

AMP

ACTA
MÉDICA
PORTUGUESA

A Revista Científica da Ordem dos Médicos



3 | 24

Número 3
Série II
Lisboa

Volume 37
Março 2024
Publicação Mensal

Director: Bastonário da Ordem dos Médicos, **Carlos Cortes**

Director-Adjunto e Editor: **Tiago Villanueva**

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

Coordenação Editorial: Carla de Sousa **Assistente Editorial:** Bruna Duarte **Editor de Imagem:** 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)

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

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

Assinaturas: Nacional: 300 Euros; Internacional: 350 Euros

AMP37(3) - Março de 2024



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/estatuto-editorial>

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

Conselho Científico

Álvaro Cohen

Representante do Colégio da Competência de Ecografia Obstétrica Diferenciada da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Ana Isabel Santos

Representante do Colégio de Especialidade de Medicina Nuclear da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Ana Rita Cravo

Representante do Colégio da Competência de Medicina Farmacêutica da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

António Franklim Ramos

Representante do Colégio da Competência de Gestão dos Serviços de Saúde da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

António Gandra d'Almeida

Representante do Colégio da Competência de Medicina Militar da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

António Jorge Silva

Representante do Colégio da Competência de Hidrologia Médica da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

António Marques da Silva

Representante do Colégio da Especialidade de Anestesiologia da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Armando Mansilha

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

Catarina Aguiar Branco

Representante do Colégio de Especialidade de Medicina Física e de Reabilitação da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Daniel Beirão

Representante do Colégio da Competência de Peritagem Médica da Segurança Social da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Duarte Nuno Vieira

Representante do Colégio da Competência de Avaliação do Dano na Pessoa da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Eduardo Netto

Representante do Colégio da Especialidade de Radioncologia da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Fernando Lopes

Representante do Colégio da Competência de Codificação Clínica da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Filomena Botelho

Representante do Colégio da Competência de Patologia Experimental da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Francisco Esteves

Representante do Colégio de Especialidade de Medicina Intensiva da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Graça Mesquita

Representante do Colégio da Competência de Medicina da Dor da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Isabel Fragata

Representante do Colégio de Especialidade de Neurorradiologia da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Isabel Lima dos Santos

Representante do Colégio da Competência de Acupuntura Médica da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Isabel Luzeiro

Representante do Colégio de Especialidade de Neurologia da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Joana Patricia Tavares Ferreira

Representante do Colégio de Especialidade de Oftalmologia da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

João Vítor Pina Alves

Representante do Colégio de Especialidade de Dermatovenereologia da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

João Guerra da Costa

Representante do Colégio da Especialidade de Farmacologia Clínica da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

José Duraão

Representante do Conselho Nacional do Médico Interno da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

José G. Merino

Georgetown University Medical Center. Washington. Estados Unidos da América.

José Manuel Mira Mendes Furtado

Representante do Colégio de Especialidade de Ginecologia e Obstetrícia da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

José Miguens

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

José Neves

Representante do Colégio de Especialidade de Cirurgia Cardiotorácica da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

José Pinho Marques

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

Lia Sousa Fernandes

Representante do Colégio da Competência de Geriatria da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Lino Gonçalves

Representante do Colégio de Competência de Sexologia da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Lisa Vicente

Representante do Colégio de Especialidade de Cardiologia da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Luciana Baêre de Faria Ricca Gonçalves

Representante do Colégio de Especialidade de Imuno-hemoterapia da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Luis Cadinha

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

Luis Costa

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

Luis Lopes

Representante do Colégio de Especialidade de Gastroenterologia da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Luis Monteiro

Representante do Colégio de Especialidade de Urologia da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Manuel Carlos Loureiro de Lemos

Representante do Colégio de Especialidade de Endocrinologia e Nutrição da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Manuela Silva

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

Maria José Costa Almeida

Representante do Colégio da Especialidade de Medicina do Trabalho da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Maria da Graça de Figueiredo Vilar

Representante do Colégio da Competência de Adictologia Clínica da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Marta Janeiro da Costa Dias

Representante do Colégio de Especialidade de Cirurgia Pediátrica da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Matthew Clarke

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

Miguel Vilares

Representante do Colégio de Especialidade de Maxilo-Facial da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Nelson José de Sousa Pereira

Representante do Colégio da Competência de Emergência Médica da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Nuno Diogo

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

Nuno Maria Trigueiros da Silva Cunha

Representante do Colégio de Especialidade de Otorrinolaringologia da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Paula Maria Broeiro Gonçalves

Representante do Colégio de Especialidade de Medicina Geral e Familiar da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Paulo Santos

Representante do Colégio de Especialidade de Psiquiatria da Infância e Adolescência da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Raquel Tavares

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

Ricardo Veiga

Representante do Colégio de Especialidade de Anatomia Patológica da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Rui Duarte Castro Moreira

Representante do Colégio de Especialidade de Estomatologia da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Susana de Sousa

Representante do Colégio da Competência de Medicina do Sono da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Teresa Magalhães

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



Nomenclatura Baseada na Neurociência para Psicofármacos: Quatro Razões para a Usar e Manter em Portugal

Neuroscience-Based Nomenclature for Psychotropic Drugs: Four Reasons to Use and Keep it in Portugal

