarrhea - travel medicine practitioners can play an active role in preventing the spread of antimicrobial resistance. Travel Med Infect Dis. 2015;13:213-4.
  45. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis A virus in the EU/EEA, 1975-2014. Stockholm: ECDC; 2016.
  46. Silva A, Passadouro R, Rodrigues R, Pascoal D, Soares F. Imunidade para o vírus da hepatite A: vigilância de onze anos (2002-2012) numa consulta de medicina das viagens da região centro de Portugal. Rev Port Doenças Infecciosas. 2018;14:7-12.
  47. Rocha S, Tejo S, Ferreira E, Trindade L, Rabadão E, Marques N, et al. Seroprevalência do anticorpo do vírus na hepatite A em viajantes portugueses: um novo Paradigma. Acta Med Port. 2017;30:534-40.
  48. Instituto Nacional de Estatística, Serviço de Estrangeiros e Fronteiras / Ministério da Administração Interna, PORTDATA. População estrangeira com estatuto legal de residente: total e por algumas nacionalidades [atualizado 2019 jul 1]. [consultado 2019 dez 17]. Disponível em: <https://www.pordata.pt/Portugal/Popula%C3%A7%C3%A3o+estrangeira+com+estatuto+legal+de+residente+total+e+por+algumas+nacionalidades-24>.



# Sampling Methods and Risk Stratification Regarding Environmental Contamination by SARS-CoV-2

## Métodos de Colheita de Amostras e Estratificação de Risco Relativo à Contaminação Ambiental pelo SARS-CoV-2



Marta MENDES\*<sup>1</sup>, Ana ANDRADE OLIVEIRA✉\*<sup>1</sup>, Olga PIRES<sup>1</sup>, Fernando BRANCA<sup>2</sup>, Maria BEIRÃO<sup>2</sup>, André SANTA-CRUZ<sup>1,3,4</sup>, Alexandre CARVALHO<sup>1,3,4</sup>, Joana ALVES<sup>5</sup>  
Acta Med Port 2021 Dec;34(12):851-856 • <https://doi.org/10.20344/amp.16215>

### ABSTRACT

**Introduction:** Transmission of COVID-19 through close contact and droplets is well established, but the influence of aerosol and surface contamination remains to be determined. Literature is scarce and inconsistent about the viable virus particles free-distance from infected patients, as well as about different swabbing methods for surface contamination evaluation. The aim of this study was to evaluate the most sensitive method for the assessment of surface contamination, classify the likelihood of environmental contamination in risk zones and compare the environmental contamination between oxygenation and ventilatory support.

**Material and Methods:** Swabs from potentially contaminated surfaces in a COVID-19 ward, with patients treated with different types of oxygen and ventilatory support, were collected. Three types of swabs were compared in order to evaluate the most sensitive collection method. For risk zone categorization, areas were divided according to the distance from the patient.

**Results:** Of the 63 swabs collected, 17 (27%) tested positive for the presence of SARS-CoV-2. The highest positivity rate was observed with the sterile premoistened swab with saline (n = 8; 38%), but without statistically significant differences. The highest number of positive samples were collected from the high-risk zones, specifically those located one meter from the patient (n = 13; 48%), with statistically significant differences. Only the rooms of patients supported with non-invasive ventilation or high-flow nasal cannula had evidence of bedroom contamination, with 45% and 27% of swab positivity, with statistically significant differences.

**Discussion:** Our findings favour the premoistened swab without transport medium for surface contamination assessment, even though without statistical differences. A statistically significant trend supporting the division in risk zones, according to the distance from the patient, was also identified. The higher positivity rate from the non-invasive ventilation and high-flow nasal cannula bedrooms suggests a significant association between ventilatory strategies and surface contamination, probably due to higher particle dispersion.

**Conclusion:** Our findings support the use of the sterile premoistened swab without preservation medium, the classification of risk areas considering the distance from the patient, and the variability of RNA dispersion between oxygenation and ventilatory support.

**Keywords:** Aerosols; COVID-19; Equipment Contamination; SARS-CoV-2

### RESUMO

**Introdução:** A transmissão da COVID-19 através do contacto e gotículas está bem estabelecida, mas a importância da sua transmissão através do aerossol e da contaminação das superfícies permanece por determinar. A literatura é escassa e inconsistente em relação à distância mínima livre de partículas víricas, desde um paciente, e também acerca dos mais adequados métodos de colheita de zaragatoas para avaliação da contaminação das superfícies. Os objectivos deste estudo foram avaliar qual o método mais sensível para avaliação da contaminação de superfícies, classificar a contaminação ambiental de acordo com zonas de risco e comparar a contaminação ambiental sob diferentes dispositivos para oxigenoterapia e suporte ventilatório.

**Material e Métodos:** Realizamos colheitas de zaragatoas em superfícies potencialmente contaminadas numa ala COVID-19, onde se encontravam doentes sob diferentes dispositivos para oxigenoterapia e suporte ventilatório. Para avaliar o método de recolha mais sensível para verificação da contaminação das superfícies, comparámos três tipos de zaragatoas. Para a classificação das zonas de risco, dividimos as áreas de acordo com a distância ao doente.

**Resultados:** Das 63 zaragatoas, 17 (27%) testaram positivo para SARS-CoV-2 (27%). A maior positividade foi observada na zaragatoa estéril pré-humedecida com soro fisiológico (n = 8; 38%), mas sem significância estatística. O maior número de amostras positivas obteve-se nas zonas de alto risco, especialmente aquelas a um metro do paciente (n = 13; 48%), com diferenças significativas. Apenas os quartos dos doentes sob ventilação não invasiva e cânula nasal de alto fluxo tiveram evidência de contaminação com 45% e 27% de positividade das zaragatoas, e significância estatística.

**Discussão:** Os nossos resultados favorecem a zaragatoa estéril pré-humedecida sem meio de preservação para avaliação da contaminação das superfícies, embora sem significância estatística. Os resultados suportam também com significância estatística a divisão em zonas de risco de acordo com a distância ao doente. A maior positividade obtida nos quartos dos pacientes que se encontravam a utilizar ventilação não invasiva e cânula nasal de alto fluxo sugere uma associação, com significância, entre as estratégias ventilatória e a contaminação ambiental, provavelmente relacionada com uma maior dispersão das partículas.

**Conclusão:** Os nossos resultados apoiam o uso da zaragatoa estéril pré-humedecida sem meio de preservação, a classificação das

\* Joint first authors. Both authors contributed equally for the article.

1. Department of Internal Medicine. Hospital of Braga. Braga. Portugal.

2. Department of Molecular Biology. Hospital of Braga. Braga. Portugal.

3. Life and Health Sciences Research Institute. School of Medicine. University of Minho. Braga. Portugal.

4. Life and Health Sciences Research Institute/ 3B's Research Group - Biomaterials, Biodegradables and Biomimetics – Portuguese Government Associate Laboratory. Braga/ Guimarães. Portugal.

5. Department of Infectious Diseases. Hospital of Braga. Braga. Portugal.

✉ **Author correspondent:** Ana Andrade Oliveira. [ana.i.oliveira@hb.min-saude.pt](mailto:ana.i.oliveira@hb.min-saude.pt)

**Recebido:** 16 de março de 2021 - **Aceite:** 26 de Abril de 2021 - **First published:** 20 de maio de 2021 - **Online issue published:** 02 de dezembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021



áreas de risco considerando a distância ao doente, e a variabilidade da dispersão do RNA entre diferentes dispositivos para oxigenoterapia e ventilação.

**Palavras-chave:** Aerossóis; Contaminação de Equipamentos; COVID-19; SARS-CoV-2

## INTRODUCTION

COVID-19 is the most significant worldwide public health emergency in over a century. It is caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), a *Betacoronavirus* of the *Coronaviridae* family. It is an enveloped virus and has a spherical particle of approximately 120 nm in diameter containing a positive-sense single-stranded RNA genome.<sup>1</sup>

Human coronaviruses can remain infectious in inanimate surfaces at room temperature for up to nine days, and this can potentially contribute to the nosocomial spread of the disease.<sup>2</sup> There is consensus about the role of respiratory droplets larger than 5 to 10 µm, and close contacts to the transmission of the infection, but the influence of aerosols smaller than 5 µm and surface contamination remains difficult to assess.<sup>3-6</sup> In fact, the minimum amount of virions needed to infect a new host is still unknown.<sup>3,7-15</sup> Considering these uncertainties, prevention of transmission has been based on the use of personal protective equipment (PPE), room ventilation, and surface disinfection.<sup>3,9,10</sup>

Understanding the extent of aerosol dissemination and environmental contamination of SARS-CoV-2 in COVID-19 wards is paramount to the conception of safety practices.<sup>5-7,11</sup> Therefore, studies that address the extent of environmental contamination are critical for the design of successful preventive measures that can contribute to a decrease in nosocomial dissemination. The few studies published to date can hardly be comparable due to the variability amongst collection methods and lack of stratification in risk zones.<sup>9,10,12,16</sup>

The aim of our study was to evaluate the most sensitive method for the assessment of surface contamination, classify the likelihood of environmental contamination in risk zones and compare the environmental contamination between oxygenation and ventilatory support.

## MATERIAL AND METHODS

### Study location

From April to June 2020, in a tertiary Portuguese hospital (with an inpatient capacity of 104 COVID-19 beds), swab samples from potentially contaminated areas and objects in selected rooms of a COVID-19 ward were collected. Selected rooms did not have negative pressure, and air was renewed at a rate of three times per hour. Medical and electronic devices were disinfected with wipes (Clinell®, Gama Healthcare, UK). The remaining surfaces of the room were sanitized with detergent (Dismofix® and Mikrobac®, BODE, Germany). The floor was sanitized (Flower Easy® detergent, Sutter, Italy).

### Selection of collecting methods

In order to evaluate the most sensitive collection method for the determination of surface contamination, three different types of swabs were used: dry sterile swab without

preservation medium, dry sterile swab premoistened with saline, and dry sterile swab dipped in universal transport medium (from Jiangsu Kangjian Medical Apparatus Co.). A total of 63 samples were collected amongst 21 different places, distributed evenly between different types of sampling methods, and performed in the same place and time one centimetre apart (Table 1).

### Selection of patient rooms

In order to compare collection methods, we selected the room of patient One. This patient was on his 9<sup>th</sup> day of symptoms under non-invasive ventilation (NIV) and was selected based on the assumption that the aerosol dispersion would be higher with this kind of ventilation method.<sup>6</sup>

After the selection of the most adequate collection method, we evaluated the environmental contamination of the rooms of random patients with different oxygen and ventilatory supports and compared it to the room of patient One. Patient Two was admitted due to a surgical condition, was asymptomatic and without supplemental oxygen; patient Three was on his 8<sup>th</sup> day of symptoms and with oxygen delivered through a Venturi mask with a fraction of inspired oxygen of 31%; patient Four was on his 22<sup>nd</sup> day of symptoms and under high flow nasal cannula (HFNC).

### Definition of collecting areas

The sampling areas were classified as: high-risk, within one meter from the patient; moderate-risk, within one to two meters from the patient; low-risk, more than two meters away from the patient, as represented in Fig. 1.

In order to evaluate the collection methods, samples were collected from different areas and objects inside patient One's room (Table 1) –bed, NIV outlet, NIV mask, pillow, PPE, room air conduit, floor (1, 1.5, and two meters from the bed), windowsill, door handles and the zone for the removal of staff PPE, and outside the room – phones and computers, nursing charts, air conduit from the hall, floor of the demarcated dirty zone outside the room and floor of the clean zone outside the room.

Samples were collected from areas and objects inside and outside other three selected rooms in order to compare the dispersion between oxygen and ventilatory support (Table 2) – bed, mask/cannula, air conduit from the patient's room, floor (1, 1.5, and 2 meters from the patient), windowsill, computer inside the room, door handles, the zone for the removal of staff PPE, floor of the dirty zone outside the room and floor of the clean zone outside the room.

### Sample collection, conservation, and processing

After the collection of each sample, the container of the swabs was soaked in 70% alcohol, allowed to dry, and then sealed with parafilm. Each tube was anonymously identified and delivered to the laboratory. The samples were stored

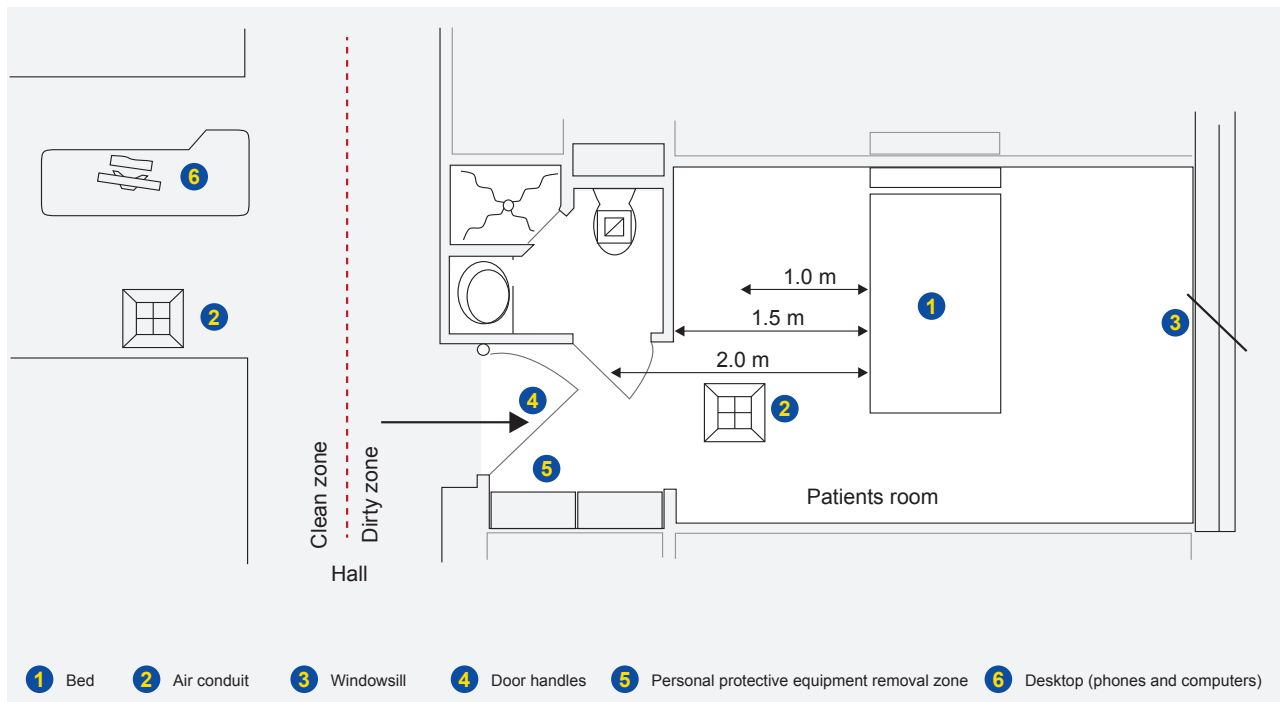


Figure 1 – Representation of the room with identification of the collecting areas and distances

and refrigerated between two and eight degrees Celsius for a maximum of 24 hours before processing.

Swabs were processed using specific real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) targeting RNA-dependent RNA polymerase and E-genes were used to detect the presence of SARS-CoV-2.

### Statistical analysis

Statistical analyses were performed using SPSS 22.0 with a confidence interval of 95%. In order to compare groups, chi-square test was applied to compare categorical variables after the verification of its assumptions. The Cramer's V test was applied to test the data when a significant result was obtained.

### Ethics

The present study was conducted following ethical and legal principles. Due to its non-interventional nature, without any collection of patient data, no need for approval by the Ethics Committee was warranted.

### RESULTS

Of the 63 swabs obtained, 17 (27%) tested positive for SARS-CoV-2 (Table 1). When comparing different swabs, the sterile premoistened swab without preservation medium had a higher positivity rate ( $n = 8$ , 38%), allowing the identification of SARS-CoV-2 in four more places compared to the dry swab dipped in universal transport medium - standard method of collection ( $n = 4$ , 19%). When the chi-square test was applied no statistically significant differences were observed ( $p = 0.351$ ). The positivity rate of the dry sterile swab without preservation medium was lower compared to the sterile premoistened swab with saline ( $n = 5$  vs  $n = 8$ ) and

higher compared to the standard method of collection ( $n = 5$  vs  $n = 4$ ).

The sampling areas were classified according to the proximity from patient one at high, moderate, and low-risk zones. The highest number of positive samples were collected in high-risk zones (13 out of 27, 48%), followed by the moderate-risk areas (3 out of 15, 20%). In order to standardize the statistical analysis, the results from the swabs performed after eight hours of NIV were compared. A statistically significant difference between the results obtained and the expected ones (likelihood ratio 14,658;  $df = 2$ ;  $p = 0.001$ ) was found, with the positivity rate from the low-risk zones ( $n=1$ ) significantly lower than expected, and the positivity rate from the high-risk zones ( $n = 9$ ) significantly higher ( $p = 0.001$ ). The Cramer V test confirmed a moderately strong association between the different areas and their positivity (correlation coefficient = 0.531,  $p = 0.001$ ).

No statistically significant difference was observed regarding the positivity rate of the swabs performed after one and eight hours of NIV ( $p = 0.168$ ).

After the selection of the collection method, we evaluated the environmental contamination of the rooms from patients with different types of oxygenation and ventilatory support (Table 2). The positivity rate was higher in patient One's room ( $n = 5$ , 45%), followed by patient Four's room ( $n = 3$ , 27%). Samples from the rooms of patients Two and Three were all negative. A higher particle dispersion with the NIV is suggested in our study, as the samples of patient One's room were positive in the bed and floor 1.5 and two meters from the patient. In patient Four's room (HFNC) the dispersion of particles was lower, as only swabs from the floor at 1 and 1.5 m from the patient were positive. In terms of positivity rate, we found statistically significant differences

Table 1 – Results of surface contamination with SARS-CoV-2 from three different swab types and with a distinction between risk zones.

Sampling location		Swab Types			Positive No.
		Dry swab without transport medium	Sterile premoistened with saline swab without transport medium	Dry swabs dipped in universal transport medium	
<b>High Risk (less than 1 meter from patient)</b>					
After 1 hour of NIV	Bed	(-)	(-)	(-)	0
	NIV outlet	(-)	(-)	(-)	0
	NIV mask	(+)	(+)	(+)	3
	Pillow	(-)	(+)	(-)	1
After 8 hours of NIV	Bed	(+)	(+)	(-)	2
	NIV outlet	(-)	(-)	(-)	0
	NIV mask	(+)	(+)	(+)	3
	Pillow	(+)	(+)	(+)	3
	Staff personal protective equipment, after hygiene care	(-)	(-)	(+)	1
<b>Moderate Risk (1 to 2 meters from patient)</b>					
After 8 hours of NIV	Room air conduit	(-)	(-)	(-)	0
	Floor – 1 meter from bed	(-)	(-)	(-)	0
	Floor – 1.5 meters from bed	(+)	(+)	(-)	2
	Floor – 2 meters from bed	(-)	(+)	(-)	1
	Windowsill – 1.5 meters from bed	(-)	(-)	(-)	0
<b>Low Risk (more than 2 meters from patient)</b>					
After 8 hours of NIV	Phones and computers outside the room	(-)	(-)	(-)	0
	Nursing charts	(-)	(-)	(-)	0
	Air conduit (hall)	(-)	(-)	(-)	0
	Door handles	(-)	(-)	(-)	0
	Zone for removal of staff personal protective equipment	(-)	(-)	(-)	0
	Floor from the dirty zone outside the room	(-)	(-)	(-)	0
	Floor from clean zone outside the room	(-)	(+)	(-)	1
<b>Total</b>		<b>5/21</b>	<b>8/21</b>	<b>4/21</b>	<b>17/63</b>
<b>Percentage of positivity</b>		<b>24%</b>	<b>38%</b>	<b>19%</b>	<b>27%</b>

(+): positive for SARS-CoV-2; (-): negative for SARS-CoV-2; NIV: non-invasive ventilation; PPE: personal protective equipment

between the results obtained (likelihood ratio 13.07; df 2;  $p = 0.04$ ), with the Cramer V test confirming a moderately strong association between the oxygenation and ventilatory support and swab positivity (correlation coefficient = 0.489,  $p = 0.014$ ).

Regarding the areas and objects, the positivity rate of the NIV mask, pillow, and the patient's bed in the high-risk areas, and the floor in moderate-risk areas should be highlighted (Tables 1 and 2). The search for SARS-CoV-2 on personal protective equipment, regarded as a high-risk zone, was positive only in the dry swab preserved in the SARS-CoV-2 medium.

## DISCUSSION

Our findings seem to favour the premoistened swab without transport medium evaluating surface contamination due to its higher positivity rate, although without statistically significant differences. These results can be justified by the ability of the premoistened swab to maximize the quantity of RNA removed from the sampling areas compared to the dry swabs. Additionally, the presence of the universal transport medium in the standard collection method can contribute to a dilution of the material collected from areas that already have low RNA content, thus contributing to a lower positivity rate.

**Table 2** – Room surface contamination with SARS-CoV-2 of four different patients, collected with sterile premoistened with a saline swab, and with a distinction between risk zones

Patients	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Type of ventilation	Non-invasive ventilation	Without oxygen	Ventimask®	High-flow nasal cannula
Symptoms (days)	9	Asymptomatic	8	22
Sampling places	Results			
High Risk (less than 1 meter from patient)				
Bed after 8 hours	(+)	(-)	(-)	(-)
Mask/cannula	(+)	NA	(-)	(+)
Moderate Risk (1 to 2 meters from patient)				
Air conduit (patient room, without negative pressure)	(-)	(-)	(-)	(-)
Floor – 1 meter from bed	(-)	(-)	(-)	(+)
Floor – 1.5 meters from bed	(+)	(-)	(-)	(+)
Floor – 2 meters from bed	(+)	(-)	(-)	(-)
Windowsill – 1.5 to 2 meters from bed	(-)	(-)	(-)	(-)
Computer inside the room – 1.7 meters from bed	NA	NA	NA	(-)
Low Risk (more than 2 meters from patient)				
Door handles	(-)	(-)	(-)	(-)
Zone for removal of staff personal protective equipment	(-)	(-)	(-)	(-)
Floor from the dirty zone outside the room	(-)	(-)	(-)	(-)
Floor from clean zone outside the room	(+)	(-)	(-)	(-)
<b>Total</b>	<b>5/11</b>	<b>0/10</b>	<b>0/11</b>	<b>3/11</b>
<b>Percentage of positivity</b>	<b>45%</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>	<b>27%</b>

(+): positive for SARS-CoV-2; (-): negative for SARS-CoV-2; NA: non-applicable; NIV: non-invasive ventilation; HFNC: high flow nasal cannula

The results also support, with statistical significance, the division in risk zones according to the distance from the patient. This is a meaningful finding since it can have a huge impact not only on the design of the new studies about environmental contamination but also on the organization and practices of COVID-19 wards.

A statistically significant association was also found between oxygenation and ventilatory strategies and environmental contamination. A higher positivity rate was found with NIV and HFNC, in accordance with previous studies that demonstrated a lower dispersion with HFNC (maximum of 17.2 cm at 60 L/min) than with NIV (maximum of 92 cm).<sup>6-17</sup> The negative results in the rooms of the asymptomatic patient and the patient using a Venturi mask, reinforces the lower dispersion of particles in these patients.<sup>6</sup>

Although, NIV and HFNC have been categorized as aerosol-generating procedures, their potential for increased aerosol generation, dispersion, and infectiousness is still controversial.<sup>5-13</sup> Despite the large number of studies published about aerosol transmission, the amount of RNA necessary to cause infection remains unclear, so one cannot

state that the presence of viral RNA signifies an infectious potential.<sup>5-8</sup> In our study, the negative results from the windowsill and air conduit do not substantiate the possibility of extensive aerosolization.

The positive results in the floor samples probably resulted from particle dispersion caused by footwear and not dispersion through aerosols; these findings are in accordance with previous descriptions of high number of positive floor samples probably resulting from gravity, airflow, and dispersion by walking.<sup>11</sup>

The absence of statistical differences between the positivity rates after one hour and eight hours of NIV exposure may be explained by the small sample size.

The isolated positivity of the standard collection method in staff PPE was probably due to a contact with a contaminated area. Given the small number of samples taken, we cannot conclude through these results what the degree of PPE contamination is. PPE reduces the transmission of the disease to healthcare professionals if properly used.<sup>6,15</sup>

Our findings demonstrate low environmental contamination and are in accordance with other studies showing a

less extensive surface contamination than previously supposed.<sup>7,9-12</sup> The low positivity rate of overall samples can be explained by the implementation of adequate hygiene procedures and air renewals. Studies reported a reduction in the concentration of RNA in aerosols to an undetected level after the implementation of sanitizing procedures.<sup>3</sup> Environmental cleaning and disinfection reduce the contamination of surfaces and inanimate objects, contributing to the reduction of the inoculum and lowering the risk of infection.

Our study presents limitations that can hinder conclusions, such as the low number of samples, the selection of patients on different days of symptoms, and lack of RNA quantification. However, we think this does not change the relevance of our work and its results, since it can contribute to the design of future studies.

## CONCLUSION

The findings of our study support the application of the sterile premoistened swab without preservation medium, given its higher positivity rate, and the division in risk areas according to the distance from the patient. Lastly, it also demonstrates a greater particle dispersion with NIV and HFNC. These results may redirect future investigations regarding environmental contamination and aid in the development of more efficient practices and organization of wards dedicated to patients with COVID-19.

## AUTHORS CONTRIBUTION

MFM, AAO: Conception and design of the article; acquisition of the data; collection of the surface's samples;

interpretation of the data; drafting the article and revising it critically; final approval.

OP: Collection of the surface's samples; revision and final approval of the article.

FB, MB: Processing the surface's samples; revision and final approval of the article.

ASC, AC: Critical review and final approval of the article.

JA: Conception and design of the article; acquisition of the data; collection of the surface's samples; critical review and final approval.

## 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 they have no conflict of interest with regard to this article.

## FUNDING SOURCES

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

## REFERENCES

- Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: the first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J*. 2020;43:328-33.
- Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020;104:246-51. Erratum in: *J Hosp Infect*. 2020 Jun 17: PMID: 32035997; PMCID: PMC7132493.
- Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature*. 2020;582:557-60.
- Prather KA, Marr LC, Schooley RT, McDiarmid MA, Wilson ME, Milton DK. Airborne transmission of SARS-CoV-2. *Science*. 2020;370:303-4.
- Klompas M, Baker M, Rhee C. Airborne transmission of SARS-CoV-2: theoretical considerations and available evidence. *JAMA*. 2020;324:441-2.
- Feroli M, Cisternino C, Leo V, Pisani L, Palange P, Nava S. Protecting healthcare workers from SARS-CoV-2 infection: practical indications. *Eur Respir Rev*. 2020;29:200068.
- Wang J, Feng H, Zhang S, Ni Z, Ni L, Chen Y, et al. SARS-CoV-2 RNA detection of hospital isolation wards hygiene monitoring during the Coronavirus disease 2019 outbreak in a Chinese hospital. *Int J Infect Dis*. 2020;94:103-6.
- Little P, Read R, Amlôt R, Chadborn T, Rice C, Bostock J, et al. Reducing risks from coronavirus transmission in the home—the role of viral load. *BMJ*. 2020;369:m1728.
- Colaneri M, Seminari E, Piralla A, Zuccaro V, Filippo AD, Baldanti F, et al. Lack of SARS-CoV-2 RNA environmental contamination in a tertiary referral hospital for infectious diseases in Northern Italy. *J Hosp Infect*. 2020;105:474–6.
- Colaneri M, Seminari E, Novati S, Asperges E, Biscarini S, Piralla A, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA contamination of inanimate surfaces and virus viability in a health care emergency unit. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:1094.e1-5.
- Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, Li X, Li L, Li C, et al. Aerosol and surface distribution of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 in hospital wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26:1583-91.
- Ong S, Tan Y, Chia P, Lee T, Ng O, Wong M, et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA*. 2020;323:1610-12.
- Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva C, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7:e35797.
- Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int J Oral Sci*. 2020;12:9.
- Prather K, Wang C, Schooley R. Reducing transmission of SARS-CoV-2. *Science*. 2020;368:1422-4.
- Jiang F, Jiang X, Wang Z, Meng Z, Shao S, Anderson B, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 RNA on surfaces in quarantine rooms. *Emerg Infect Dis*. 2020;26:2162–4.
- Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. *Eur Respir J*. 2020;55:2000892.

# O Papel da Ocitocina na Profilaxia da Hemorragia Pós-Parto em Locais com Recursos Limitados

## The Role of Oxytocin in the Prevention of Postpartum Hemorrhage in Low-Resource Settings



Inês FERREIRA<sup>1</sup>, Ana REYNOLDS<sup>2,3,4</sup>

Acta Med Port 2021 Dec;34(12):857-863 • <https://doi.org/10.20344/amp.14258>

### RESUMO

**Introdução:** A hemorragia pós-parto mantém-se como uma das principais causas de morte materna a nível global. A ocitocina é o uterotónico de eleição na profilaxia desta complicação. Contudo, a sua utilização em locais com recursos limitados associa-se a constrangimentos de foro clínico, político, económico e cultural. O objetivo deste artigo é rever o uso da ocitocina na profilaxia da hemorragia pós-parto em locais com recursos limitados.

**Material e Métodos:** Foi efetuada uma revisão da literatura sobre o tema, selecionando-se 24 artigos.

**Resultados:** A informação foi organizada em sete secções: a avaliação da eficácia da ocitocina relativamente a outros uterotónicos, a utilização da ocitocina em partos domiciliários, a capacitação dos profissionais de saúde, a qualidade da ocitocina disponibilizada nestes locais, as novas formulações, os riscos inerentes à utilização de uterotónicos e as políticas de saúde adotadas.

**Discussão:** Apesar dos progressos alcançados, verificámos que o acesso à profilaxia da hemorragia pós-parto com ocitocina em locais com recursos limitados está aquém do desejável. As principais dificuldades encontradas foram o défice de profissionais de saúde qualificados na administração da ocitocina, as deficiências na qualidade do fármaco e a desadequação das normas de orientação clínica existentes.

**Conclusão:** Para reduzir a mortalidade materna por hemorragia pós-parto em locais de recursos limitados é imprescindível melhorar a capacitação dos profissionais, implementar boas práticas no uso de uterotónicos, otimizar a gestão de recursos e transpor as barreiras culturais impeditivas da procura dos serviços de saúde.

**Palavras-chave:** Disparidades dos Cuidados de Saúde; Hemorragia Pós-Parto; Ocitocina; Países em Desenvolvimento; Saúde Materna

### ABSTRACT

**Introduction:** Postpartum hemorrhage remains one of the leading causes of maternal death globally. Oxytocin is the uterotonic agent of choice for the prophylaxis of this complication. However, its use in low-resource settings is associated with clinical, political, economic and cultural constraints. The goal of this article is to describe the use of oxytocin for postpartum hemorrhage prophylaxis in low-resource settings.

**Material and Methods:** A literature review on the topic was carried out, and 24 articles were included.

**Results:** The information was organized into seven sections: the evaluation of the efficacy of oxytocin compared to other uterotronics, the use of oxytocin in home births, the training of healthcare professionals, the quality of the available oxytocin, the new formulations, the risks associated with the use of uterotonic and the adopted health policies.

**Discussion:** Despite the progress achieved widespread access to oxytocin for postpartum hemorrhage prophylaxis in low-resource settings is less than desirable. The main difficulties encountered were the shortage of skilled healthcare professionals for oxytocin administration, deficiencies concerning the quality of the drug and the inadequacy of available clinical guidelines.

**Conclusion:** In order to reduce maternal mortality caused by postpartum hemorrhage in low-resource settings, it is essential to improve the knowledge of healthcare professionals, to implement good practices on the use of uterotronics, to optimize resource management and to overcome cultural barriers that prevent the demand for health services.

**Keywords:** Developing Countries; Healthcare Disparities; Maternal Health; Oxytocin; Postpartum Hemorrhage

### INTRODUÇÃO

Apesar de permanecer elevada, nos primeiros dezasseis anos do século XXI, a taxa de mortalidade materna reduziu-se em 38%.<sup>1</sup> O terceiro objetivo do desenvolvimento sustentável da Organização das Nações Unidas visa a redução desta taxa, que em 2017 era de 211 por 100 000 nados-vivos, para menos de 70 por 100 000 nados-vivos, e que nenhum país isoladamente tenha mais que o dobro desta média mundial.<sup>1,2</sup> Em 2017, aproximadamente 295 000 mulheres morreram durante a gravidez, o parto e o

pós-parto e quase todas estas mortes (94%) ocorreram em locais com recursos limitados (LRL), sendo que a maioria poderia ter sido prevenida.<sup>1</sup> Nestes locais verifica-se uma escassez de profissionais de saúde pelo que metade dos partos não são assistidos por profissionais qualificados.<sup>3</sup>

A hemorragia pós-parto (HPP) é a causa subjacente a um quarto das mortes maternas a nível global.<sup>4</sup> É definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a perda de sangue igual ou superior a 500 mL nas 24 horas após

1. Mestrado Integrado em Medicina. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto, Porto, Portugal.

2. Departamento de Ginecologia-Obstetrícia e Pediatria. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto, Porto, Portugal.

3. Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde. Porto, Portugal.

4. Centro de Simulação Médica do Porto. São Mamede Infesta, Portugal.

✉ Autor correspondente: Inês Ferreira. [inespocasferreira@gmail.com](mailto:inespocasferreira@gmail.com)

Recebido: 02 de junho de 2020 - Aceite: 09 de novembro de 2020 - First published: 26 de fevereiro de 2021 - Online issue published: 02 de dezembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021



o parto. Quando a perda é igual ou superior a 1000 mL classifica-se como HPP grave.<sup>4</sup>

A gestão ativa do terceiro estadió do trabalho de parto engloba um conjunto de intervenções que procura prevenir a HPP.<sup>5</sup> Inclui-se nestas a administração de uterotónico à parturiente até um minuto após o nascimento, conforme as normas da OMS. O uterotónico poderá ser a ocitocina (10 unidades internacionais (UI) por via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV)), a carbetocina (100 µg IM ou IV), o misoprostol [400 µg ou 600 µg *per os* (PO)], a ergometrina ou a metilergometrina (200 µg IM ou IV) ou a associação de ocitocina 5 UI e ergometrina 500 µg (IM).<sup>6</sup> A ocitocina requer um profissional qualificado em administração de injetáveis, é relativamente barata, bem tolerada e está amplamente disponível no mercado, mas precisa de transporte e armazenamento refrigerados (entre 2° a 8°C), como a ergometrina.<sup>6,7</sup> Quando estas condições não são asseguradas, devem considerar-se outros uterotónicos. O misoprostol e a carbetocina têm como principal vantagem a estabilidade à temperatura ambiente, mas só o misoprostol é administrável PO, podendo ser utilizado por profissionais menos qualificados e nos partos domiciliários.<sup>6,7</sup>

A ocitocina é o fármaco de eleição na profilaxia e no tratamento da HPP, tendo também indicação na indução ou aceleração do trabalho de parto.<sup>8</sup>

Nos LRL há carência de meios para assegurar os cuidados de saúde a vários níveis, tais como, recursos humanos, materiais e infraestruturais.<sup>9</sup> Isto relaciona-se com o baixo nível económico e a instabilidade política, pelo que se admite que os países de baixo e médio-baixo rendimento apresentam algum desequilíbrio destes recursos. Nos LRL descrevem-se três dificuldades na prestação dos cuidados de saúde à população, que são: o tardio reconhecimento da doença e da procura dos serviços de saúde, a demora no transporte até ao estabelecimento de saúde e a demora em receber os cuidados de saúde baseados na evidência.<sup>5</sup>

O objetivo deste artigo é rever o uso da ocitocina na profilaxia da HPP em LRL.

## MATERIAL E MÉTODOS

Efetuámos uma análise descritiva da revisão dos artigos publicados sobre o uso da ocitocina para profilaxia da HPP em LRL. Foi efetuada uma pesquisa na PubMed a 5 de novembro de 2019. A *query* usada e a metodologia de pesquisa e seleção das publicações estão descritas na Fig. 1. Não se aplicaram restrições com base na data de publicação ou no idioma dos trabalhos publicados.

Analisámos ainda artigos potencialmente relevantes citados nas publicações obtidas. A seleção dos artigos foi feita por um observador, tanto pela leitura dos títulos como dos respetivos resumos, cada uma em duas datas diferentes. Leram-se integralmente os artigos selecionados, incluindo sete provenientes das listas de referências. Os critérios de inclusão foram: i) contexto aplicável a LRL; ii) nos estudos intervencionais, administração de ocitocina segundo as recomendações da OMS (10 UI de ocitocina IM ou IV); iii) parto por via vaginal. O contexto de LRL es-

tabelecido incluiu o parto ocorrido em países de baixo ou médio-baixo rendimento, segundo os critérios de riqueza do Banco Mundial de 2019 - 2020.<sup>10</sup>

Os critérios de exclusão foram: i) estudos que compararam a eficácia dos agentes uterotónicos na prevenção da HPP que não incluíram a ocitocina ou são de revisão; ii) utilização de uterotónicos somente no tratamento da HPP; iii) artigos de opinião; iv) parto por cesariana; v) contexto não aplicável aos LRL; vi) cuidados de saúde exclusivamente no setor privado; vii) administração de ocitocina em dose diferente à recomendada pela OMS.

Não foi solicitado parecer à comissão de ética dado tratar-se duma revisão de dados publicados.

## RESULTADOS

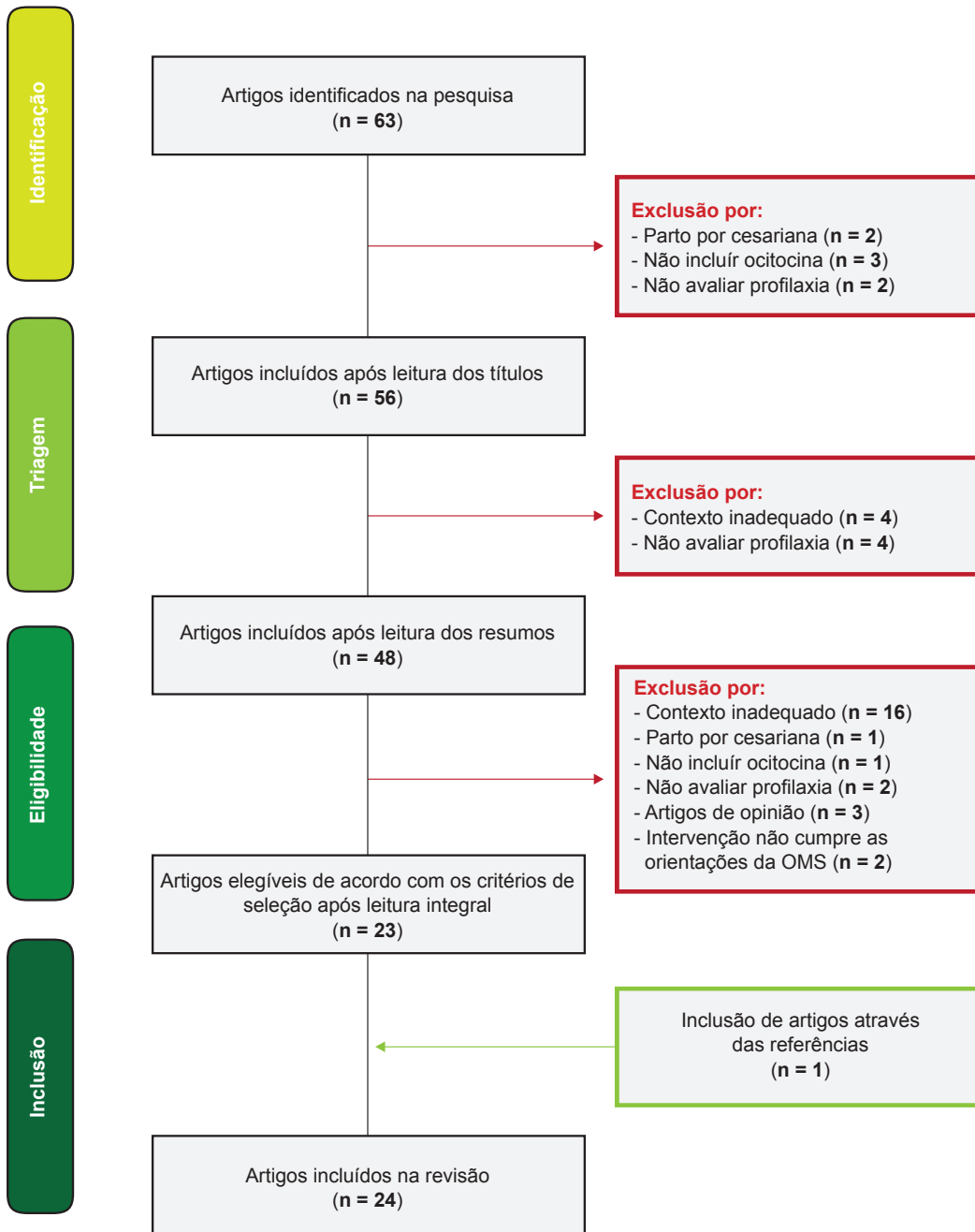
Através da leitura integral dos artigos selecionados permaneceram os 24 artigos que cumpriam os critérios de seleção (Fig. 1). A informação obtida foi organizada em sete tópicos, de acordo com a temática abordada.