Afonso GOUVEIA^{1,2}, Filipa MARTINS^{3,4}, Pedro TRINDADE⁵, Gustavo JESUS^{6,7,8}, João M. BESSA^{9,10}, Maria João HEITOR^{11,12,13}, Luís CÂMARA PESTANA^{6,14}, Luís Afonso FERNANDES¹⁵, Pedro MORGADO^{9,10}, Albino J. OLIVEIRA-MAIA^{16,17}

Acta Med Port 2024 Mar;37(3):155-159 • <https://doi.org/10.20344/amp.20267>

Palavras-chave: Perturbações Mentais/tratamento farmacológico; Portugal; Psicotrópicos; Terminologia

Keywords: Mental Disorders/drug therapy; Portugal; Psychotropic Drugs; Terminology as Topic

INTRODUÇÃO

A classificação farmacológica é heterogénea, existindo várias nomenclaturas disponíveis com diferentes critérios e níveis de complexidade.

A classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) da Organização Mundial da Saúde divide os fármacos em diferentes grupos consoante o órgão ou sistema de órgãos em que estes atuam e com base nas suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas.¹ Esta classificação influenciou a nomenclatura convencional dos psicofármacos, na qual os mesmos são apresentados com base nos diagnósticos psiquiátricos. Contudo, esta nomenclatura não reflete o conhecimento neurocientífico contemporâneo, nem informa adequadamente os pacientes ou cuidadores aquando da prescrição. De facto, vemo-lo frequentemente quando se prescrevem ‘antidepressivos’ para perturbações de ansiedade ou ‘antipsicóticos de segunda geração’ para perturbações depressivas.² Um outro exemplo de classificação de psicofármacos existente corresponde à nomenclatura baseada na estrutura química, como a usada nos antidepressivos tricíclicos, e que não reflete a sua complexidade de ação e efeitos. Por outro lado, considerando que o efeito de um fármaco depende de múltiplos fatores,

incluindo dose, formulação e posologia, é razoável afirmar que os neuropsicofármacos são multifacetados, e não monofuncionais como a nómima corrente sugere.

Com este artigo, os autores pretendem introduzir em Portugal a nomenclatura baseada na neurociência (NbN) que, tal como o nome indica, se propõe a classificar os psicofármacos com base no conhecimento neurocientífico mais atual.

NOMENCLATURA BASEADA NA NEUROCIÊNCIA

A NbN é o resultado de um grupo de trabalho constituído por cinco organizações internacionais de relevo na psicofarmacologia (European College of Neuropsychopharmacology, American College of Neuropsychopharmacology, Asian College of Neuropsychopharmacology, International College of Neuropsychopharmacology, International Union of Basic and Clinical Pharmacology), presidido pelo Professor Joseph Zohar, com a missão de elaborar uma nova classificação para os neuropsicofármacos que incorpore os dados e avanços atuais do conhecimento científico.^{2,3}

O objetivo da NbN consiste em abordar os fármacos com ação principal no sistema nervoso central,

1. Serviço de Psiquiatria. Unidade Local de Saúde do Baixo Alentejo. Beja. Portugal.
2. Comprehensive Health Research Centre (CHRC). NOVA Medical School. Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa. Portugal.
3. Serviço de Psiquiatria. Centro Hospitalar Universitário de São João. Porto. Portugal.
4. Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde – CINTESIS. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.
5. Serviço de Psiquiatria. Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental. Lisboa. Portugal.
6. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.
7. Partners in Neuroscience – PIN. Lisboa. Portugal.
8. Serviço de Psiquiatria. Hospital de Vila Franca de Xira (ULS Estuário do Tejo). Lisboa. Portugal.
9. Life and Health Sciences Research Institute – ICVS. Faculdade de Medicina. Universidade do Minho. Campus de Gualtar. Braga. Portugal.
10. Laboratório Associado ICVS/3B's. Braga/Guimarães. Portugal.
11. Environmental Health Behaviour Lab. Instituto de Saúde Ambiental & Laboratório Associado TERRA. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Portugal.
12. Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental. Hospital Beatriz Ângelo. Loures. Portugal.
13. Centro de Investigação Interdisciplinar em Saúde – CIIS. Faculdade de Medicina. Universidade Católica Portuguesa. Lisboa. Portugal.
14. Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte – CHULN. Lisboa. Portugal.
15. Departamento de Saúde Mental. Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca EPE. Lisboa. Portugal.
16. Champalimaud Research and Clinical Centre. Fundação Champalimaud. Lisboa. Portugal.
17. NOVA Medical School. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Afonso Gouveia. nbnportugal@gmail.com

Recebido/Received: 08/06/2023 - Aceite/Accepted: 30/10/2023 - Publicado/Published: 01/03/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024



aproveitando esta nova nomenclatura e classificação para apoiar os médicos prescritores numa decisão, de base mais mecanística, relativamente ao tratamento de cada doente.² O Apêndice 1 (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20267/15329>) apresenta um sumário das principais categorias de neuropsicofármacos utilizados na prática clínica, de acordo com a caracterização feita pela NbN.