### Ocitocina versus outros uterotónicos

A variação dos níveis de hemoglobina num grupo de mulheres sujeitas a 400 µg de misoprostol PO foi comparada com outro submetido a 10 UI de ocitocina por via IM em dois ensaios clínicos duplamente cegos, randomizados e controlados com placebo. Um, entre 1998 e 1999, envolveu 392 parturientes num centro de referência hospitalar do Gana<sup>11</sup> e outro com 499 mulheres num hospital terciário do Zimbabué, em 2001.<sup>12</sup> Ambos concluíram que em mulheres de baixo risco a toma de misoprostol é tão eficaz na diminuição da perda hemorrágica no terceiro estadió do trabalho de parto quanto a de ocitocina IM e que o tremor e a pirexia foram efeitos adversos exclusivos do misoprostol.<sup>11,12</sup> Em 2006, um estudo prospetivo randomizado e controlado<sup>13</sup> semelhante aos anteriores, que incluiu 2023 parturientes na Índia, comparou três uterotónicos, acrescentando um terceiro grupo que recebeu 2 mg de ergometrina IV. Os autores constataram que o misoprostol é bem tolerado e tão eficaz quanto os restantes uterotónicos.<sup>13</sup> Os efeitos adversos do misoprostol foram autolimitados.<sup>13</sup> Ainda na Índia, entre 2010 e 2011, decorreu outro estudo prospetivo e randomizado com 300 mulheres<sup>14</sup> que comparou a administração de 600 µg de misoprostol PO *versus* 10 UI de ocitocina IM. O volume médio da perda hemorrágica, a mediana da descida da hemoglobina e a duração média da dequitação não foram significativamente diferentes.<sup>14</sup>

Pela análise laboratorial<sup>15</sup> dum análogo da ocitocina estável ao calor, a carbetocina, constatou-se que esta não é sensível à luz ou ao congelamento e que é comprovadamente estável na zona climática IV da *International Conference of Harmonization* (30°C e 75% de humidade relativa) por, pelo menos, três anos e por curtos períodos de tempo a temperaturas extremas.<sup>15</sup> Num ensaio clínico randomizado, duplamente cego, de não-inferioridade,<sup>16</sup> decorrido em 10 países entre 2015 e 2018 com 29 645 parturientes, verificou-se que 100 µg de carbetocina IM não têm eficácia inferior à da ocitocina na prevenção da HPP ligeira.<sup>16</sup>





**Query utilizada:**

((("Oxytocin"[Mesh] OR "oxytocin"[All Fields]) AND (((("postpartum haemorrhage"[All Fields] OR "postpartum hemorrhage"[MeSH Terms] OR ("postpartum"[All Fields] AND "hemorrhage"[All Fields]) OR "Postpartum hemorrhage"[All Fields]) AND ("prevention and control"[Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prevention"[All Fields]) OR "Postpartum Hemorrhage/prevention and control"[Mesh])) AND ("Poverty"[Mesh] OR "poverty"[All Fields] OR "low income" OR "middle income" OR "developing countr\*" OR "Poverty Areas"[Mesh] OR "International Cooperation"[Mesh] OR "Health Services Accessibility"[Mesh] OR "Healthcare Disparities"[Mesh] OR "Health Resources"[Mesh] OR "Limited-ResourceSettin\*" OR "Task-Sharing" OR "Task-Shifting" OR "Poor-Resouce Settin\*" OR "Low-Resource Settin\*" OR "Lower-middle Income Countr\*" OR (low-resource[All Fields] AND settings[All Fields])))

Figura 1 – Diagrama de fluxo: metodologia de pesquisa e seleção das publicações

OMS: Organização Mundial de Saúde

Todavia, não foi possível comprovar o mesmo relativamente à HPP grave pois a sua taxa de ocorrência foi baixa.

Não se constataram diferenças relativas a efeitos adversos ou à necessidade de intervenções adicionais.<sup>16</sup>

Dois análises de custo-eficácia indicaram coortes

hipotéticas com 1000 e 150 000 mulheres, uma em ambiente misto (40% dos nascimentos no hospital e 60% na comunidade)<sup>9</sup> e outra na comunidade em zonas rurais do Senegal,<sup>17</sup> respetivamente. Os autores concluíram que o misoprostol, comparativamente à ocitocina e à não

administração de uterotónico, é capaz de reduzir significativamente custos e melhorar o desfecho materno em LRL, onde a ocitocina é inacessível.<sup>9,17</sup>

### Ocitocina em partos domiciliários ou na comunidade

No Gana, entre 2011 e 2012, realizou-se um ensaio clínico randomizado em *clusters*, com 1586 parturientes.<sup>18</sup> Neste concluiu-se que a administração de 10 UI de ocitocina por via IM para profilaxia da HPP em partos domiciliários, realizada por agentes de saúde comunitária, sem formação em cuidados obstétricos, é eficaz, segura e viável.<sup>18</sup> Não foram reportados casos de uso indevido da ocitocina, isto é, não foi administrada antes do terceiro estágio do trabalho de parto.<sup>18</sup> Contudo, surgiram preocupações como o desconhecimento da técnica de injeção, a administração de ocitocina antes do nascimento, e a labilidade térmica da ocitocina.<sup>18</sup>

### Capacitação em saúde para a utilização de ocitocina

Numa zona rural das Honduras avaliaram-se 568 partos entre 2004 e 2008, onde assistentes de enfermagem receberam treino para a administração de ocitocina IM.<sup>19</sup> Após a intervenção, a administração atempada de ocitocina aumentou de 63,8% para 96,5% e a taxa de HPP reduziu significativamente, de 14,8% para 5,9%.<sup>19</sup> Porém, o uso de ocitocina antes do terceiro estágio também aumentou significativamente de 6,1% para 22,7%.<sup>19</sup>

Na Tanzânia, o Ministério da Saúde desenvolveu intervenções para melhorar a prevenção da HPP. Antes e após as mesmas, um estudo transversal acompanhou 52 instituições de saúde, em 2010 e 2012.<sup>20</sup> O uso profilático de ocitocina subiu 37,1% em centros de saúde e dispensários, mas manteve-se nos hospitais.<sup>20</sup> Foi reportado que a disponibilidade global da ocitocina subiu de 73% para 94% e que as instalações de nível mais básico têm menor quantidade e rotatividade dos profissionais de saúde que os hospitais.<sup>20</sup>

Entre 2015 e 2016, um estudo qualitativo decorrido na Etiópia, Índia e Mianmar,<sup>21</sup> através de observação direta e da aplicação de inquéritos à comunidade, constatou que, entre 198 profissionais de saúde, decisores políticos e especialistas de cadeias de transporte, há desconhecimento sobre a sensibilidade térmica da ocitocina e os efeitos do transporte na qualidade do fármaco.<sup>21</sup> Neste âmbito, um estudo transversal descritivo de 2017 avaliou por questionário a experiência clínica relativa à qualidade da ocitocina na Nigéria.<sup>22</sup> Apenas 52% dos 705 inquiridos sabia que a ocitocina deve ser armazenada a 2° - 8°C, 80% usa o fármaco para acelerar e 68% para induzir o trabalho de parto, e 13% acredita que já utilizou ocitocina ineficaz. Contudo somente 36% tem meios para o documentar, e 51% usa 20 ou mais UI de ocitocina na profilaxia da HPP.<sup>22</sup>

### Qualidade da ocitocina disponível em LRL

Numa revisão sistemática<sup>23</sup> que englobou 559 amostras de ocitocina de 15 países de LRL e num estudo exploratório<sup>24</sup> que analisou 256 amostras da República Democrática do Congo em 2016, verificou-se que nos LRL há uma eleva-

da prevalência de ampolas de ocitocina de baixa qualidade que é, presumivelmente, devida a problemas de fabrico e ao deficiente armazenamento. Na revisão, duas amostras não tinham o ingrediente ativo.<sup>23</sup> Nesta, mais de um terço das amostras, e no estudo exploratório, mais de 80%, apresentavam teor de ocitocina inferior a 90%.<sup>23,24</sup> No último, as amostras continham, em média, um nível de impureza de 12,3%, mas nenhuma falhou o teste de esterilidade.<sup>24</sup>

O estudo observacional decorrido no Gana em 2015 mostrou que a atividade da ocitocina não foi afetada pela cadeia de distribuição durante um mês, tendo as 130 amostras sido sujeitas a temperaturas entre -9,9°C e +30,1°C.<sup>25</sup>

### Perspetivas futuras em relação à ocitocina

Dois novas formulações da ocitocina com menor labilidade térmica encontram-se em estudo.

Na Austrália, desenvolveu-se a ocitocina inalatória, em aerossol para absorção pulmonar. Através do estudo de efeito na atividade uterina, *in vitro* e em ovelhas pós-parto, foi demonstrado o seu potencial uterotónico.<sup>26</sup> Entre 2015 e 2016, através dum inquérito com discussões em grupos focais e entrevistas em profundidade, os autores constataram que esta é viável e aceitável na comunidade do Mianmar, onde os partos domiciliários são frequentes e culturalmente preferidos, embora haja preocupação com o uso inadequado.<sup>27</sup> Os autores realçam que esta via depende da colaboração da parturiente e que se encontra em estudo para uso na profilaxia da HPP.<sup>27</sup>

Nos Estados Unidos da América surgiu a formulação sublingual de ocitocina liofilizada, um comprimido de dissolução rápida que se mantém estável entre 40°C e 75% de humidade relativa durante 12 meses.<sup>28</sup> A avaliação *in vitro* e em porcos miniatura do lucatão demonstrou que a concentração plasmática máxima de ocitocina atingida foi menor que a obtida através da injeção IM de ocitocina (207 *versus* 612 pg/mL, respetivamente).<sup>28</sup>

### Riscos da disponibilização de uterotónicos em LRL

Uma revisão da literatura<sup>29</sup> de 2007 concluiu que a disponibilidade de uterotónicos em países de baixo rendimento associa-se a taxas de indução e aceleração do trabalho de parto até próximo de 50% dos partos hospitalares. Apesar da escassez de dados, os autores sugerem uma relação direta entre esta prática e o aumento do número de casos com necessidade de reanimação neonatal, de nados-mortos e de rotura uterina.<sup>29</sup>

No Uganda, através de entrevistas a 82 informadores-chave e da análise da introdução do misoprostol no país verificada em documentos governamentais e de aquisição de fármacos, constatou-se que, entre 2010 e 2013, cinco Organizações da Sociedade Civil forçaram a introdução e a utilização de misoprostol nos serviços de saúde com capacidade para usar ocitocina, e promoveram o seu uso em indicações não aprovadas.<sup>30</sup>

### Política e diplomacia

Em 2006, a ação conjunta da International Federation

of Gynecology and Obstetrics e da International Confederation of Midwives descreveu 10 ações chave para prevenir e tratar a HPP.<sup>5</sup> As ações preventivas baseiam-se em i) obter apoio e disseminar informação por meios governamentais, sociais, formativos e clínicos; ii) garantir que todas as parturientes têm acesso à gestão ativa do terceiro estadió do trabalho de parto e que os profissionais de saúde estão capacitados; iii) garantir equipamento, fármacos e protocolos de atuação nos locais de parto; iv) avaliar novas tecnologias e fármacos que visem a prevenção da HPP.<sup>5</sup>

Através de um questionário aplicado a órgãos governamentais de 37 países,<sup>31</sup> constatou-se que 89% reportou disponibilidade regular de ocitocina nas instituições de saúde. Em 26 países (70%) a ocitocina é distribuída gratuitamente, mas em nove destes (35%), os doentes pagam, por vezes, pelo fármaco. Em todos os países, exceto na Guiné Equatorial, a ocitocina consta da lista de medicamentos essenciais para a prevenção da HPP. A ocitocina integra a gestão ativa do terceiro estadió do trabalho de parto nas 20 normas nacionais analisadas, mas apenas 18 indicam a dose correta e somente nove descrevem adequadamente os procedimentos dessa gestão.<sup>31</sup>

Na Etiópia, em 2016, inquiriram-se 244 membros e profissionais da comunidade através de discussões em grupos focais e entrevistas em profundidade, explorando-se a possível introdução da ocitocina inalatória.<sup>32</sup> A aprovação por órgãos rigorosos, como a OMS, foi apontada como um facilitador essencial da aprovação regulatória a nível nacional. Os compradores expressaram elevada sensibilidade ao preço, mas estavam dispostos a pagar por uma formulação mais eficaz. O requisito de compra direta a um único fabricante era uma potencial barreira.<sup>32</sup>

O estudo decorrido no Uganda,<sup>30</sup> descrito anteriormente, demonstrou que o envolvimento direto de organizações da sociedade civil acelerou o processo de registo do misoprostol pelas autoridades nacionais reguladoras de medicamentos e a elaboração de normas clínicas. Inclusivamente, estas organizações, em colaboração com fornecedores nacionais, adquiriram e distribuíram misoprostol pelos centros de saúde dois anos antes da inclusão deste fármaco nas normas de orientação clínica e na ausência de evidência.<sup>30</sup>

## DISCUSSÃO

Atualmente, a HPP é uma causa de morte materna prevenível. Contudo, a sua mitigação em LRL é um problema de difícil resolução. Apesar dos progressos conseguidos nos últimos anos, continua a ser uma das principais causas de óbito materno.<sup>1</sup>

Globalmente, dos uterotónicos disponíveis para profilaxia da HPP, a ocitocina é o fármaco de eleição. Porém, nos LRL, o misoprostol tem ganho destaque dado apresentar melhor custo-eficácia, não exigir condições térmicas específicas, e ser administrável por agentes menos qualificados, embora o tremor e a pirexia sejam efeitos adversos frequentes.<sup>9,11-14,17</sup> A carbetocina tem eficácia sobreponível à ocitocina na profilaxia da HPP ligeira e permanece es-

tável a temperaturas elevadas.<sup>15,16</sup> Embora apresente perfil semelhante de efeitos adversos à ocitocina, também é injetável exigindo assistência qualificada. As formulações de ocitocina em desenvolvimento, sublingual e inalatória, demonstraram resultados promissores mas encontram-se, ainda, em estudo.<sup>26-28</sup>

Assim, caso a ocitocina esteja indisponível, na suspeita de má qualidade ou inexistência de pessoal qualificado para a administrar, as recomendações da OMS de 2018<sup>6</sup> incluíram o uso do misoprostol e da carbetocina na profilaxia da HPP.

Nos LRL, o parto ocorre usualmente no domicílio sem assistência por um profissional de saúde qualificado. Deste modo, o uso generalizado da ocitocina é de difícil implementação. A possibilidade da sua administração fora dos estabelecimentos de saúde por agentes de saúde comunitária é uma hipótese que carece de reavaliação.<sup>18</sup>

Relativamente aos profissionais de saúde, torna-se evidente a necessidade de melhorar as aptidões da assistência ao parto, sobretudo daqueles que trabalham em centros de saúde mais isolados e com escassos recursos.<sup>20</sup> Esta capacitação implicou um aumento significativo da utilização atempada da ocitocina para profilaxia da HPP.<sup>19</sup> Todavia, além de requerer o aprovisionamento do fármaco, constatou-se um aumento alarmante do seu uso indevido.<sup>19</sup> A inexistência de normas de orientação clínica nos LRL e a falta de consciencialização para os potenciais efeitos nefastos do uso indevido dos uterotónicos são problemas a considerar aquando da sua disponibilização.<sup>21,22,31</sup>

A qualidade da ocitocina disponível nos LRL é outro desafio. A fraca qualidade deve-se à labilidade térmica do fármaco, à produção de má qualidade e à contrafação, levando comumente à administração de doses superiores às recomendadas para se obter o mesmo efeito.<sup>22-24</sup> A situação agrava-se pelo desconhecimento generalizado e incapacidade no cumprimento das condições de armazenamento e transporte.<sup>21</sup> A necessidade de formação e discussão deste assunto com profissionais de saúde, decisores políticos e membros da cadeia de distribuição é fulcral para se criarem normas de atuação relativas ao uso da ocitocina.

A importância da ocitocina na profilaxia da HPP é universalmente reconhecida. Porém, nos LRL, a escassez de recursos, a inexistência de indicadores de saúde materna e de sistemas de monitorização nacionais têm dificultado a implementação ou ampliação de intervenções.<sup>31</sup> As normas de orientação clínica disponíveis estão frequentemente incompletas ou desatualizadas, sendo essencial mudar este paradigma.<sup>31</sup> É necessário atender às diferenças entre os vários contextos e analisar a visão da parturiente e familiar.

Ainda a nível diplomático, é importante analisar o crescente papel das organizações da sociedade civil, tanto na promoção de boas práticas como de estratégias com efeitos potencialmente danosos.<sup>30</sup>

A revisão elaborada sem limites de pesquisa permitiu incluir várias nações e subconjuntos culturais, políticos e ambientais, possibilitando uma representação abrangente

do conhecimento e práticas em torno do uso da ocitocina na profilaxia da HPP nos LRL. Contudo, entende-se que existem diferenças dentro de cada país e entre países do mesmo nível de rendimento, o que limita a extrapolação direta das conclusões além das regiões investigadas. A falta da análise formal da qualidade da informação de cada artigo é uma limitação, tal como a utilização de apenas uma base de dados.

O contraste no desfecho materno em situações de HPP entre os LRL e os demais locais expõe diferenças nos cuidados de saúde, permitindo apontar importantes constrangimentos verificados nos LRL, passíveis de ultrapassar.

## CONCLUSÃO

A HPP é um problema de dimensões globais e com consequências graves. A ocitocina é o uterotónico de eleição na sua profilaxia, embora em LRL apresente importantes constrangimentos. A capacitação dos agentes de saúde no uso da ocitocina para profilaxia da HPP tem-se revelado profícua, mas não se pode negligenciar o possível uso indevido do fármaco.

Torna-se imprescindível investir numa abordagem diplomática que permita universalizar práticas e tornar a distribuição e a utilização da ocitocina mais rigorosas nos LRL. É, também, imperativo transpor barreiras culturais impeditivas da procura dos serviços de saúde pela população.

O conjunto de problemas encontrados não se circuns-

creverá a esta situação clínica, podendo estender-se a outras condições. A abordagem holística no que respeita à assistência à saúde materna nos LRL é da máxima relevância.

## CONTRIBUTO DOS AUTORES

IF: Desenho, elaboração, análise de dados e redação do artigo.

AR: Desenho, interpretação de dados, redação e revisão crítica do artigo.

## PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

As autoras 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

As autoras declaram ter seguido os protocolos do seu centro de formação acerca da publicação de dados.

## CONFLITOS DE INTERESSE

As autoras declaram não ter conflitos de interesse.

## FONTES DE FINANCIAMENTO

Não houve qualquer fonte de financiamento.

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Trends in maternal mortality 2000 to 2017: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division. Geneva: WHO; 2019.
- Unstats.un.org. New York: World Health Organization and United Nations Children's Fund joint database on SDG 3; c2019. [consultado 2020 fev 10]. Disponível em: <https://unstats.un.org/sdgs/indicators/database/>.
- Raams TM, Browne JL, Festen-Schrier V, Klipstein-Grobusch K, Rijken MJ. Task shifting in active management of the third stage of labor: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18:47.
- World Health Organization. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage [e-book]. 1<sup>st</sup> ed; 2012. [consultado 2020 fev 2]. Disponível em: WHO sexual and reproductive health.
- Lalonde A, Daviss BA, Acosta A, Herschderfer K. Postpartum hemorrhage today: ICM/FIGO initiative 2004-2006. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;94:243-53.
- World Health Organization. WHO recommendations: uterotonics for the prevention of postpartum haemorrhage [e-book]. 2018. [consultado 2020 fev 02]. Disponível em: WHO Institutional Repository for Information Sharing.
- World Health Organization. The international pharmacopoeia: monographs: dosage forms: specific monographs: oxytocin injection (Oxytocini injectio). 9<sup>th</sup> ed. Geneva: WHO; 2019.
- Medicines.org.uk. Berkshire: Oxytocin 10 IU/ml Solution for infusion; c2015. [consultado 2020 jan 30]. Disponível em: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/30427>.
- Lang DL, Zhao FL, Robertson J. Prevention of postpartum haemorrhage: cost consequences analysis of misoprostol in low-resource settings. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:305.
- Datahelpdesk.worldbank.org. World Bank Country and Lending Groups. c 2019. [consultado 2019 nov 01]. Disponível em: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>.
- Walley RL, Wilson JB, Crane JM, Matthews K, Sawyer E, Hutchens D. A double-blind placebo controlled randomised trial of misoprostol and oxytocin in the management of the third stage of labour. *BJOG*. 2000;107:1111-5.
- Kundodyiwa TW, Majoko F, Rusakaniko S. Misoprostol versus oxytocin in the third stage of labor. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;75:235-41.
- Zachariah ES, Naidu M, Seshadri L. Oral misoprostol in the third stage of labor. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;92:23-6.
- Mukta M, Sahay PB. Role of misoprostol 600 mcg oral in active management of third stage of labor: a comparative study with oxytocin 10 IU i.m. *J Obstet Gynaecol India*. 2013;63:325-7.
- Malm M, Madsen I, Kjellstrom J. Development and stability of a heat-stable formulation of carbetocin for the prevention of postpartum haemorrhage for use in low and middle-income countries. *J Pept Sci*. 2018;24:e3082.
- Widmer M, Piaggio G, Nguyen TM, Osoti A, Owa OO, Misra S, et al. Heat-stable carbetocin versus oxytocin to prevent hemorrhage after vaginal birth. *N Engl J Med*. 2018;379:743-52.
- Vlassoff M, Diallo A, Philbin J, Kost K, Bankole A. Cost-effectiveness of two interventions for the prevention of postpartum hemorrhage in Senegal. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;133:307-11.
- Stanton CK, Newton S, Mullany LC, Cofie P, Tawiah Agyemang C, Adiibokah E, et al. Effect on postpartum hemorrhage of prophylactic oxytocin (10 IU) by injection by community health officers in Ghana: a community-based, cluster-randomized trial. *PLoS Med*. 2013;10:e1001524.
- Low LK, Bailey JM, Sacks E, Robles C, Medina L. Reduced postpartum hemorrhage after implementation of active management of the third stage of labor in rural Honduras. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;119:217-20.
- Bishanga DR, Charles J, Tibajuka G, Mutayoba R, Drake M, Kim YM, et al. Improvement in the active management of the third stage of labor for the prevention of postpartum hemorrhage in Tanzania: a cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18:223.
- Oliver VL, Lambert PA, Than KK, Mohamed Y, Luchters S, Verma S, et al. Knowledge, perception and practice towards oxytocin stability and quality: a qualitative study of stakeholders in three resource-limited countries. *PLoS One*. 2018;13:e0203810.

22. Ejekam CS, Okafor IP, Anyakora C, Ozomata EA, Okunade K, Oridota SE, et al. Clinical experiences with the use of oxytocin injection by healthcare providers in a southwestern state of Nigeria: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2019;14:e0208367.
23. Torloni MR, Gomes Freitas C, Kartoglu UH, Metin Gulmezoglu A, Widmer M. Quality of oxytocin available in low- and middle-income countries: a systematic review of the literature. *BJOG*. 2016;123:2076-86.
24. Lambert P, Nguyen TH, McEvoy C, Minhas RS, Wright P, Deadman K, et al. Quality of oxytocin ampoules available in health care facilities in the Democratic Republic of Congo: an exploratory study in five provinces. *J Glob Health*. 2018;8:020415.
25. Kartoglu U, Widmer M, Gulmezoglu M. Stability of oxytocin along the supply chain: a WHO observational study. *Biologicals*. 2017;50:117-24.
26. Pranker RJ, Nguyen TH, Ibrahim JP, Bischof RJ, Nassta GC, Olerile LD, et al. Pulmonary delivery of an ultra-fine oxytocin dry powder formulation: potential for treatment of postpartum haemorrhage in developing countries. *PLoS One*. 2013;8:e82965.
27. Than KK, Oliver V, Mohamed Y, La T, Lambert P, McIntosh M, et al. Assessing the operational feasibility and acceptability of an inhalable formulation of oxytocin for improving community-based prevention of postpartum haemorrhage in Myanmar: a qualitative inquiry. *BMJ Open*. 2018;8:e022140.
28. Zhu C, Estrada M, White J, Lal M. Heat-stable sublingual oxytocin tablets as a potential needle-free approach for preventing postpartum hemorrhage in low-resource settings. *Drug Deliv Transl Res*. 2018;8:853-6.
29. Lovold A, Stanton C, Armbruster D. How to avoid iatrogenic morbidity and mortality while increasing availability of oxytocin and misoprostol for PPH prevention? *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;103:276-82.
30. Atukunda EC, Brhlikova P, Agaba AG, Pollock AM. Civil society organizations and medicines policy change: a case study of registration, procurement, distribution and use of misoprostol in Uganda. *Soc Sci Med*. 2015;130:242-9.
31. Smith JM, Currie S, Cannon T, Armbruster D, Perri J. Are national policies and programs for prevention and management of postpartum hemorrhage and preeclampsia adequate? A key informant survey in 37 countries. *Glob Health Sci Pract*. 2014;2:275-84.
32. Oliver V, Tolera M, Teklu AM, Minaye A, Lambert P, McIntosh M. Qualitative formative implementation research to inform introduction of a new essential medicine. *Res Social Adm Pharm*. 2020;16:535-43.

# Uterine Artery Laceration after Vacuum Delivery

## Laceração da Artéria Uterina após Parto Auxiliado por Ventosa



Susana CORREIA COSTA<sup>1</sup>, Pedro VIANA PINTO<sup>1,2</sup>, Paulo MORGADO<sup>3</sup>, Nuno MONTENEGRO<sup>1</sup>  
*Acta Med Port* 2021 Dec;**34**(12):864-867 • <https://doi.org/10.20344/amp.13399>

### ABSTRACT

Post-partum hemorrhage is one of the leading causes of maternal mortality and its etiology needs to be identified in order for adequate treatment to be provided. We report a case of a post-partum hemorrhage in a multiparous woman treated with selective coil packing embolization after identification of laceration of the right uterine artery's ascending branch. The patient was admitted to an intensive care unit in hemorrhagic hypovolemic shock and disseminated intravascular coagulation and underwent total hysterectomy due to infectious complications.

**Keywords:** Disseminated Intravascular Coagulation/etiology; Postpartum Hemorrhage; Uterine Artery Embolization; Vacuum Extraction, Obstetrical/adverse effects

### RESUMO

A hemorragia pós-parto é uma das principais causas de mortalidade materna e a sua etiologia deve ser identificada para um tratamento adequado. Descrevemos um caso de hemorragia pós parto numa múltipara tratada com embolização selectiva após identificação de uma laceração total do ramo ascendente da artéria uterina direita. A puérpera foi admitida na unidade de cuidados intensivos em choque hipovolémico hemorrágico e coagulação intravascular disseminada que culminou numa histerectomia abdominal por complicações infecciosas.

**Palavras-chave:** Coagulação Intravascular Disseminada/etiologia; Embolização da Artéria Uterina; Extração Obstétrica por Aspiração/efeitos adversos; Hemorragia Pós-Parto

### INTRODUCTION

Post-partum hemorrhage is one of the major causes of maternal mortality and is the most common reason for blood transfusion after delivery.<sup>1-3</sup> According to the World Health Organization, post-partum hemorrhage accounts for approximately one-quarter of all maternal deaths globally and for approximately half of all post-partum deaths in low-income countries.<sup>4</sup> Post-partum hemorrhage that occurs in the first 24 hours after delivery is considered primary and is mostly due to uterine atony, genital tract lacerations, placental retention, abnormal placentation or coagulopathy.<sup>2,5-7</sup>

We present a rare case of right uterine and cervical laceration after vacuum-assisted delivery resulting in disseminated intravascular coagulopathy, treated with uterine artery embolization and hysterectomy

### CASE REPORT

A 39-year-old woman with two previous vaginal deliveries and no history of undergoing major surgery was transferred to our tertiary hospital center, five hours after a vacuum-assisted delivery (due to fetal bradycardia, applied in Hodge's plane III), complicated with shoulder dystocia and repair of cervical laceration. She was admitted in refractory hemorrhagic hypovolemic shock (blood pressure 48/39 mmHg, heart rate 180 beats per minute, oliguria, metabolic acidosis, hyperlactacidemia of 17.49 mmol/L). After excluding, through physical examination, uterine atony, visible lac-

eration of the birth canal and retained placenta fragments, selective angiography was performed, which identified a laceration of the ascending branch of the right uterine artery. Selective coil packing embolization was subsequently performed (Fig. 1).

In order to stabilize the disseminated intravascular coagulation and multi-organ dysfunction, the patient was admitted to an intensive care unit for two weeks and was on mechanical ventilation, aminergic support and had massive blood transfusion (28 units of red blood cells, 20 units of fresh frozen plasma, 11 platelet transfusions, 9 g of fibrinogen and 1000 IU of antithrombin III). Due to a nosocomial infection by Extended Spectrum  $\beta$  Lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*, the patient was also treated with intravenous ertapenem for seven days.

After discharge from the intensive care unit and because of the patient presented with a fever, clinical deterioration and purulent lochia, an abdominal and pelvic computed tomography was performed (Fig. 2). Infection of a right pelvic hematoma (two communicated loculi with transverse, anteroposterior and length dimensions of 15.1 x 13.8 x 18.1 cm and 7.3 x 7.0 x 6.9 cm, the latter with gas bubbles, suggesting infection) with uterine fistula was suspected. A total abdominal hysterectomy with bilateral salpingectomy (Fig. 3) was performed, with right ureter catheterization in order to prevent iatrogenic injury.

1. Department of Gynaecology and Obstetrics, Centro Hospitalar Universitário São João. Porto, Portugal.

2. Anatomy Unit, Biomedicine Department, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

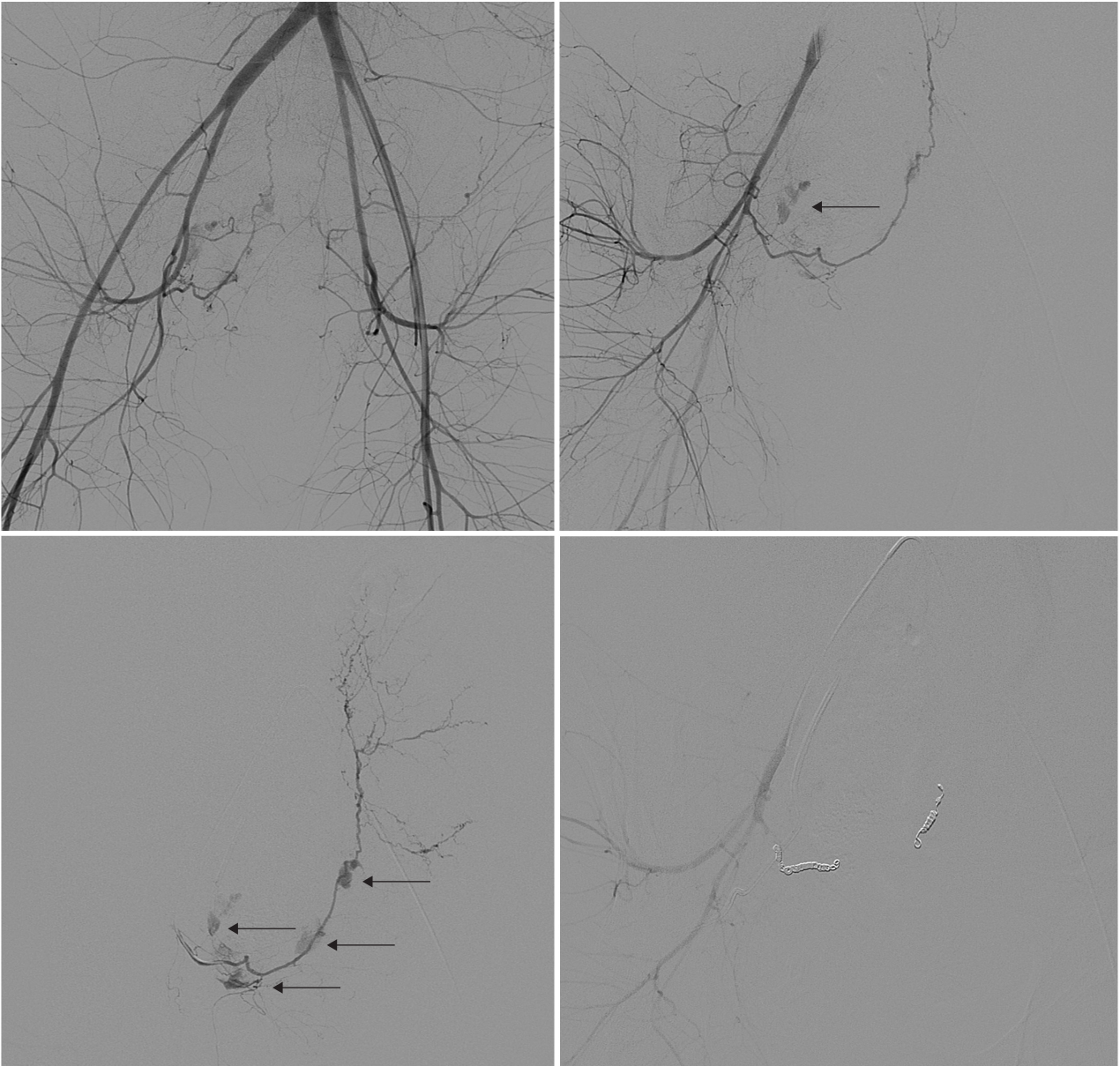
3. Department of Radiology, Centro Hospitalar Universitário São João. Porto, Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Susana Correia Costa. [susana.correia.costa@chsj.min-saude.pt](mailto:susana.correia.costa@chsj.min-saude.pt)

**Recebido:** 08 de janeiro de 2020 - **Aceite:** 07 de agosto de 2020 - **First published:** 12 de novembro de 2021 - **Online issue published:** 02 de dezembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021





**Figure 1** – Pelvic arteriogram, with multifocal laceration of horizontal and ascending branches of right uterine artery, with contrast extravasation (arrows), reflecting active bleeding

Histological and micro-bacteriological findings confirmed the diagnosis: a right cervical and uterine wall laceration with subsequent infection and necrosis (Fig. 4).

The post-operative period presented no further complications; the patient was treated with intravenous vancomycin and meropenem for seven days and was discharged home 30 days after giving birth and seven days after hysterectomy with complete clinical resolution, without any coagulation disorder, hemoglobin 8.8 g/dL, and indication for deep venous thrombosis prophylaxis for two more weeks. The ureteral catheter was removed on day 58 after surgery, without any interurrences.

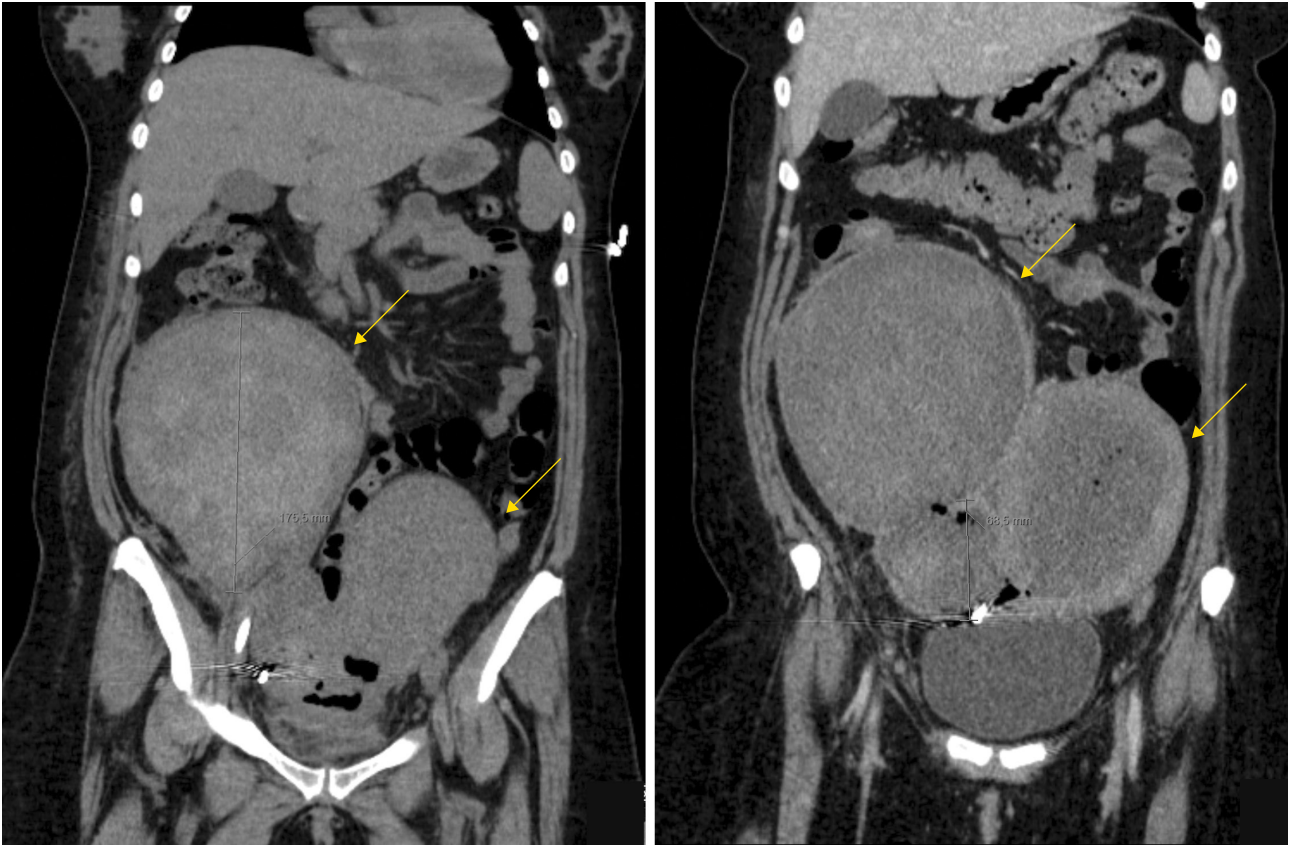
## DISCUSSION

We described a rare case of right uterine and cervical laceration after vacuum-assisted delivery. Post-partum he-

matomas, particularly intra-abdominal hematoma, are an unusual presentation of post-partum hemorrhage and can be caused by collapse of blood vessels following laceration, episiotomy or an operative delivery.<sup>8</sup> Spontaneous uterine artery rupture is also a rare complication.<sup>9</sup>

Post-partum hemorrhage is an unpredictable emergency usually controlled by uterine massage, uterotonic agents or by surgical intervention in the event of persistent bleeding.<sup>10</sup> Secondary disseminated coagulopathy often occurs in cases of massive post-partum hemorrhage as described in the literature.<sup>3</sup>

Pelvic transcatheter arterial embolization is a safe, effective and minimally invasive alternative to surgical intervention for severe post-partum hemorrhage refractory to conservative treatment measures, particularly in cases of uterine atony, genital tract tears and vaginal-perineal

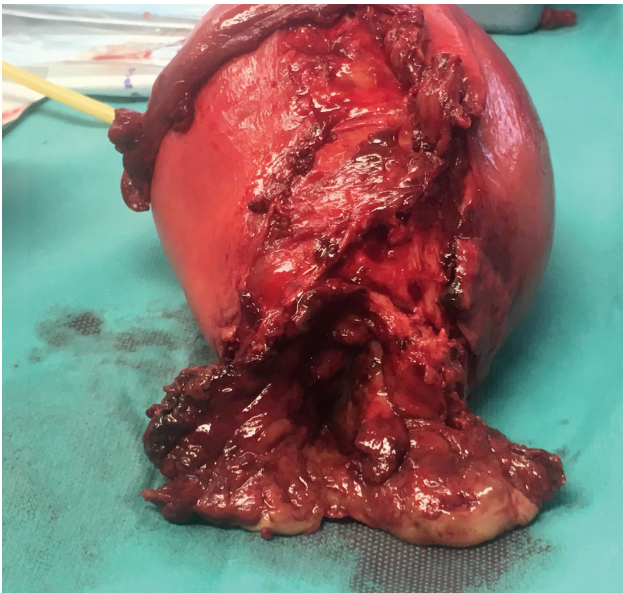


**Figure 2** – Abdomin-pelvic computer tomography performed at day 20 of puerperium. A right pelvic hematoma with two communicated loculi (dimensions of 15.1 x 13.8 x 18.1 cm and 7.3 x 7.0 x 6.9 cm) was identified (arrows).