Apesar das lacunas no conhecimento atual, a NbN baseou-se na necessidade de tratar os doentes no presente e integrar *insights* neurocientíficos atualizados, conforme selecionados e sintetizados pelos membros do grupo de trabalho.² Nesse sentido, a estrutura da NbN incorpora os seguintes cinco domínios:²

- Farmacologia e mecanismo de ação – conhecimento e compreensão atual sobre os neurotransmissores, moléculas ou sistemas a serem modificados (alvos terapêuticos), e os mecanismos de ação do fármaco.
- Indicações aprovadas – segundo os principais órgãos reguladores (como a Agência Europeia de Medicamento e a Food and Drug Administration).
- Eficácia e efeitos adversos – com base em dados provenientes de ensaios clínicos randomizados, controlados e em dupla ocultação com grande número de participantes e/ou dados clínicos robustos. Apenas os efeitos adversos mais prevalentes, ou potencialmente fatais, foram listados.
- Notas práticas – resumo do conhecimento clínico considerado mais relevante pelo grupo de trabalho.
- Neurobiologia – aspetos biológicos, dividindo-se em secções pré-clínicas e clínicas.

Entre os valores imbuídos na NbN encontram-se a usabilidade e praticidade, tendo em mente os clínicos que recebem e tratam doentes no dia a dia.² Porque a transição para uma nomenclatura orientada para a neurociência representa sobretudo um novo modo de pensar, e não apenas uma mudança de termos, foi desenvolvida uma aplicação móvel (*app*), apresentando uma plataforma baseada em motor de busca que serve como porta de entrada para a nova nomenclatura, e incorpora importantes informações clínicas e neurobiológicas.⁴ Atualmente, a NbN está disponível gratuitamente em inglês, castelhano, francês, japonês e, mais recentemente, português europeu e português do Brasil, nos mercados de *apps* Android (<https://play.google.com/store/apps/details?id=il.co.inmanage.nbnomenclature&hl=en>) e iOS (<https://apps.apple.com/il/app/nbn-neuroscience-based-nomenclature/id927272449>). Adicionalmente, foi desenvolvida uma versão da NbN para a infância e adolescência (NbN C&A), também disponível em *app*, e uma versão para doentes e familiares (NbN P&F), ambas disponíveis gratuitamente em inglês.⁴

Considerando a continuidade deste processo, os proponentes da NbN reconhecem que esta ferramenta carece de aperfeiçoamento. Embora se pretenda apresentar o conhecimento mais atualizado à data da publicação, nem sempre o mecanismo de ação de um determinado fármaco está inteiramente estabelecido. Como tal, a NbN será alvo de periódica revisão e atualização, com base em novos dados e achados, mas também *feedback* de utilizadores. Esta atualização será conduzida pela coordenação central da NbN, presidida por Joseph Zohar e coordenada por Shahaf Bitan, coordenadora NbN (<https://nbn2r.com/>), decorrendo de forma periódica (anual) com subsequente atualização dos suportes informativos.⁴

ADAPTAÇÃO DA NbN A PORTUGAL

Apesar do lançamento em 2014, o estabelecimento da NbN em Portugal foi limitado, pelo que a coordenação da NbN, na sequência do 34.º Congresso Anual do Colégio Europeu de Neuropsicofarmacologia - ECNP em Lisboa, considerou a adaptação deste instrumento ao contexto português, de forma a aumentar a adesão.

O processo de adaptação decorreu ao longo da segunda metade de 2022 de forma simultânea, mas distinta, da adaptação para o Brasil, e foi realizado pelos médicos internos de Psiquiatria que assinam este artigo. Estes colaboraram concertadamente de forma remota e, por vezes, assíncrona. Após uma primeira tradução e adaptação ao prontuário nacional, deu-se a uma revisão científica e linguística do conteúdo, sendo que as raras divergências se mostraram passíveis de resolução consensual. Foi privilegiada uma linguagem inclusiva e fiel ao conteúdo original, por vezes com uso de anglicismos. Todo este processo decorreu de forma livre de influência da indústria farmacêutica.

A adaptação considerou algumas especificidades locais como a comercialização, nomes comerciais e indisponibilidade de certas formulações e/ou dosagens em Portugal. Como tal, 51 em 146 fármacos foram sinalizados como não comercializados no mercado português. Por outro lado, o biperideno e o cloridrato de tri-hexifenidilo, embora vulgarmente utilizados em Portugal, não foram incluídos na 3.ª versão da NbN (NbN3), pelo que foram reportados para futura inclusão. O lançamento da atualização da *app* com o idioma português europeu decorreu no terceiro trimestre de 2023. As Figs. 1 e 2 apresentam como a pesquisa e exibição de resultados constam na *app* NbN3 na perspetiva do utilizador.

Como em qualquer mudança, a introdução e eventual adoção da NbN nos cuidados de saúde portugueses demorará e exigirá um período de adaptação. Antecipa-se alguma resistência à nova nomenclatura face ao teor palavroso da mesma, à necessidade de um conhecimento mais pormenorizado sobre o mecanismo de ação dos fármacos