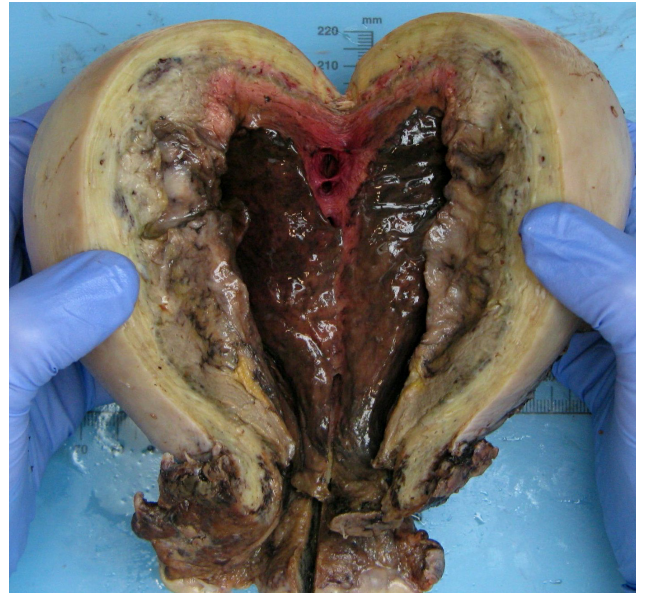
hematoma, and may also preserve future fertility.<sup>2,6,10,11</sup> In this case, angiography revealed active bleeding based on the extravasation of contrast medium outside the vascular space, and a number of embolic materials could be used to occlude the bleeding vessel and avoid side effects associated with major surgery and anaesthesia.<sup>12</sup> The success rate of transcatheter arterial embolization varies between 85% – 100%.<sup>1,6,7,10,13</sup> Complication rates related with arterial

embolization are low, ranging between 6% - 9%, including post-embolization syndrome (transient fever, pelvic pain and nausea), intra-abdominal hematoma, uterine necrosis, artery dissection, lower limb ischemia, endometritis, amenorrhea and sepsis.<sup>11,13-15</sup>

We consider this case a success, as selective arterial embolization allowed hemorrhage control in an unstable patient with disseminated intravascular coagulopathy, thus



**Figure 3** – Lateral view of hysterectomy specimen



**Figure 4** – Infection and necrosis of uterine wall



minimizing the bleeding risks associated with major anesthetics and surgical procedures. The patient eventually underwent hysterectomy, but the surgery could be carried out in a safer environment and performed without any interurrences.

This case reminds us of the importance of a multidisciplinary team (obstetrics, interventional radiology, intensive care unit, blood bank and urology) in a life-threatening case. This multidisciplinary intervention, with a quick diagnosis and prompt treatment, was crucial to the patient's survival.

#### AUTHORS CONTRIBUTION

SCC: Draft of the paper. Acquisition and analysis of the medical information.

VVP: Significant contribution to the draft of the paper. Critical review.

PM: Selection of the illustrations. Critical review of the paper.

NM: Critical review of the paper.

#### REFERENCES

- Ingec M, Levent A, Delibas IB, Pulur A, Karaca I. A case of primary postpartum bleeding due to vaginal laceration after vaginal delivery: successful management with transcatheter arterial embolization. *Eurasian J Med.* 2011;43:57-9.
- Wang CY, Pan HH, Chang CC, Lin CK. Outcomes of hypogastric artery ligation and transcatheter uterine artery embolization in women with postpartum hemorrhage. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019;58:72-6.
- Touhami O, Bouzid A, Ben Marzouk S, Kehila M, Channoufi MB, El Magherbi H. Pelvic packing for intractable obstetric hemorrhage after emergency peripartum hysterectomy: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2018;73:110-5.
- World Health Organization. WHO Recommendations for the Prevention and Treatment of Postpartum Haemorrhage. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva: WHO; 2012.
- Chan LL, Lo TK, Lau WL, Lau S, Law B, Tsang HH, et al. Use of second-line therapies for management of massive primary postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013;122:238-43.
- Vegas G, Illescas T, Munoz M, Perez-Pinar A. Selective pelvic arterial embolization in the management of obstetric hemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;127:68-72.
- Spreu A, Abgottspon F, Baumann MU, Kettenbach J, Surbek D. Efficacy of pelvic artery embolisation for severe postpartum hemorrhage. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296:1117-24.
- Tsumagari A, Ohara R, Mayumi M, Yagi H, Nagai Y, Obata-Yasuoka M, et al. Clinical characteristics, treatment indications and treatment algorithm for post-partum hematomas. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45:1127-33.
- Thakur M, Adekola HO, Asaad R, Gonik B. Secondary postpartum hemorrhage due to spontaneous uterine artery rupture after normal vaginal delivery managed by selective arterial embolization. *AJP Rep.* 2016;6:e442-4.
- Delotte J, Novellas S, Koh C, Bongain A, Chevallier P. Obstetrical prognosis and pregnancy outcome following pelvic arterial embolisation for post-partum hemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;145:129-32.
- Poujade O, Ceccaldi PF, Davitian C, Amate P, Chatel P, Khater C, et al. Uterine necrosis following pelvic arterial embolization for post-partum hemorrhage: review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170:309-14.
- Lai BM, Shum JS, Chu CY, Lo SS, Lau KY. Predictors of the success and failure of emergency pelvic artery embolisation for primary postpartum haemorrhage: a 12-year review. *Singapore Med J.* 2017;58:272-8.
- Ruiz Labarta FJ, Pintado Recarte MP, Alvarez Luque A, Joigneau Prieto L, Perez Martin L, Gonzalez Leyte M, et al. Outcomes of pelvic arterial embolization in the management of postpartum haemorrhage: a case series study and systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;206:12-21.
- Rafi J, Khalil H. Maternal morbidity and mortality associated with retroperitoneal haematomas in pregnancy. *JRSM Open.* 2018;9:2054270417746059.
- Soro MP, Denys A, de Rham M, Baud D. Short & long term adverse outcomes after arterial embolisation for the treatment of postpartum haemorrhage: a systematic review. *Eur Radiol.* 2017;27:749-62.

#### 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.

#### PATIENT CONSENT

Obtained.

#### 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.

# Hysteroscopic Findings Related with the Assessment and Treatment of Uterine Florid Cystic Endosalpingiosis: A Case Report and Review of All the Published Cases



## Achados Histeroscópicos Incomuns Relacionados com a Avaliação e Tratamento da Endossalpingiose Cística Florida do Útero: Um Relato de Caso e Revisão de Todos os Casos Publicados

Catarina PEIXINHO<sup>1</sup>, Raquel MACHADO-NEVES<sup>2</sup>, Pedro Tiago SILVA<sup>1</sup>, João BERNARDES<sup>1,3</sup>, Ana Catarina SILVA<sup>4</sup>, Teresina AMARO<sup>2</sup>

Acta Med Port 2021 Dec;34(12):868-873 • <https://doi.org/10.20344/amp.14292>

### ABSTRACT

**Introduction:** Endosalpingiosis is a rare benign condition characterized by the presence of tubal epithelium outside the Fallopian tube. The clinical presentation of endosalpingiosis is nonspecific, and the diagnosis is typically incidental in women undergoing surgery for pelvic pain, infertility, urinary symptoms, or a pelvic mass. It can only be confirmed with histopathological examination.

**Case Report:** We report the first case of uterine florid cystic endosalpingiosis, with unusual hysteroscopic findings. We reviewed all the published cases of uterine florid cystic endosalpingiosis and their clinical presentation including hysteroscopic characteristics. It is a rare benign condition, with only 32 cases described in the literature. This is the first hysteroscopic description of this condition to be made.

**Discussion:** The patient first underwent a hysteroscopy and a leiomyoma resection when she was 51-year-old. At 55, she went through another hysteroscopy, and a polypoid lesion was excised. A third hysteroscopy, one year later, revealed a new polypoid lesion in a similar location. After the initial incisions, this polypoid lesion disappeared. By decreasing the intrauterine pressure, it became visible again, corresponding histologically to an endometrial polyp with tubal metaplasia. At last, she underwent a laparoscopic hysterectomy with a final histopathological diagnosis of uterine florid cystic endosalpingiosis.

**Conclusion:** Florid cystic endosalpingiosis is a rare condition that may be associated with several bizarre hysteroscopic findings.

**Keywords:** Fallopian Tube Diseases/diagnosis; Fallopian Tube Diseases/therapy; Gynecologic Surgical Procedures

### RESUMO

**Introdução:** A endossalpingiose é uma condição benigna rara caracterizada pela presença de epitélio tubário fora da trompa de Falópio. A apresentação clínica da endossalpingiose é inespecífica e o diagnóstico é geralmente incidental em mulheres submetidas a cirurgia por dor pélvica, infertilidade, sintomas urinários ou massa pélvica. O diagnóstico só pode ser confirmado com exame histopatológico.

**Caso Clínico:** Relatamos o primeiro caso de endossalpingiose cística florida uterina, no qual se encontrou achados histeroscópicos incomuns. Foram revistos todos os casos publicados de endossalpingiose cística florida uterina e suas apresentações clínicas, incluindo características histeroscópicas. Trata-se de uma condição benigna rara, com apenas 32 casos descritos na literatura. Apresentamos a primeira descrição histeroscópica desta patologia.

**Discussão:** A doente foi submetida a uma primeira histeroscopia e ressecção de leiomioma aos 51 anos de idade. Com 55, realizou uma nova histeroscopia e removeu uma lesão polipóide. Uma terceira histeroscopia, um ano depois, revelou uma nova lesão polipóide num local semelhante. Após as incisões iniciais, essa lesão polipóide desapareceu. Ao diminuir a pressão intrauterina, tornou-se visível novamente, correspondendo histologicamente a um pólipio endometrial com metaplasia tubária. A doente foi submetida a uma histerectomia laparoscópica com diagnóstico histopatológico final de endossalpingiose cística florida uterina. Foram revistos todos os casos publicados de endossalpingiose cística florida uterina e suas apresentações clínicas, incluindo características histeroscópicas.

**Conclusão:** A endossalpingiose cística florida uterina é uma condição rara que pode estar associada a achados histeroscópicos bizarros.

**Palavras-chave:** Doenças da Trompa de Falópio/diagnóstico; Doenças da Trompa de Falópio/tratamento; Procedimentos Cirúrgicos em Ginecologia

### INTRODUCTION

Endosalpingiosis is a rare benign condition characterized by the presence of tubal epithelium outside the Fallopian tube.<sup>1</sup> Endosalpingiosis has been found in the uterus, peritoneum, subperitoneal tissues, omentum, retroperitoneal no-

des, bowel, appendix, and, seldom, in the bladder.<sup>2</sup> In analogy with endometriosis, some researchers have attributed endosalpingiosis to the ectopic implantation of Müllerian tissue within organs during pelvic surgery, namely, tubal

1. Department of Gynaecology and Obstetrics, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal.

2. Department of Pathology, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal.

3. Department of Gynaecology and Obstetrics, Faculty of Medicine, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

4. Department of Radiology, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Catarina Peixinho. [catarina.peixinho1989@gmail.com](mailto:catarina.peixinho1989@gmail.com)

**Recebido:** 08 de junho de 2020 - **Aceite:** 26 de agosto de 2020 - **First published:** 29 de fevereiro de 2020 - **Online issue published:** 02 de dezembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021



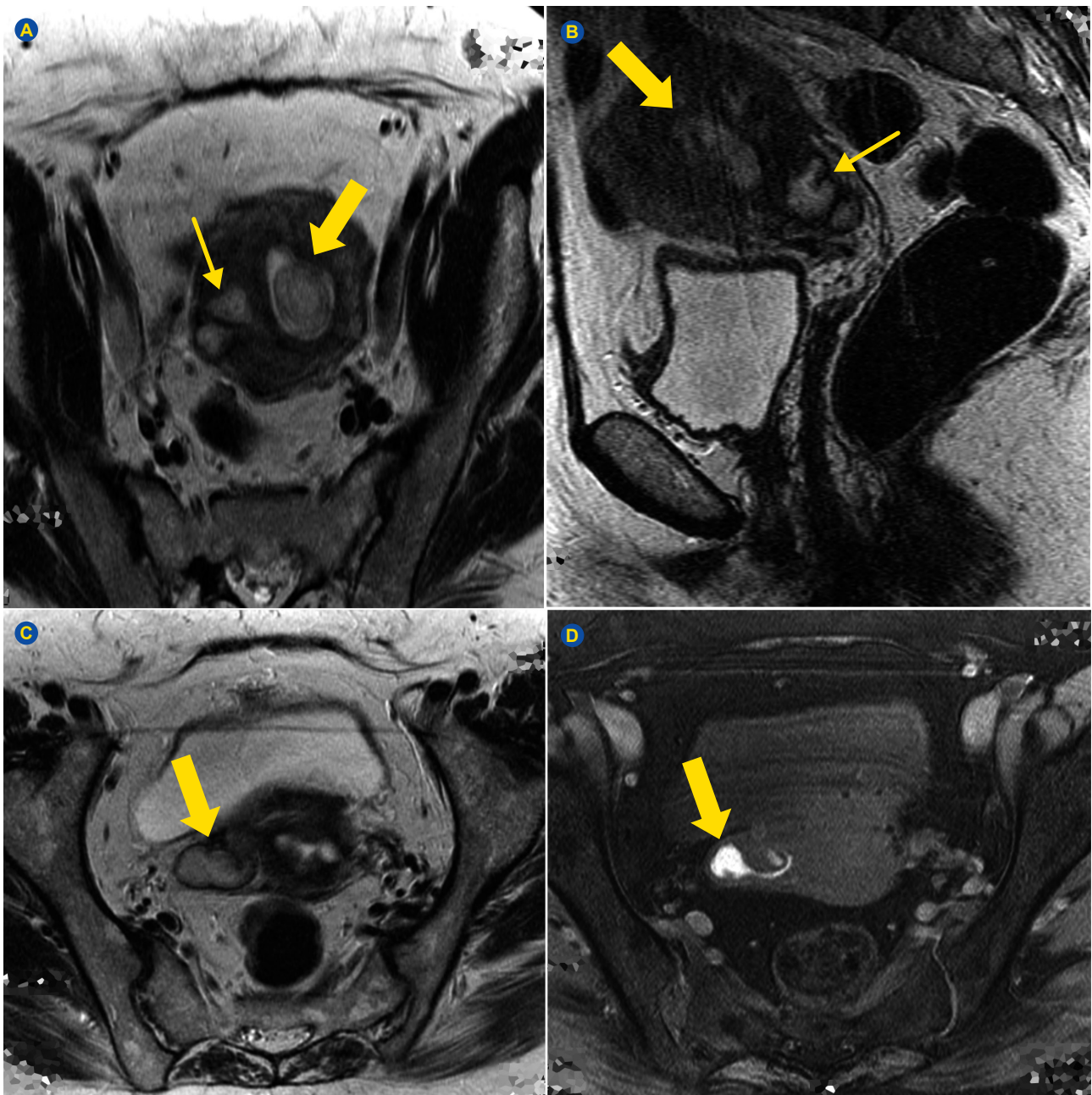
ligation, caesarean section or other uterine and abdominal surgery.<sup>3,4</sup> However, the most accepted pathogenesis for endosalpingiosis is metaplastic change of coelomic cells into tubal-like epithelium.<sup>1</sup> The metaplastic theory may explain why some cases have been reported in the absence of gynaecological diseases or surgical history and the reason why lesions may have multiple Müllerian components reflecting lesion differentiation.<sup>5</sup>

Endosalpingiosis has been associated with endometriosis or endocervicosis, although it often appears alone. It differs histologically from endometriosis in that it has a ciliated glandular epithelium and no endometrial stroma. Macroscopically, it often appears as a polypoid or as multiple

cystic masses of different sizes.

The clinical presentation of endosalpingiosis is non-specific, and the diagnosis is typically incidental in women undergoing surgery for pelvic pain, infertility, urinary symptoms, or a pelvic mass. The most common symptoms are pelvic pain, dysmenorrhea, abnormal uterine bleeding, and infertility. It can manifest as peritoneal nodular changes, omental or pelvic masses that can mimic malignancies.<sup>3</sup> It always represents a diagnostic challenge that can only be confirmed with histopathological examination.<sup>2</sup>

We report the first case of uterine fluid cystic endosalpingiosis (FCE), associated with an intrauterine leiomyoma and polyp, with hysteroscopic pitfalls.



**Figure 1** – Pelvic MRI. (A) Axial T2 WI shows a polypoid lesion in the uterine cavity (large arrow). (B) In the right lateral uterine wall, a hyperintense serpiginous lesion is also seen (fine arrow) better demonstrated in the sagittal T2 WI. Pelvic MRI Axial T2 (C) WI and Axial fat-sat T1 (D) in the same plane reveals that the serpiginous intramural uterine lesion has a hyperintense SI at the T1 fat-sat WI. This is compatible with haematic content, suggestive of co-existing pelvic endometriosis.

## CASE REPORT

A 51-year-old was referred to our hospital with perimenopausal bleeding. A pelvic ultrasound was performed. The ultrasound revealed a hyperechoic collection, which was judged to be in the endometrial cavity and an intracavitary lesion was identified. A pelvic MRI was requested to elucidate these unusual findings. A 33 mm intrauterine polypoid lesion, with probable internal haemorrhage, and a tubular serpiginous adjacent structure of 62 x 28 mm, extending into the myometrium, suggestive of a haematosalpinx, were observed (Fig. 1).

A hysteroscopy was performed under general anaesthesia. The intrauterine cavity was full of clots. After washing with continuous flow, a type 0 submucous leiomyoma classified on the basis of the International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO) was observed in the posterior uterine wall. A resectoscopic excision was performed, and the histopathological examination confirmed the diagnosis of leiomyoma. The patient was referred to our hospital again four years later (aged 55), due to endometrial thickening observed during a pelvic ultrasound. An office hysteroscopy was performed, in which a pediculate polypoid lesion was observed at a similar location to that of the lesion resected in the previous hysteroscopy. The lesion was completely removed, and the histopathological examination revealed a 22 mm endometrial polyp without atypia. At 56 years of age, the patient returned with postmenopausal uterine bleeding and endometrial thickening. An office hysteroscopy was performed, and a polypoid structure was observed at a similar location to that of the previously excised lesions. A bipolar needle was used. After the first incisions, a viscous and brownish content emerged. After washing the uterine cavity, the lesion had mysteriously disappeared and seemed to have entered a cavity created by the initial incisions. It was necessary to reduce the intrauterine pressure to re-

observe the polypoid lesion. This new area was explored and a diverticular cavity with trabeculated-looking walls was observed. There was no active bleeding, and the procedure was interrupted because of the fear of perforation. The histopathological examination revealed fragments of an endometrial polyp with areas of tubal and mucinous metaplasia. The patient underwent a laparoscopic hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy. On laparoscopic inspection, the uterus and adnexa appeared normal.

Macroscopic examination showed a uterus measuring 86 x 50 x 30 mm and revealed a mass in the right wall of the uterus measuring 75 x 50 x 40 mm, involving the serosa, all myometrium, and polypoid growth to the intrauterine cavity (Figs. 2 and 3).

Microscopically there were cystic spaces of varying sizes lined by simple cuboidal and ciliated tube-type epithelium. The stroma between the glands and cysts was fibromuscular, with no evidence of endometrial stroma (Fig. 4).

## DISCUSSION

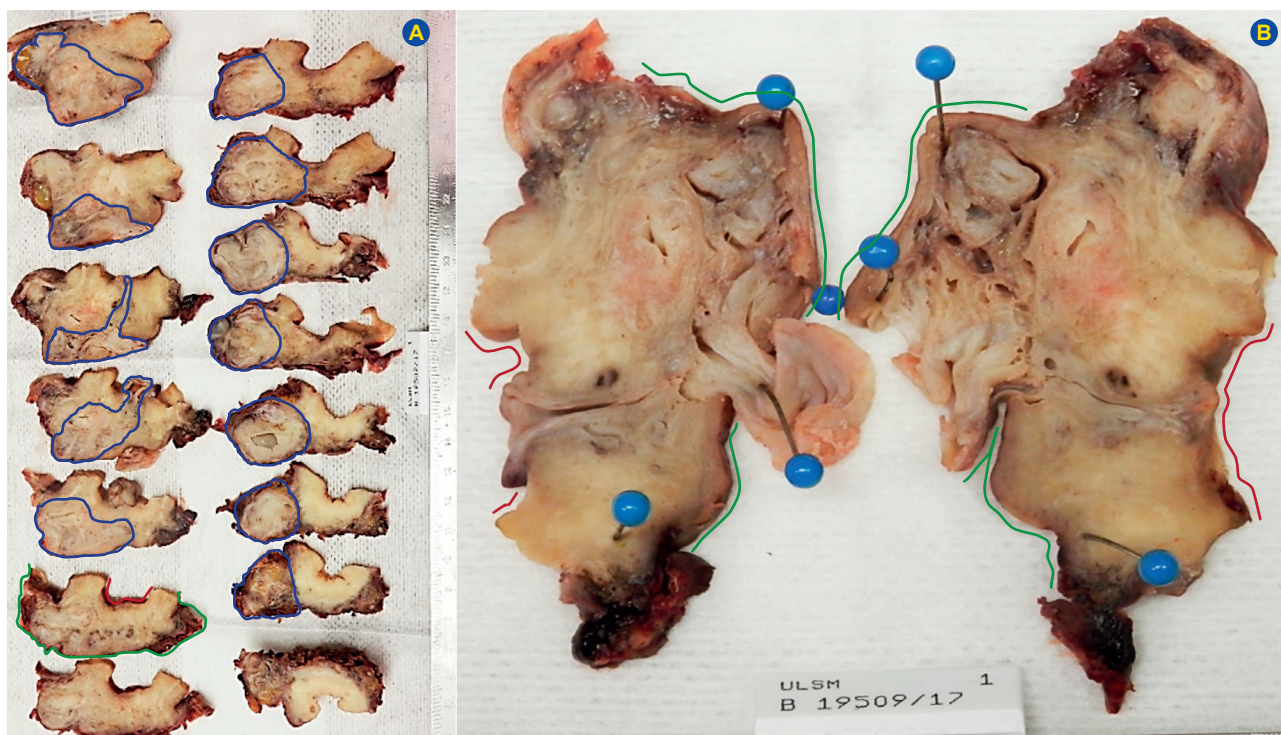
Many reports of endosalpingiosis have been published since it was first described by Sampson (1930).<sup>6</sup> Thirty two cases of uterine endosalpingiosis were retrieved from the literature by searching the PubMed database and other databases (see Appendix 1: [https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/14292/Appendix\\_01.pdf](https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/14292/Appendix_01.pdf)).

Macroscopically, endosalpingiosis often appears as a polypoid mass or as multiple cysts of different sizes. The diagnosis of endosalpingiosis is made histologically by the presence of tube-like epithelium containing three types of cells: ciliated columnar cells, non-ciliated columnar secretory mucous cells, and so-called intercalary or peg cells in an ectopic location.<sup>4</sup>

The clinical features of endosalpingiosis vary widely



**Figure 2** – Macroscopic view. (A) Posterior view of the uterus: Exteriorization with the help of a forceps of a cystic lesion from the diverticular cavity (B) a polypoid cystic lesion, protruding into the endometrial cavity and a tumour-like mass in the lateral wall.



**Figure 3** – Macroscopic view, the gross findings. (A) Cut surface showing a solid and cystic tumour-like mass from the serosa to the endometrium and from the uterine fundus (top left) to the cervix (bottom right) ('green line' – serosa of the uterus, 'red line' – endometrium, 'blue lines' – lesion). (B) Solid and cystic tumour-like mass traversing the full thickness of the uterine wall.

depending on the involved organs; it can be asymptomatic and affect women mostly during reproductive age.<sup>1</sup>

We report the first case of uterine FCE diagnosed in a woman with postmenopausal bleeding associated with several unusual hysteroscopic findings. The final diagnosis was only established after hysterectomy.

In the literature, uterine FCE is described as having subserous, intramural or a cervical involvement. Cil *et al* reported the first case with the involvement of the endometrial cavity. Only in the histopathological examination was continuity with the endometrial cavity discovered.

This is the second case of uterine FCE with an extension into the uterine cavity and it has been the first time to be observed and described during hysteroscopy.<sup>7,8</sup> The internal aspects of the cystic lesions were observed with some pseudo-diverticular characteristics. Another hysteroscopic pitfall of our case was related to the unusual possibility of an existing condition behind a lesion found and resected during hysteroscopy.

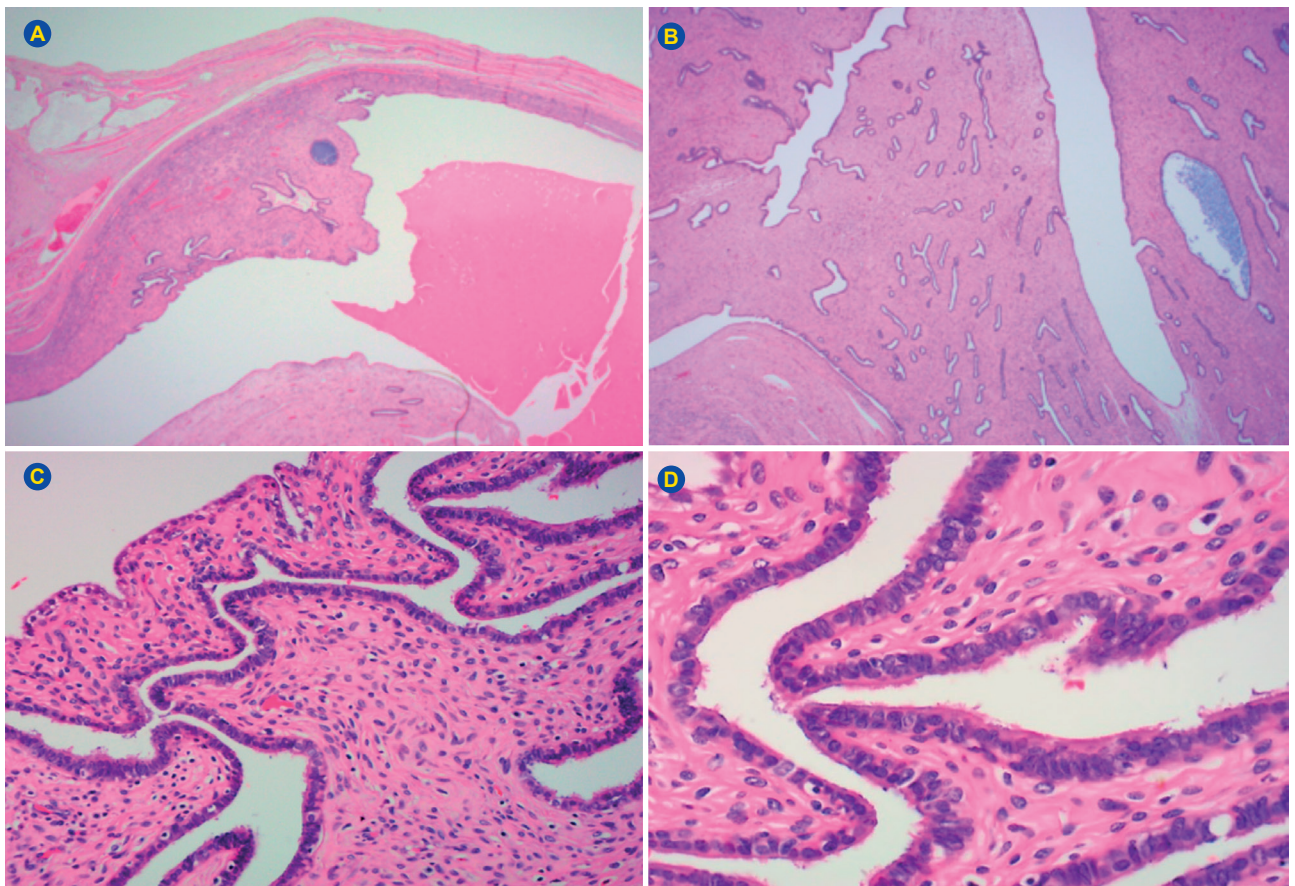
Interestingly, a type 0 submucous leiomyoma and a polyp had also been excised (with histopathological review) a few years prior to the uterine FCE diagnosis. This is quite a unique association of different lesions. After the leiomyoma excision, even without explanation for the ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI) findings of intrauterine cystic lesions, the patient was discharged. Four years later, another endometrial thickening appeared. A second hysteroscopy was performed, with the excision of an endometrial polyp at a similar location to that of the previously resected myoma. Once again, clinicians were convinced that the

problem had been solved, but probably the polyp excised was covering a co-existing larger transmural uterine cystic lesion.

Such lesions may protrude into the uterine cavity and can be observed in hysteroscopy. Once opened and spontaneously drained of their content, they may become observable, which was seen in the third hysteroscopy. The lesions that appeared as pseudo-diverticula, were in fact pedunculated intracavitary lesions which may have become hidden secondarily to elevated intrauterine pressure. With a decrease in pressure, they can reappear. Moreover, pseudo-diverticula may simulate uterine perforation.

Initially, the patient had perimenopausal uterine bleeding. In the literature, most of these cases of uterine FCE are present in premenopausal women. Only ten cases were discovered in peri/postmenopausal women, like our case. MRI was performed to elucidate pelvic ultrasound findings, and images compatible with uterine FCE were observed, containing an intrauterine formation and a tubular serpiginous adjacent structure extending into the myometrium and to the right para-tubal region. FCE was not considered in the initial differential diagnosis, due to its rarity and because other conditions are more frequently seen in gynaecologic practice, namely adenomyosis, endometrial polyp, leiomyoma and adenocarcinoma.<sup>3</sup>

There is no data to guide the best management of intrauterine FCE. Having never been described before in the context of a hysteroscopy, such a diagnosis would be difficult, if not impossible, to imagine. It can mimic a neoplastic process that can lead to an incorrect preoperative diagnosis



**Figure 4** – Microscopic findings. Microscopically there were cystic spaces of varying sizes lined by simple cuboidal and ciliated tube-type epithelium. No cytological atypia was seen. The stroma between the glands and cysts was fibromuscular, with no evidence of endometrial stroma.

and hence possible overtreatment. However, as FCE is a non-malignant process, conservative treatment instead of total hysterectomy is reasonable. A cause for concern is that the probability of uterine and ovarian cancers is significantly increased in women with endosalpingiosis, especially in premenopausal women. An association between endosalpingiosis and clear cell and mucinous ovarian carcinomas has been observed, but there is no evidence supporting oophorectomy at the completion of fertility in patients with known endosalpingiosis (except for serous tumours).<sup>9,10</sup>

## CONCLUSION

FCE is a rare condition that may be associated with several pitfalls which complicate hysteroscopic visualization of the condition, namely lesions behind lesions, hidden lesions, and simulation of uterine perforation, as in our case.

## AUTHORS CONTRIBUTION

CP: Conception of the work, first draft, critical review and copedit of the paper, corresponding author and critical review and final approval of the version to be published

RMN, ACS, TA: Acquisition of images, interpretation and description of the figures.

PTS, JB: Conception of the work, critical review and final approval of the version to be published.

## PROTECTION OF HUMANS AND ANIMALS

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

## DATA CONFIDENTIALITY

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

## PATIENT CONSENT

Obtained.

## 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

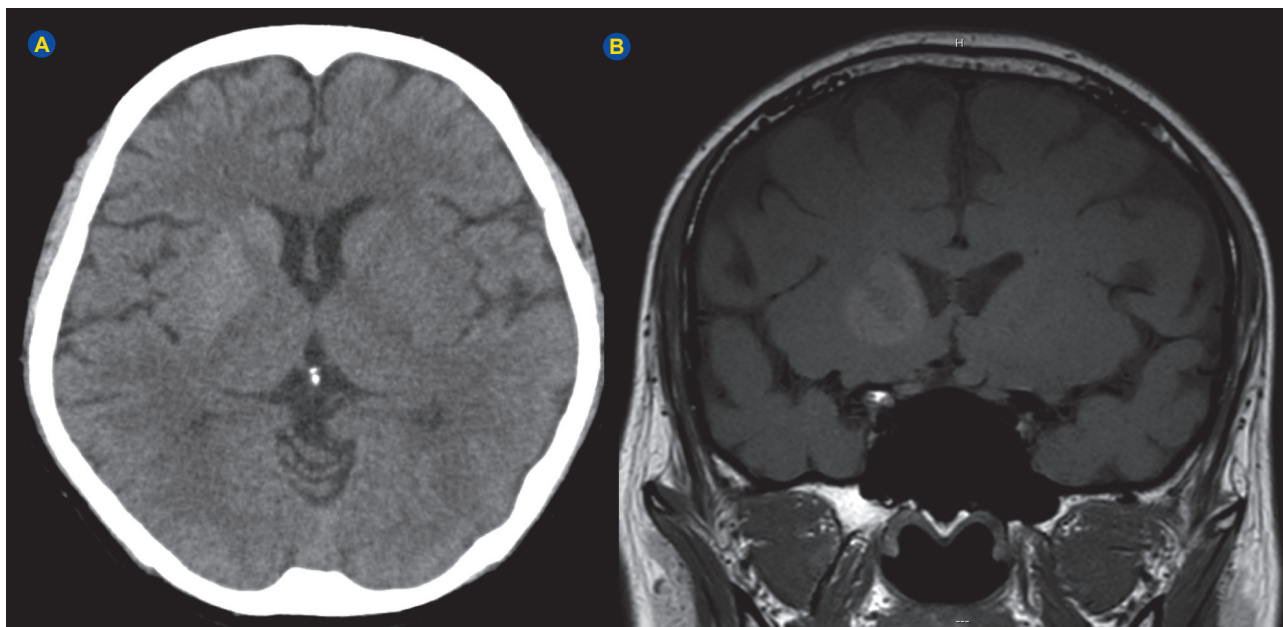
1. Zangmo R, Singh N, Kumar S, Vatsa R. Second look of endosalpingiosis: a rare entity. *J Obstet Gynecol India*. 2017;67:299–301.
2. Singh N, Murali S, Zangmo R. Florid cystic endosalpingiosis, masquerading as malignancy in a young patient: a brief review. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2013201645.
3. Kajo K, Žúbor P, Machálek K, Plank L, Višňovský J. Tumor-like manifestation of endosalpingiosis in uterus: a case report. *Pathol Res Pract*. 2005;201:527-30.
4. Ong N, Maher P, Pyman J, Readman E, Gordon S. Endosalpingiosis, an unrecognized condition: report and literature review. *Gynecol Surg*. 2004;1:11-4.
5. Habiba M, Brosens I, Benagiano G. Müllerianosis, endocervicosis, and endosalpingiosis of the urinary tract: a literature review. *Reprod Sci*. 2018;25:1607-18.
6. Sampson JA. Postsalpingectomy endometriosis (endosalpingiosis). *Am J Obstet Gynecol*. 1930;20:443-80.
7. Cil AP, Atasoy P, Kara SA. Myometrial involvement of tumor-like cystic endosalpingiosis: A rare entity. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32:106-10.
8. Suárez-Vilela D, Miguel Izquierdo-García F, Méndez-Alvarez JR, Domínguez-Iglesias F. Florid cystic endosalpingiosis inside a uterine subserous leiomyoma. *Pathology*. 2009;41:401-3.
9. Nixon KE, Schoolmeester JK, Bakkum-Gamez JN. Florid cystic endosalpingiosis with uterine preservation and successful assisted reproductive therapy. *Gynecol Oncol Reports*. 2018;25:8-10.
10. Esselen KM, Terry KL, Samuel A, Elias KM, Davis M, Welch WR, et al. Endosalpingiosis: more than just an incidental finding at the time of gynecologic surgery? *Gynecol Oncol*. 2016;142:255-60.



Phronpan CHUTPIBOONWAT<sup>1,2</sup>, Aurauma CHUTINET<sup>2,3</sup>, Borwonkhun TONTIWUTIKUL<sup>2,4</sup>, Thiti SNABBOON<sup>✉2,4</sup>  
*Acta Med Port* 2021 Dec;**34(12):874-875** • <https://doi.org/10.20344/amp.13111>

**Keywords:** Corpus Striatum; Diabetes Complications; Diabetes Mellitus, Type 2/ complications

**Palavras-chave:** Complicações da Diabetes; Corpo Estriado; Diabetes Mellitus Tipo 2/complicações



**Figura 1** – Hyperdensity on non-contrast CT (A) and hypersignal intensity on T1-weighted magnetic resonance imaging (B) of the brain were shown in the right caudate and right putamen area

A 45-year-old poorly controlled type 2 diabetes mellitus Asian man presented with a three-day history of involuntary, jerky movements of his left upper and lower extremities. Laboratory results revealed plasma glucose of 615 mg/dL and normal osmolality with absent ketoacidosis. The diagnosis of hyperglycemic-induced hemi-ballism or diabetic striatopathy (DS) was confirmed by his imaging study (Fig. 1). His abnormal movements had completely disappeared after hyperglycemic correction with insulin and intravenous fluid.

DS is defined by the chorea-ballismus movements and striatal abnormalities on neuroimaging.<sup>1</sup> Characteristic radiologic findings are hyperdensity on computed tomography scan and hyperintensity on T1-weighted magnetic resonance image in the contralateral striatum. However, these findings are also described in other metabolic encephalopa-

thies or stroke. The proposed mechanisms are the depletion of inhibitory striatal neurotransmitters from vasculopathy, hyperosmolarity or hyperviscosity. Treatment includes hyperglycemic correction and sometimes, additional drugs including neuroleptic agents may be required. Complete clinical and radiologic resolutions are usually varying from days to months.

#### AUTHORS CONTRIBUTION:

PC, AC: Management of the patient and draft of the manuscript.

BT: Management of the patient.

TS: Management of the patient, draft and critical review of the manuscript.

1. Department of Medicine. Lat Krabang Hospital. Bangkok Metropolitan Administration. Bangkok. Thailand.

2. Department of Medicine. Faculty of Medicine. Chulalongkorn University. Bangkok. Thailand.

3. Chulalongkorn Stroke Center. King Chulalongkorn Memorial Hospital. Thai Red Cross Society. Bangkok. Thailand.

4. Excellent Center in Diabetes, Hormone and Metabolism. King Chulalongkorn Memorial Hospital. Thai Red Cross Society. Bangkok. Thailand.