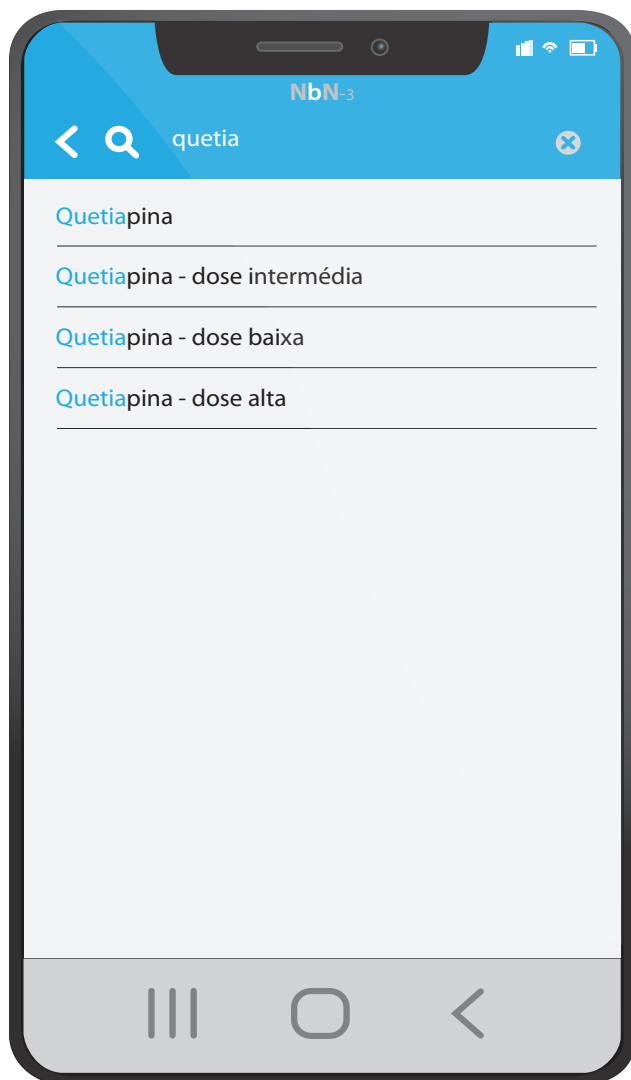


Figura 1 – Representação da pesquisa de um fármaco na app Nbn3

e neurociências, e também à eventual percepção de que segmentos da população de utentes beneficiarão mais da manutenção da nomenclatura antiga. Se, por um lado, é certo que esta adoção recai primariamente sobre os clínicos, que não deixam de poder ajustar a sua linguagem às situações específicas, por outro o bem-sucedido estabelecimento de nóminas mais mecanicistas noutras áreas médicas, como a arritmologia ou diabetologia, impele-nos a crer nesta possibilidade.

A proliferação desta nomenclatura noutros meios, como, por exemplo, no ensino, poderá também auxiliar este projeto. Destaca-se um recente estudo piloto que estabeleceu uma associação positiva entre o uso da Nbn no ensino médico pré-graduado em Psiquiatria e uma compreensão mais profunda dos psicotrópicos, assim como maior inte-

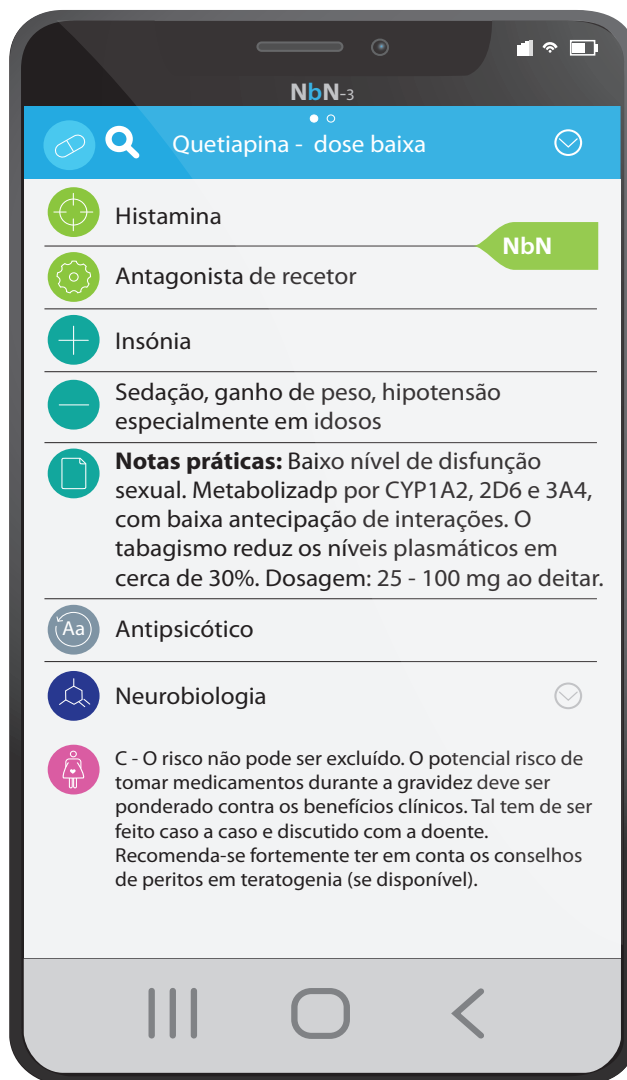


Figura 2 – Representação do resultado de uma pesquisa de fármaco na app Nbn3

resse pela especialidade de Psiquiatria.⁵

Adicionalmente, acreditamos que esta iniciativa poderá alastrar-se e estimular reflexão noutras áreas da medicina, uma vez que os problemas associados à classificação de fármacos não são exclusivos da Psiquiatria. Por exemplo, apesar de inicialmente tidos como anti-hipertensores (nomenclatura por indicação), os inibidores da enzima convertora da angiotensina (nomenclatura baseada no mecanismo de ação) são atualmente usados para a insuficiência cardíaca, entre outras patologias.

Propomos que a Nbn3 possa ser adotada e utilizada pelos profissionais de saúde nas áreas da Psiquiatria, Neurociências e Saúde Mental, assim como por investigadores e editores de livros e revistas científicas pelos seguintes motivos:

1. Possui forte sustentação neurocientífica e atualização periódica, permitindo acompanhar os avanços no conhecimento científico;
2. Constitui um recurso prático, de acesso rápido, gratuito, de fácil utilização, potencial informativo e de suporte à prescrição e útil a qualquer profissional de saúde. Não obstante, salvaguarda-se que a NbN não substitui o habitual processo de decisão clínica baseado na avaliação do(a) doente e melhor evidência disponível;
3. Fomenta menos equívocos e interrupções da medicação por inconsistência na correspondência entre o propósito para o qual o psicofármaco foi prescrito e a nomenclatura antiga. Isto é essencial pois a nomenclatura convencional pode promover confusões com doentes e cuidadores, pode diminuir a adesão ao tratamento e pode ser estigmatizante.⁶ Assim, a NbN facilita a comunicação clínico-utente e poderá auxiliar na psicoeducação;
4. A NbN foi ratificada e vigora em múltiplas revistas científicas e livros de referência.^{7,8} Tal constitui uma vantagem ao facilitar a comunicação científica e compreensão da ação do fármaco.

CONCLUSÃO

Este artigo procura sensibilizar os profissionais de saúde para o conhecimento desta ferramenta, advogando a sua progressiva adoção na prática clínica. O estabelecimento da NbN em Portugal seguirá uma tendência internacional, contribuindo para uma melhoria dos cuidados de saúde providenciados às pessoas que, por uma ou outra razão, beneficiam de medicação neuropsicofarmacológica.

AGRADECIMENTOS

A Joseph Zohar e Shahaf Bitan, membros da Universidade de Tel Aviv e constituintes da coordenação central da NbN (<https://nbn2r.com/>), agradecemos a oportunidade de participar na adaptação da NbN ao idioma e contexto de Portugal.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

AG, FSM, PT: Conceção, escrita, revisão de conteúdos e aprovação do manuscrito.

PM, LCP, JB, MJH, GJ, LAF, AJOM: Revisão de conteúdos e aprovação 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

AG beneficiou de suporte na inscrição e/ou deslocação a eventos científicos formativos por parte de Lundbeck e Janssen.

FSM beneficiou de suporte na inscrição e/ou deslocação a eventos científicos formativos por parte de Bial, Janssen, Recordati, Azentis, Lundbeck e Italfarmaco.

PT beneficiou de suporte na inscrição e/ou deslocação a eventos científicos formativos por parte de Lundbeck, Viatrix, Neuraxpharma, Jaba Recordati, Angelini e Janssen.

GJ recebeu honorários por parte de Abbvie, Angelini, AstraZeneca, Bial, Gilead, ITF Pharma, Jaba Recordati, Janssen-Cilag, Lilly, Lundbeck, Novartis, Rovi, Pfizer, Sanofi, Springer Healthcare, Tecnifar e Tecnimede.

JMB recebeu bolsas e honorários relacionados com investigação, formação e consultadoria por parte de Fundação para a Ciência e a Tecnologia, European Commission (H2020 Marie Curie), LaCaixa Foundation, Janssen, Lundbeck, Angelini, Boehringer, Tecnidar, Tecnimede e Viatrix; é presidente da Sociedade Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental.

MJH beneficiou de suporte na inscrição e/ou deslocação a eventos científicos formativos por parte de Jaba Recordati, e recebeu honorários por palestras, apresentações, agências de palestrantes, redação de manuscritos ou eventos educacionais por parte de Janssen Cilag, Angelini, Viatrix e Indexalpha, Lda.

LCP recebeu honorários relacionados com a formação e consultoria da Bial e Janssen-Cilag Farmacêutica Lda.

LAF recebeu uma bolsa para o CINP (Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum) *Research Program fellowship program*; recebeu apoio para participar em reuniões científicas da Janssen-Cilag Farmacêutica, Jaba Recordati S.A., Angelini Pharma e Lundbeck Portugal.

PM tem contratos com a Fundação Luso-Americana para o Desenvolvimento, Fundação para a Ciência e Tecnologia e Conselho Económico e Social (CES); recebeu bolsas e honorários relacionados com investigação, formação e consultadoria por parte de Angelini, AstraZeneca, Bial Foundation, Biogen, Janssen-Cilag, Gulbenkian Foundation, Lundbeck, Springer Healthcare e Tecnimede.

AJOM teve ou tem financiamento científico competitivo da Fundação para a Ciência e Tecnologia, Fundo Europeu de Desenvolvimento Regional (FEDER), Comissão Europeia (*European Union's Horizon 2020 research and innovation programme*), *European Joint Programme in Rare Diseases* e *European Research Council*; participou e/ou coordenou projetos de investigação financiados por