✉ **Autor correspondente:** Thiti Snaboon. [thiti.s@chula.ac.th](mailto:thiti.s@chula.ac.th)

**Recebido:** 11 de novembro de 2019 - **Aceite:** 10 de abril de 2020 - **First published:** 26 de maio de 2020 - **Online issue published:** 02 de novembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021





#### **PROTECTION OF HUMANS AND ANIMALS**

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

#### **DATA CONFIDENTIALITY**

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

#### **INFORMED CONSENT**

Obtained.

#### **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. Abe Y, Yamamoto T, Soeda T, Kumagai T, Tanno Y, Kubo J, et al. Diabetic striatal disease: clinical presentation, neuroimaging, and pathology. Intern Med. 2009;48:1135-41.

# Telangiectasia Hemorrágica Hereditária: Proposta de Protocolo de Referência Interdisciplinar

## Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Proposal of a Multidisciplinary Referral Guideline



Isabel COSTA<sup>1</sup>, Inês GONÇALVES<sup>2</sup>, Sofia MENDES<sup>3</sup>, Maria João ARAÚJO<sup>4</sup>, Regina CALDAS<sup>5</sup>, Berta RODRIGUES<sup>1</sup>, Luís DIAS<sup>1</sup>

Acta Med Port 2021 Dec;34(12):876-881 • <https://doi.org/10.20344/amp.14934>

**Palavras-chave:** Telangiectasia Hemorrágica Hereditária/diagnóstico; Telangiectasia Hemorrágica Hereditária/tratamento  
**Keywords:** Telangiectasia, Hereditary Hemorrhagic/diagnosis; Telangiectasia, Hereditary Hemorrhagic/therapy

### INTRODUÇÃO

A telangiectasia hemorrágica hereditária (THH), é uma doença da angiogénese, caracterizada pelo aparecimento de estruturas vasculares anómalas, designadas por malformações vasculares (MAV). Trata-se de uma doença rara, de transmissão autossómica dominante e multissistémica, cuja clínica se relaciona com os locais tipicamente mais afectados (pele, mucosas e órgãos viscerais). A epistáxis recorrente é a manifestação mais comum, ocorre em 95% dos casos e constitui o factor mais limitante na qualidade de vida dos doentes.<sup>1</sup> Apesar de apresentarem uma esperança média de vida igual à da população em geral, sabe-se que doentes com THH apresentam pior qualidade de vida. Zarrabeitia *et al* (2017) mostrou que a mesma está afectada em todas as dimensões avaliadas no seu estudo (mobilidade, auto-cuidado, actividades da vida diária, dor/desconforto e ansiedade/depressão), apresentando pontuações semelhantes a outras doenças crónicas. Os doentes mais velhos, do sexo masculino e portadores de mutações *ACVRL1* parecem apresentar pior qualidade de vida.<sup>2</sup>

Os doentes com suspeita de THH são frequentemente referenciados pelos cuidados de saúde primários, para vigilância em consulta hospitalar. Como doença multiorgânica, a sua abordagem deve ser multidisciplinar. Programas de rastreio de indivíduos assintomáticos e algumas recomendações terapêuticas têm sido propostos por alguns autores. No entanto, a dúvida, nem sempre fácil de esclarecer, centra-se desde sempre na seguinte questão: “quando e a quem devemos referenciar os doentes com esta patologia?”.

Como tal, os autores passam a apresentar uma proposta de protocolo hospitalar de actuação clínica baseada na sua experiência clínica com 56 indivíduos com o diagnóstico confirmado de THH seguidos no Hospital de Braga aliada a uma revisão extensa das últimas recomendações

disponíveis na literatura acerca do diagnóstico, abordagem e tratamento desta patologia. Neste projecto foram incluídas recomendações de várias especialidades hospitalares (Medicina Interna, Otorrinolaringologia, Gastroenterologia, Pneumologia e Dermatologia). As características da população seguida e tratada na nossa instituição, assim como a nossa experiência clínica até à data de publicação do presente artigo encontram-se resumidamente listadas na Tabela 1.

### Proposta de protocolo

#### 1. Diagnóstico clínico e molecular

A THH pode ser diagnosticada através da história clínica e do exame objectivo, utilizando os critérios de Curação.<sup>3</sup> O diagnóstico pode também ser confirmado através da identificação de mutações genéticas em *ENG*, *ACVRL1* ou no gene *SMAD4* (*mothers against decapentaplegic homolog 4*).<sup>1,4</sup> No entanto, o estudo genético não é necessário para realizar o diagnóstico.

#### 2. Estudo e seguimento

Pela natureza multissistémica da THH, os autores recomendam o seguimento em consulta de Medicina Interna. A avaliação ideal destes doentes inclui a pesquisa regular de sinais e sintomas associados às principais repercussões sistémicas da doença, tais como:

2.1. Défice de ferro/anemia: está indicada a monitorização periódica da hemoglobina (Hb), hematócrito, reticulócitos e ferritina, assim como a avaliação da necessidade de suplementação de ferro ou transfusão de sangue.

2.2. Epistáxis: a escala *Epistaxis Severity Score* (Tabela 2)<sup>5</sup> deve ser aplicada a todos os doentes, tendo em vista a correta estratificação da doença.<sup>6</sup>

2.3. Hemorragia gastrointestinal: A frequência de hemorragia do foro gastrointestinal (GI) na THH é de

1. Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Hospital de Braga. Braga. Portugal.

2. Serviço de Medicina Interna. Hospital de Braga. Braga. Portugal.

3. Serviço de Gastroenterologia. Hospital de Braga. Braga. Portugal.

4. Serviço de Pneumologia. Hospital de Braga. Braga. Portugal.

5. Serviço de Dermatologia e Venereologia. Hospital de Braga. Braga. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Isabel Costa. [isabelcostaori@gmail.com](mailto:isabelcostaori@gmail.com)

**Recebido:** 16 de novembro de 2020 - **Aceite:** 09 de fevereiro de 2021 - **First published:** 28 de abril de 2021 - **Online issue published:** 02 de dezembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021



**Tabela 1** – Características sociodemográficas e clínicas da população com diagnóstico confirmado de THH seguida na instituição

<b>Idade actual</b> (anos)	62,3 (40 - 86)
<b>Idade de diagnóstico</b> (anos)	33,9 (12 - 53)
<b>Critérios de Curaçau presentes</b>	%
4	52
3	48
2	0
1	0
Epistaxis	100
Lesões viscerais	72
Telangiectasias mucocutâneas	80
História familiar	88
<b>Familiares de 1º grau afectados</b>	
0	12
1 - 2	20
3 - 5	28
> 5	40
<b>Atingimento orgânico</b> (para além do foro ORL)	
Nenhum	8
Gastrointestinal	52
Pulmonar	12
Cerebral	20
Hepático	4
Dermatológico	24
<b>Tratamento da epistáxis disponíveis/realizados</b>	
Sem necessidade de tratamento/medidas conservadoras	35,7 (n = 20)
Coagulação a laser	5,4 (n = 3)
Embolização nasal	35,7 (n = 20)
Radioterapia hemostática	21,4 (n = 12)
Anticorpo monoclonal anti-VEGF	1,8 (n = 1)

aproximadamente 25%. Os autores aconselham avaliação endoscópica do trato GI no caso de anemia desproporcional à severidade da epistáxis, hemorragia evidente do foro GI, ou no caso de dúvidas no diagnóstico.<sup>4,7</sup>

2.4. MAV hepáticas: na presença de sinais e sintomas sugestivos, o estudo deve ser iniciado com ecografia abdominal com estudo Doppler ou TC abdominal. Nos doentes assintomáticos, a pesquisa de MAV hepáticas é controversa, podendo ser realizada para suportar o diagnóstico de THH.<sup>4,7</sup>

2.5. MAV pulmonares: as MAV pulmonares ocorrem em 30% - 50% dos indivíduos com THH. Está recomendada a pesquisa de MAV pulmonares em todos os casos confirmados com THH. O rastreio em doentes assintomáticos deve ser realizado através de ecocardiograma transtorácico contrastado com solução salina agitada. Na presença de sintomas, deverá ser pedido o estudo com tomografia computadorizada (TC) do tórax com contraste. Nestes casos, perante a confirmação de um *shunt* pulmonar direito-esquerdo, os doentes devem realizar posteriormente estudo com TC tórax ou angio-TC. Em caso de estudo negativo,

está recomendado novo rastreio dentro de cinco anos (ou mais precocemente se início de sintomas/eventos pulmonares). Doentes com o diagnóstico confirmado de MAV pulmonares devem receber profilaxia antibiótica previamente a procedimentos dentários, outros procedimentos não estéreis ou cirurgias.<sup>4,7,8</sup>

2.6. MAV cerebrais: a nível cerebral, as MAV estão presentes desde o nascimento e ocorrem em cerca de 10% - 12% dos casos. Nos doentes assintomáticos, a pesquisa de MAV cerebrais deve ser ponderada se história familiar de hemorragia cerebral, mutação genética em *ENG* e *SMAD4* e após discussão dos riscos e benefícios com o doente (Fig. 1). Por outro lado, alguns autores defendem que o rastreio de MAV cerebrais deve ser realizado o mais precocemente possível no caso de diagnóstico confirmado, preferencialmente no primeiro ano de vida. A sua confirmação diagnóstica deverá ser feita com recurso à ressonância magnética (RM) cerebral com contraste de gadolínio.<sup>3-6,8</sup> A avaliação por Neuroradiologia e Neurocirurgia dita a necessidade de tratamento.<sup>9,10</sup>

Tabela 2 – *Epistaxis severity score* (adaptado de Hoag JB *et al*, 2010)<sup>12</sup>

- a. Com que frequência apresenta epistaxis?
0. < mensalmente
  1. 1 vez por mês
  2. 1 vez por semana
  3. Várias vezes por semana
  4. 1 vez por dia
  5. Várias vezes por dia
- b. Quanto tempo costuma durar um episódio de epistaxis?
0. < 1 minuto
  1. 1 - 5 minutos
  2. 6 - 15 minutos
  3. 16 - 30 minutos
  6. > 30 minutos
- c. Como descreveria a intensidade típica dos episódios?
0. Não é tipicamente profusa
  1. Tipicamente profusa
- d. Alguma vez recorreu a ajuda médica por epistaxis?
0. Não
  1. Sim
- e. Está neste momento anémico?
0. Não
  1. Sim
- f. Alguma vez recebeu uma transfusão (especificamente por epistaxis)?
0. Não
  1. Sim

### 2.7. Considerações especiais

- Grávidas: a gravidez em mulheres com THH deverá ser considerada de alto risco. Durante a gravidez assiste-se geralmente a um crescimento das MAV pulmonares. Como tal, e se possível, as mesmas deverão ser pesquisadas e tratadas antes do início da mesma. Em mulheres a quem não foi excluída a presença de MAV cerebrais, deverá ser evitado o prolongamento da segunda fase do parto.<sup>4,7</sup>
- Crianças: é importante que os pais ou cuidadores conheçam os sinais de alarme, para que os sintomas sejam rapidamente investigados e controlados. Em crianças assintomáticas, a decisão de investigar MAV é controversa, uma vez que se desconhece o risco de complicações ou o seu impacto na história natural da doença. Alguns autores advogam o rastreio de MAV cerebrais logo na infância através de RM cerebral, com repetição do estudo após o início da puberdade.<sup>4,7,9</sup>

### 2.8. Avaliação da qualidade de vida

Deverá ser realizada uma avaliação regular do impacto da THH na qualidade de vida dos doentes seguidos em consulta hospitalar. A repercussão a nível físico, psicológico e emocional dos sintomas, assim como as consequências a nível profissional e social na vida dos doentes deverá ser avaliado através de questionários devidamente validados

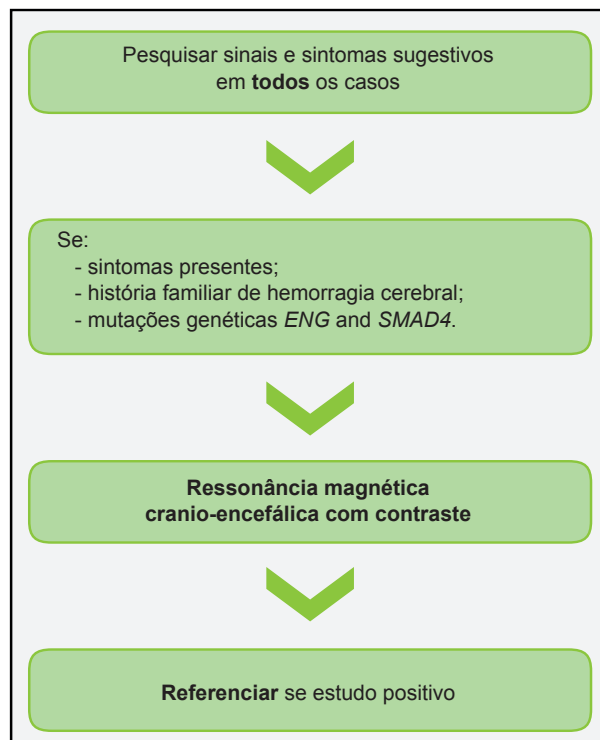


Figura 1 – Fluxograma de investigação de MAV cerebrais e de referência à Neurocirurgia

(ex. EuroQol 5D-3L).

### 3. Referenciação inter-especialidade

3.1. Otorrinolaringologia: todos os doentes deverão ser orientados para consulta de ORL. O *modus operandi* para os doentes com THH inclui a avaliação sistematizada dos episódios de epistáxis por parte do otorrinolaringologista. O escalonamento terapêutico deve ser realizado consoante os diferentes graus de gravidade da doença (Tabela 1). A prevenção dos episódios de epistáxis constitui o pilar do controlo da doença e aplica-se a todos os graus de gravidade. A humedificação e hidratação da mucosa nasal, a evicção de fatores desencadeantes e o aconselhamento dietético devem fazer parte da abordagem primária ao doente com THH. Na doença ligeira o tratamento deve ser essencialmente tópico, através de pomadas hemostáticas e antibióticas.<sup>10</sup> Na fase de doença moderada, a coagulação com *laser* é uma das opções recomendadas em vários centros de referência, sendo benéfico tanto nas lesões da mucosa nasal como da cavidade oral. Também o bevacizumab tópico (em pomada ou injectável) é uma opção segura, apesar de apresentar eficácia ainda controversa.<sup>11</sup> Para a doença severa, os recursos terapêuticos são limitados e com resultados pouco consistentes. O bevacizumab intravenoso tem assumido um papel crescente no controlo da doença moderada a grave, pelo que os autores recomendam o seu uso em casos refractários e muito seleccionados. A oclusão nasal é uma opção cirúrgica que deve ser considerada na doença moderada a grave, crónica e refractária a outras medidas.<sup>1,4,7</sup>

3.2. Gastroenterologia: para o diagnóstico de MAV hepáticas, está indicada a realização de ecografia abdominal com estudo Doppler ou TC abdominal.<sup>7</sup> Em caso de confirmação diagnóstica ou nos casos de necessidade de tratamento endoscópico de telangiectasias GI, o doente deverá ser referenciado para consulta de Gastroenterologia (Fig. 2). Nos doentes com o diagnóstico de THH e mutação no gene *SMAD4* está recomendada a referenciação a consulta de Gastroenterologia para o rastreio de polipose juvenil e neoplasia GI. Nestes casos, deverá ser realizada colonoscopia e endoscopia digestiva alta a cada 1 - 2 anos a partir dos 12 - 15 anos de idade.<sup>4,7</sup>

3.3. Pneumologia: A avaliação por Pneumologia está indicada no caso de aparecimento de complicações associadas às MAV pulmonares, nomeadamente hemoptises e hemotórax (Fig. 3). Não obstante, na presença de sintomas e sinais sugestivos de hemoptises, qualquer médico deverá reencaminhar o doente para realização urgente de angio-TC torácico. Isto aplica-se também a situações de emergência, uma vez que este exame permite identificar o local da hemorragia, possíveis causas de hemorragia e permite um melhor planeamento do tratamento.

3.4. Dermatologia: O reconhecimento do padrão típico das telangiectasias cutâneas na THH é essencial para um diagnóstico mais precoce da doença (Fig. 4).<sup>12</sup> Nos doentes com diagnóstico estabelecido de THH, a referenciação para tratamento das lesões cutâneas está indicada nos casos sintomáticos (hemorragia e/ou dor) ou se o impacto estético interferir negativamente com a qualidade de vida do doente.

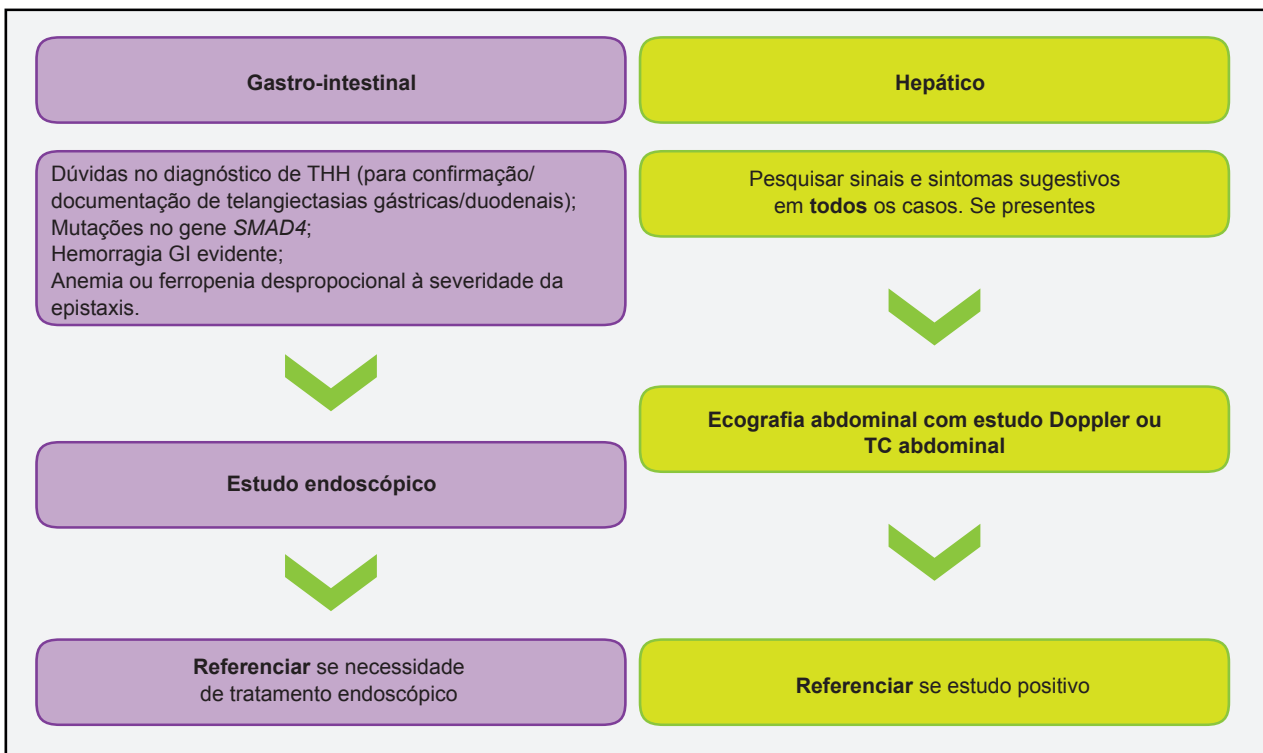


Figura 2 – Fluxograma de investigação e referenciação à consulta de Gastroenterologia