Schuhfried GmbH, Janssen-Cilag, Ltd e Compass Pathways, Ltd; recebeu honorários ou outros financiamentos de MSD, Neurolite AG, Janssen, Angelini e do *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification. [consultado 2023 ago 22]. Disponível em: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification>.
2. Zohar J, Blier P, Stahl S, Möller HJ, Kupfer D, Correll C, et al. NbNomenclature: neuroscience-based nomenclature [ebook]. 2nd ed-revised. Bélgica: European College of Neuropsychopharmacology; 2019.
3. Zohar J, Nutt DJ, Kupfer DJ, Moller HJ, Yamawaki S, Spedding M, et al. A proposal for an updated neuropsychopharmacological nomenclature. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24:1005-14.
4. Zohar J, Levy DM. Neuroscience-based nomenclature of psychotropics: progress report. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2022;57:36-8.
5. Zemach S, Minkin Levy D, Zohar J. Neuroscience-based nomenclature as a teaching tool, introduction and pilot study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2023;38:329-35.
6. Volkow ND, Gordon JA, Koob GF. Choosing appropriate language to reduce the stigma around mental illness and substance use disorders. *Neuropsychopharmacol*. 2021;46:2230-2.
7. Evans D, Rodriguez C, First M, Martin G, Nemeroff C, Carpenter L, et al. Position Statement on Neuroscience-based Nomenclature (NbN) Project (APA Official Actions, pp. 1–2). American Psychiatric Association. [consultado 2023 ago 21]. Disponível em: <https://www.psychiatry.org/File%20Library/About-APA/Organization-Documents-Policies/Policies/Position-Neuroscience-based-Nomenclature-NbN-Project.pdf>.
8. Worley L. Neuroscience-based nomenclature (NbN). *Lancet Psychiat*. 2017;4:272-3.

FONTES DE FINANCIAMENTO

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

Proposta de Critérios de Internamento em Psiquiatria

Proposal of Admission Criteria for Psychiatric Hospitalization

Jorge MOTA^{✉1}, Pedro TEIXEIRA¹, Tiago RODRIGUES¹, Hélder LOURENÇO¹, Susana MOREIRA¹, Daniela MARTINS¹, Pedro HORTA¹, João QUARENTA¹, Tânia TEIXEIRA¹

Acta Med Port 2024 Mar;37(3):160-162 • <https://doi.org/10.20344/amp.20500>

Palavras-chave: Admissão do Doente; Hospitalização; Perturbações Mentais; Serviço de Psiquiatria
Keywords: Hospitalization; Mental Disorders; Patient Admission; Psychiatric Department, Hospital

No atual processo de reestruturação dos serviços de saúde mental, conforme o Decreto-Lei 113/2021 de 14 de dezembro, pretende-se que os serviços locais de saúde mental se orientem para a recuperação integral da pessoa com doença mental, promovendo a sua desinstitucionalização e reinserção na comunidade, o que engloba as unidades de internamento de pessoas em fase aguda de doença mental.¹

Por sua vez, a Lei de Bases da Saúde determina que o Estado deve promover o bem-estar mental através de cuidados centrados nas pessoas segundo as suas necessidades específicas, não podendo as pessoas afetadas por doenças mentais ser estigmatizadas ou negativamente discriminadas ou desrespeitadas em contexto de saúde.²

Em 1963, os autores Mishler e Waxler publicaram o que consideravam ser o primeiro estudo sobre decisões de internamento em hospitais psiquiátricos. Nele descrevem que, embora a sociedade selecione os doentes que se apresentam ao hospital, é o hospital que evidencia poder sobre a decisão de selecionar quem é internado. A população internada – sendo alvo de um processo de filtração pelo médico com base em questões não apenas clínicas, mas também sociais, culturais e subjetivas – perde qualquer representatividade em relação à população de doentes original.³

A prática de uma Psiquiatria humanizada obriga à vigilância contínua das práticas e tratamentos para assegurar que se mantenham compatíveis com as obrigações éticas. A medida de internamento não pode punir a pessoa com doença mental perante a recusa da sociedade em aceitar a diferença, pois isso contribui para o processo de estigmatização que, no extremo, pode resultar em alienação social.⁴

Em Portugal não existem critérios de admissão ao internamento de pessoas em fase aguda da doença mental, como definido noutros países,⁵ e a sua relevância estende-se a todos os serviços locais de saúde mental.

Questões éticas e económicas

O internamento é apenas uma alternativa entre diversos ambientes terapêuticos possíveis. O cuidado médico, além de possuir a qualidade necessária, deve ser disponibilizado na altura certa. A decisão de internamento é um exercício de definição de qual o cuidado que o utente necessita, e de quando o necessita. Um internamento inadequado pode constituir má prática quando, além de não fornecer ao utente o cuidado diferenciado necessário, ainda o inibe ao sobrepor-se a alternativas válidas.⁴

Daqui se entende que o internamento hospitalar não constitui uma finalidade em si, nem uma panaceia. Por não possuir competência normalizadora, o internamento não deve punir a pessoa com doença mental pela recusa da sociedade em aceitar a diferença, contribuindo assim para o processo de estigmatização. No extremo, o internamento em Psiquiatria não pode resultar em alienação social.

À ética, somam-se preocupações económicas com o custo de um internamento hospitalar desnecessário que não providencia o devido retorno económico nem social.

Os autores Hall e Kathol resumem os modelos de admissão em unidades hospitalares psiquiátricas, a dois tipos⁶:

- Fechado: o diretor clínico determina quais os utentes a serem admitidos, direcionando a atividade da unidade;
- Aberto: o internamento é determinado pelos médicos que observam o utente.

No modelo aberto, compatível com a Rede de Referência Hospitalar praticada em Portugal, os referidos autores alertam que a limitação de recursos humanos e materiais obriga a que os internamentos sejam limitados por critérios de admissão, estabelecidos por consenso entre o médico que interna e a equipa terapêutica que acompanhará o utente internado.⁶

Na sua orientação “*Standardised criteria for hospital admission*”, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) conclui, na análise de cinco estudos publicados,

1. Serviço de Saúde Mental. Unidade Local de Saúde do Médio Ave, EPE. Santo Tirso, Portugal.

✉ Autor correspondente: Jorge Mota. 203006@chma.min-saude.pt

Recebido/Received: 08/08/2023 - Aceite/Accepted: 20/11/2023 - Publicado Online/Published Online: 09/02/2024 - Publicado/Publicated: 01/03/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024



que a utilização de critérios de admissão nas condições estudadas reduziu o número e a duração de hospitalizações, e a incidência de efeitos adversos e eventos adversos graves, com consequentes reduções nos recursos económicos despendidos.⁷

Na ausência ou diminuição da capacidade de decisão e escolha pelo utente, o psiquiatra tem a obrigação de decidir qual é o melhor uso dos recursos médicos disponíveis, e exigir o seu cumprimento e disponibilização à pessoa com doença mental. Não o fazer, é condenar o utente “ao limbo de uma existência em enfermarias sobrelotadas enquanto aguarda por uma resposta comunitária escassa, não se encontrando nem doente nem em condições de ter alta”,⁴ realidade que se pretende combater em Portugal.

Princípio da reciprocidade

Centrar o critério do internamento exclusivamente numa ‘necessidade de tratamento’, com recurso exclusivo ao diagnóstico ou à gravidade penaliza o utente por colocar neste o ónus de se apresentar perante o serviço médico com as condições essenciais ao seu internamento.

Na ausência de um método de diagnóstico médico objetivo, forçar o utente ao internamento, ou recusar-lho, com base num parecer técnico do médico, expõe o profissional e a instituição hospitalar a uma possível acusação de abuso ou erro médicos. Uma abordagem ética exige respeito pelo princípio da reciprocidade: sendo o utente removido

do seu meio sociofamiliar, potencialmente contra a sua vontade, sob o pretexto de submeter o mesmo ao tratamento de uma patologia cujo diagnóstico lhe é imposto, o sistema hospitalar deve comprometer-se com a oferta do tratamento necessário na melhor condição possível.⁴

Proposta de consenso

No novo Serviço de Internamento do Serviço de Saúde Mental (ISSM) da Unidade Local de Saúde do Médio Ave, EPE, (ULSMAVE) elaborámos um consenso entre os profissionais com responsabilidade no processo de internamento, numa abordagem ontológica do internamento psiquiátrico enquanto oferta recíproca de uma obrigação de tratamento.

No nosso consenso, os critérios de internamento exigem uma interação objetiva entre o utente e o serviço médico necessário e existente, em vez de dependerem exclusivamente da doença, da sua gravidade, do parecer médico, ou da pressão social/comunitária. Sendo assim, apenas deve ocorrer internamento psiquiátrico com a existência de uma patologia psiquiátrica devidamente avaliada por um psiquiatra, cuja natureza obrigue à aplicação de um tratamento com condições que exijam uma vigilância apenas possível em internamento, independentemente da categoria diagnóstica ou do julgamento subjetivo sobre a mesma.

Identificámos assim oito critérios, aos quais acrescentámos um nono, respeitante à natureza do tratamento

Tabela 1 – Critérios de admissão a internamento psiquiátrico – a proposta do ISSM

Critério 1	Patologia mental	O diagnóstico de patologia psiquiátrica, ainda que não confirmado, deve corresponder a uma perturbação significativa das esferas cognitiva, emocional ou comportamental, incluída num conjunto de entidades clínicas categorizadas segundo critérios de diagnóstico válidos e aceites.
Critério 2	Avaliação prévia	A decisão de internamento deve ser sempre tomada por um médico da especialidade de Psiquiatria, seja especialista ou interno de formação específica devidamente autorizado.
Critério 3	Agudização	Apenas é necessário internamento em fase aguda da doença, que não exija intervenção mais urgente por outras especialidades médicas. A existência de ‘antecedentes psiquiátricos’ não é motivo válido para internamento.
Critério 4	Objetivo	Exceto nos casos previstos na Lei da Saúde Mental, o internamento deve ter um objetivo tendencialmente ‘curativo’ ou ‘estabilizador’, mediante a aplicação de tratamentos medicamente indicados, e não ‘preventivo’ ou ‘asilar’.
Critério 5	Tratamento	Apenas na necessidade de aplicar tratamento complexo ou novo, e/ou com previsibilidade de complicações exigindo supervisão regular, é que o mesmo exige internamento.
Critério 6	Monitorização	Todas as situações que não exijam monitorização regular especializada, podem e devem ser acompanhadas em ambulatório.
Critério 7	Alternativa	Devendo o tratamento ser proposto nas condições menos restritivas possíveis, o internamento deve ser promovido apenas se o tratamento não puder ser realizado a nível domiciliário ou comunitário.
Critério 8	Patologia não psiquiátrica	O processo de internamento deve assegurar a exclusão de patologia não psiquiátrica cuja gravidade exija tratamento específico que exceda a competência do serviço local de saúde mental.
Critério 9 (opcional)	Tratamento involuntário	Devem considerar-se cumpridos pressupostos estabelecidos para tratamento involuntário segundo a Lei da Saúde Mental.