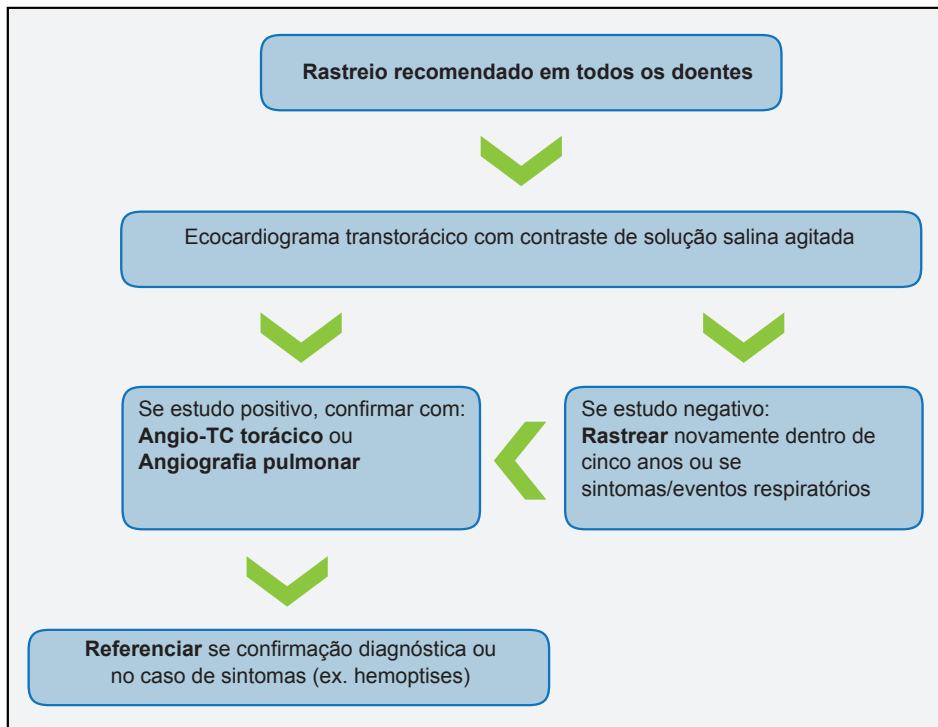


Figura 3 – Fluxograma de investigação e referência à consulta de Pneumologia

3.5. Genética médica: A THH é uma doença autossómica dominante, com penetrância e fenótipo variável. Apesar de não ser necessário para o diagnóstico, o estudo genético deve ser ponderado em todos os doentes com suspeita ou diagnóstico desta patologia (Fig. 5). O diagnóstico genético em doentes assintomáticos ou paucissintomáticos, mas com familiares de primeiro grau com mutação para THH conhecida não é consensual, pelo que deve ser discutido com o doente e avaliado individualmente. Sugere-se, no entanto, a referência de possíveis portadores para rastreio pré-concepcional e de crianças com progenitores afetados, para diagnóstico precoce e prevenção de complicações associadas.<sup>1,4,7</sup>

**CONCLUSÃO**

Sendo definida como uma doença rara, a abordagem sistematizada e uniformizada do doente torna-se crucial no rastreio, diagnóstico e prevenção das complicações associadas à THH, assim como na melhor compreensão da doença. Como tal, através das propostas de referência hospitalar apresentadas no presente artigo, os autores

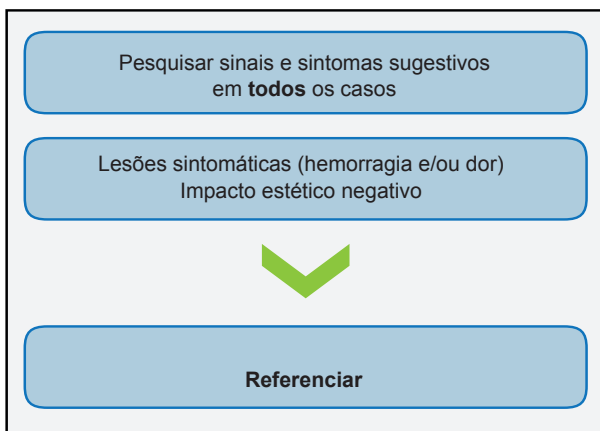


Figura 4 – Fluxograma de investigação e referência à consulta de Dermatologia

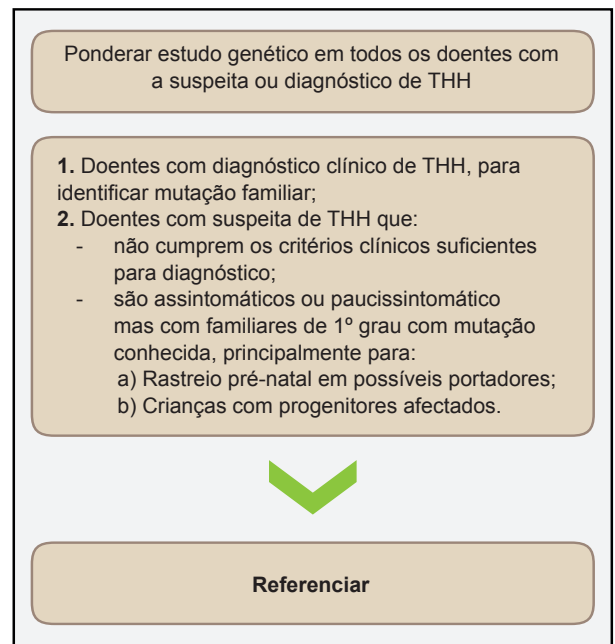


Figura 5 – Fluxograma de investigação e referência à consulta de Genética Médica

oferecem um contributo importante na prática clínica de profissionais de várias especialidades hospitalares.

### CONTRIBUTO DOS AUTORES

IC: Aquisição, análise e interpretação de dados. Redação e revisão crítica do artigo.

IG, SM, MJA, BR, RC: Contribuição substancial para a concepção do trabalho. Redação do artigo e aprovação da versão final.

LD: Revisão crítica do trabalho e aprovação da versão final.

### REFERÊNCIAS

1. Govani F, Shovlin C. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:860–71.
2. Zarrabeitia R, Fariñas-Álvarez C, Santibáñez M, Señaris B, Fontalba A, Botella LM, et al. Quality of life in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *Health Qual Life Outcomes.* 2017;15:19.
3. Shovlin C, Guttmacher A, Buscarini E, Faughnan M, Hyland R, Westermann C, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet.* 2000;91:66-7.
4. Faughnan M, Palda V, Garcia-Tsao G, Geisthoff U, McDonald J, Proctor D, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2011;48:73-87.
5. Hoag JB, Terry P, Mitchell S, Reh D, Merlo CA. An epistaxis severity score for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope.* 2010;120:838-43.
6. Hoag J, Terry P, Mitchell S, Reh D, Merlo C. An epistaxis severity score for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope.* 2010;120:838-43.
7. Faughnan M, Mager J, Hetts S, Palda V, Lang-Robertson K, Buscarini E, et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med.* 2020;173:989-1001.
8. Curie A, Lesca G, Cottin V, Ederly P, Bellon G, Faughnan M, et al. Long-term follow-up in 12 children with pulmonary arteriovenous malformations: confirmation of hereditary hemorrhagic telangiectasia in all cases. *J Pediatr.* 2007;151:299–306.
9. Easey A, Wallace G, Hughes J, Jackson J, Taylor W, Shovlin C. Should asymptomatic patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT) be screened for cerebral vascular malformations? Data from 22 061 years of HHT patient life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74:743-8.
10. Eker O, Boccardi E, Sure U. European Reference Network for Rare Vascular Diseases (VASCERN) position statement on cerebral screening in adults and children with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15:165.
11. Stokes P, Rimmer J. Intranasal bevacizumab in the treatment of HHT-related epistaxis: a systematic review. *Rhinology.* 2018;56:3-10.
12. Barbosa A, Hans-Filho G, Vicari C, Medeiros M, Couto D, Takita L. Rendu-Osler-Weber syndrome: dermatological approach. *An Bras Dermatol.* 2015;90:S226-8.

### AGRADECIMENTOS

A Valerie Lund, Professora Emérita de Rinologia na University College London e médica Otorrinolaringologista no Royal National Throat Nose and Ear Hospital pelo apoio na concepção do presente protocolo através da sua vasta experiência clínica na área.

### CONFLITOS DE INTERESSE

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

## Doenças Cardiovasculares nas Pessoas com Doença Mental Grave: A Importância do Diagnóstico

### Cardiovascular Diseases in People with Severe Mental Illness: The Importance of Diagnosis

**Palavras-chave:** Comportamento de Redução do Risco; Doenças Cardiovasculares; Diagnóstico Precoce; Perturbações Mentais  
**Keywords:** Cardiovascular Disease; Early Diagnosis; Mental Disorders; Risk Reduction Behavior

Caro Editor,

Foi com interesse que li o artigo “Atividade Física Durante a Pandemia de COVID-19 em Pessoas com Doença Mental Grave: Perspetiva Sobre a Realidade Portuguesa”<sup>1</sup> publicado no número de setembro de 2021 da Acta Médica Portuguesa.

De facto, a pandemia veio reduzir o acesso a atividade física para todos. No caso dos doentes com doença mental grave, o grau de atividade física é baixo, com a agravante de serem comuns as comorbilidades de doenças cardiovasculares tais como obesidade, diabetes, hipertensão e dislipidemia.

Neste sentido, Nielsen *et al*<sup>2</sup> referem que os doentes com esquizofrenia ou doença bipolar têm uma esperança média de vida 15 - 20 anos inferior à da população geral. Apesar de as causas de morte não naturais (suicídio, acidentes) serem associadas a doentes com estas patologias, 70% morrem de doenças orgânicas. As doenças cardiovasculares são responsáveis pela morte de cerca de 25% dos doentes com esquizofrenia e de 33% dos doentes com doença bipolar.

É frequente a existência de um estilo de vida não saudável nos doentes com esquizofrenia - alimentação desa-

dequada, hábitos tabágicos, sedentarismo e inatividade física. De acrescentar que o tratamento com medicação antipsicótica pode estar associado a aumento de peso, aumento do risco de hipertensão, dislipidemia e diabetes *mellitus*, pelo que o controlo dos factores de risco deveria ser mais apertado.<sup>2,3</sup>

Adicionalmente, e tendo em conta o maior grau de privação social, existe uma redução na adesão à terapêutica e na procura de avaliação médica, o que também diminui as oportunidades de diagnóstico.

Tendo em conta esta problemática, a European Psychiatric Association (EPA), apoiada pela European Association for the Study of Diabetes (EASD) e pela European Society of Cardiology (ESC) publicaram um documento com o objetivo de melhorar os cuidados prestados a estes doentes, promovendo a cooperação e cuidados partilhados entre os psiquiatras e os médicos de família.<sup>3</sup> São reportadas baixas taxas de tratamento de hipertensão, dislipidemia e diabetes nos doentes com esquizofrenia, a título de exemplo.

Assim, a comunicação entre colegas pode desempenhar um papel ativo crucial na garantia de que os doentes com doença mental grave são observados, acompanhados e tratados de acordo com as suas doenças.<sup>3</sup>

#### CONFLITOS DE INTERESSE

A autora declara 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

- Costa R, Bastos T, Gomes E, Correia R. Physical activity during the COVID-19 pandemic in people with severe mental disorders: an overview of the Portuguese reality. *Acta Med Port.* 2021;34:569.
- Nielsen RE, Banner J, Jensen SE. Cardiovascular disease in patients with severe mental illness. *Nat Rev Cardiol.* 2020;18:136-45.
- De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Möller HJ.

Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry.* 2009;24:412-24.

Marta BERNARDO✉<sup>1</sup>

1. Unidade de Saúde Familiar Andreas. Mafra. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Marta Bernardo. [wmartabernardo@gmail.com](mailto:wmartabernardo@gmail.com)

**Recebido:** 02 de setembro de 2021 - **Aceite:** 22 de setembro de 2021 - **Online issue published:** 02 de dezembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021

<https://doi.org/10.20344/amp.17103>





## Seguimento de Doentes com Carcinoma Diferenciado da Tiróide nos Cuidados de Saúde Primário: Estamos a Postos?

### Primary Health Care Follow-up of Patients with Differentiated Thyroid Cancer: Are We Ready?

**Palavras-chave:** Cuidados de Saúde Primários; Neoplasias da Tiróide

**Keywords:** Primary Health Care; Thyroid Neoplasms

Caro Editor,

No internato de Medicina Geral e Familiar (MGF), os estágios hospitalares constituem oportunidades de contacto entre os cuidados de saúde primários (CSP) e as especialidades. O estágio de Endocrinologia mostrou-nos a necessidade de atualização no seguimento dos doentes com carcinoma diferenciado da tiróide (CDT).

O número de sobreviventes de CDT tem vindo a crescer, em resultado do aumento da incidência da doença, elevada taxa de sobrevivência a cinco anos, e idade jovem ao diagnóstico.<sup>1</sup>

Em Portugal, os dados do Registo Oncológico Regional do Norte confirmam-no: o número de novos casos de cancro da tiróide foi de 696 e 753, em 2013 e 2018 respetivamente, com 992 previstos para 2020.<sup>2</sup> Em dezembro de 2020, encontravam-se codificados com 'Neoplasia Maligna da Tiróide' 14 610 utentes no Norte e 32 510 no país.<sup>3</sup> Apesar do aumento da incidência, a sobrevida mantém-se elevada, sendo de 95,1% aos cinco anos,<sup>4</sup> com 73% dos diagnósticos a ocorrer entre os 25 e os 64 anos.<sup>2</sup>

A monitorização a longo prazo torna-se incomportável a nível hospitalar, dado o elevado número de doentes, e nem sempre tem justificação clínica. Torna-se essencial uma articulação regular entre a Endocrinologia e a MGF, para um seguimento de acordo com a evidência atual, adequado à realidade de cada local e das suas instituições.

O tratamento do CDT inclui cirurgia (tiroidectomia ou lobectomia), seguido ou não de terapêutica ablativa com iodo radioativo e, maioritariamente, suplementação com levotiroxina. Doentes com baixo risco inicial e excelente resposta ao tratamento, segundo as orientações da American Thyroid Association,<sup>5</sup> apresentam um risco de recorrência entre os cinco e os 10 anos de 1% a 4%,<sup>5</sup> e poderão ser seguidos nos CSP, não estando definido um limite temporal

para o fim do mesmo.

Os parâmetros a avaliar são: em cada ano, hormona estimulante da tiroide (TSH), com alvo entre 0,5 - 2,0 mU/L; a cada um a dois anos, tiroglobulina (Tg), com valores alvo < 0,2 ng/mL (se tiroidectomia ± tratamento com iodo) ou < 30 ng/mL (se lobectomia); a cada um a dois anos, anticorpos (AC) anti-Tg, valorizando-se uma elevação a partir do valor basal (medição em paralelo com a de tiroglobulina, pois estes interferem com o seu doseamento e conduzem a um valor falsamente normal) e ecografia cervical a cada 12 a 24 meses. Na suspeita de recidiva, deverá referenciar-se para consulta hospitalar.

Os doentes com CDT de baixo risco inicial e excelente resposta ao tratamento poderão manter-se nos CSP, exigindo-se adequação do número de utentes na lista de cada médico e protocolos discutidos entre especialidades e adequados às instituições.

#### CONTRIBUTO DOS AUTORES

ACO: Sugestão do tema, elaboração do conteúdo, escrita do manuscrito, revisão de rascunhos e aprovação da versão final.

PF, VF, AMM: Elaboração do conteúdo, escrita do manuscrito, revisão de rascunhos e 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

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

#### REFERÊNCIAS

1. Lim H, Devesa S, Sosa J, Check D, Kitahara C. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*. 2017;317:1338-48.
2. RORENO. Projeções da incidência de cancro na Região Norte - 2013, 2015 e 2020. Porto: Instituto Português de Oncologia do Porto; 2013.
3. Bilhete de Identidade dos Cuidados de Saúde Primários (BI-CSP) dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde. [consultado 2021 mar 11]. Disponível em: <https://bicsp.min-saude.pt/>.
4. Registo Oncológico Regional do Norte. Sobrevivência Global, Doentes diagnosticados em 2009-10 Região Norte. Porto: Instituto Português de Oncologia do Porto; 2017.
5. American Thyroid Association. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26:1-133.

Ana Catarina OLIVEIRA<sup>1</sup>, Patrícia FINO<sup>2</sup>, Vera FERNANDES<sup>3</sup>, Ana Margarida MONTEIRO<sup>3</sup>

1. Unidade de Saúde Familiar do Minho. Braga. Portugal.

2. Unidade de Saúde Familiar Alcaldes de Faria. Barcelos. Portugal.

3. Serviço de Endocrinologia. Hospital de Braga. Braga. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Ana Catarina Oliveira. [anacdoliveira@gmail.com](mailto:anacdoliveira@gmail.com)

**Recebido:** 25 de abril de 2021 - **Aceite:** 30 de setembro de 2021 - **Online issue published:** 02 de dezembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021

<https://doi.org/10.20344/amp.16446>



## Perturbação do Espectro do Autismo: A Ligação Entre Cuidados de Saúde Primários e Secundários

### Autism Spectrum Disorder: The Link Between Primary and Secondary Health Care

**Palavras-chave:** Cuidados de Saúde Primários; Criança; Perturbação do Espectro do Autismo/diagnóstico; Rastreio

**Keywords:** Autism Spectrum Disorder/diagnosis; Child; Primary Health Care

Caro Editor,

Foi com grande entusiasmo que li o artigo “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”<sup>1</sup> publicado no número de outubro de 2021 da Acta Médica Portuguesa.

Como é descrito pelos autores do artigo, a maioria das referências para consulta hospitalar especializada são feitas através dos cuidados de saúde primários que, ao identificarem crianças com suspeita de perturbação do espectro do autismo (PEA), permitem um diagnóstico e intervenção terapêutica precoces, o que terá um impacto considerável no prognóstico e evolução da PEA.<sup>1</sup>

O diagnóstico desta perturbação é clínico,<sup>1,2</sup> pelo que a proximidade entre médico de família e utente é crucial na identificação de sinais de alarme.

No entanto, a técnica mais frequentemente usada em cuidados de saúde primários para avaliação do desenvolvimento é a avaliação clínica informal que deteta menos de 30% das crianças com problemas de desenvolvimento.<sup>3</sup>

Neste sentido, e considerando que os instrumentos de rastreio validados têm sensibilidade e especificidade entre os 70% e os 90%,<sup>3</sup> torna-se fundamental a aplicação do

rastreio universal destas perturbações. O Programa Nacional de Saúde Infantil e Juvenil preconiza a aplicação da ferramenta M-CHAT em todas as consultas de vigilância dos 18 meses, uma iniciativa reforçada com a publicação da norma “Abordagem Diagnóstica e Intervenção na Perturbação do Espectro do Autismo em Idade Pediátrica e no Adulto”<sup>2</sup> que veio uniformizar a avaliação destas crianças.

As razões pelas quais este rastreio tem baixa aplicabilidade nos cuidados de saúde primários podem prender-se com a sobrecarga do número de utentes por lista, o que invariavelmente impõe tempos de consulta reduzidos, ou com a falta de um separador com este questionário – ou de um campo para introdução do seu resultado, se aplicado - no *software* utilizado na grande maioria das unidades de saúde.

Neste sentido, na minha unidade de formação efetuou-se um trabalho de melhoria contínua da qualidade, para sensibilização dos profissionais para a importância deste rastreio e para a melhoria dos registos clínicos nesta população. Desta intervenção resultou um aumento de 33,3% no rastreio destas crianças.

É importante estreitar a ligação entre cuidados de saúde primários e secundários, aprimorando as vias de comunicação e a partilha de conhecimentos, de forma que haja mais e melhores diagnósticos com consequente melhoria nos cuidados de saúde prestados.

#### CONFLITOS DE INTERESSE

A autora declara a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

#### FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho foi realizado sem contributo de subsídios ou bolsas.

#### REFERÊNCIAS

1. Martins Halpern C, Silva PC, Costa D, Nascimento MJ, Reis JM, 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 Med Port. 2021;34:657-63.
2. Direção Geral da Saúde. Abordagem diagnóstica e intervenção na

perturbação do espectro do autismo em idade pediátrica e no adulto. Norma DGS nº 002/2019. Lisboa: DGS; 2019.

3. Direção Geral da Saúde. Programa Nacional de Saúde Infantil e Juvenil. Lisboa: DGS; 2013.

Tatiana ALMEIDA✉<sup>1</sup>

1. Unidade de Saúde Familiar São João da Talha. Agrupamento de Centros de Saúde Loures Odivelas. Loures. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Tatiana Almeida. [tat.sousa.almeida@gmail.com](mailto:tat.sousa.almeida@gmail.com)

**Recebido:** 25 de outubro de 2021 - **Aceite:** 27 de outubro de 2021 - **Online issue published:** 02 de dezembro de 2021

Copyright © Ordem dos Médicos 2021

<https://doi.org/10.20344/amp.17382>





PubMed