Nota: o incumprimento de qualquer critério definirá o internamento como inapropriado para efeito de auditoria interna ou externa

involuntário em internamento, e que descrevemos na Tabela 1.

Convém debater, em relação ao Critério 7 (Alternativa), se o mesmo se aplica em relação à existência de uma alternativa real, ou possível. Ou seja, se o internamento deve ser apenas considerado caso o problema não seja passível de tratamento em alternativa domiciliária ou comunitária, independentemente de essa alternativa existir ou não. Este debate prende-se com o Critério 4 (Objetivo) pois, se concretizado como suplente de alternativa efetiva, o internamento assume caráter preventivo ou asilar e, ao substituir-se a essa alternativa, acaba por a impedir ou escusar. O médico psiquiatra deve, por isso, assumir um papel ativo para assegurar que, na ausência de alternativa, esta seja criada pelos meios políticos e económicos necessários, em vez de se recorrer a internamento.

Por último, sendo parâmetros objetivos e quantificáveis, pretendemos que, desde o início de funcionamento do ISSM, os mesmos sejam adotados como indicadores de qualidade na dimensão dos internamentos inapropriados, conforme plano de auditoria institucional. Esperamos que os resultados venham a demonstrar utilidade numa futura generalização a todas as novas instalações de internamento que aguardam abertura conforme o atual Plano Nacional de Saúde Mental.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

JM: Conceção/ delineamento do estudo; aquisição, análise ou interpretação dos dados do trabalho. Elaboração de versões preliminares do artigo; revisão crítica de impor-

tante conteúdo intelectual. Aprovação final da versão a ser publicada. Concordância em ser responsável por todos os aspectos do trabalho.

PT, HL, SM, DM, PH, TT: Aquisição, análise ou interpretação dos dados do trabalho. Revisão crítica de importante conteúdo intelectual. Aprovação final da versão a ser publicada. Concordância em ser responsável por todos os aspectos do trabalho; garantir exatidão e integridade.

TR, JQ: Aquisição, análise ou interpretação dos dados do trabalho. Elaboração de versões preliminares do artigo. Revisão crítica de importante conteúdo intelectual. Aprovação final da versão a ser publicada. Concordância em ser responsável por todos os aspectos do trabalho; garantir exatidão e integridade.

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 Helsinquia da Associação Médica Mundial atualizada em 2013.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse 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. Portugal. Decreto Lei n.º 113/2021. Diário da República, I Série, n.º 240 (2021/12/14), p. 104-18.
2. Portugal. Lei n.º 95/2019. Diário da República, I Série, n.º 169 (2019/09/04), p. 55-66.
3. Mishler EG, Waxler NE. Decision processes in psychiatric hospitalization: patients referred, accepted, and admitted to a psychiatric hospital. *Am Sociol Rev.* 1963;28:87-576.
4. Welsh S, Deahl MP. Modern psychiatric ethics. *Lancet.* 2002;359:253-5.
5. National Health Services England. Acute inpatient mental health care for adults and older adults. 2023. [consultado 2023 out 08]. Disponível em: <https://www.england.nhs.uk/publication/acute-inpatient-mental-health-care-for-adults-and-older-adults/>.
6. Hall RC, Kathol RG. Developing a level III/IV medical/psychiatry unit. Establishing a basis, design of the unit, and physician responsibility. *Psychosomatics.* 1992;33:368-75.
7. National Guideline Centre. Emergency and acute medical care in over 16s: service delivery and organisation. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018. [consultado 2023 mai 24]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564911/>.

Intervenção de Base Cognitivo-Comportamental na Redução da Ansiedade Perante os Testes em Alunos do Ensino Secundário: Estudo Piloto Aleatorizado e Controlado Por Clusters

A Cognitive Behavioural-Based Intervention in Reducing Test Anxiety in High School Students: A Pilot Cluster Randomized Controlled Trial

Daniela LOPES¹, Alzira FERRÃO¹, Ana Filipa MATANÇA¹, Cátia ALMEIDA¹, Frederico ROSÁRIO², Joana SANTOS¹, Maria Inês SANTOS✉¹

Acta Med Port 2024 Mar;37(3):163-171 • <https://doi.org/10.20344/amp.18876>

RESUMO

Introdução: A ansiedade face aos testes é um importante fator condicionante da performance escolar. Contudo, são escassos os estudos que procuram identificar quais as estratégias eficazes na sua melhoria. Este estudo teve como objetivo testar a eficácia de uma intervenção cognitivo-comportamental na redução da ansiedade face aos testes em alunos do ensino secundário.

Métodos: Estudo experimental, aleatorizado por *clusters* (turmas), controlado, sem ocultação, com dois grupos paralelos, com alunos do 10.º ano da Escola Secundária Alves Martins em Viseu, Portugal. Os alunos foram aleatorizados ao nível da turma para receber uma combinação de técnicas cognitivas e comportamentais, de *mindfulness*, psicoeducação e técnicas de relaxamento, ou para um grupo controlo sem intervenção. Os níveis de ansiedade dos participantes foram medidos através do Questionário de Ansiedade face aos Testes. A análise do efeito da intervenção foi realizada na base de intenção de tratar ao nível da turma recorrendo a modelos de efeitos mistos multinível e modelação bayesiana.

Resultados: A intervenção teve um efeito significativo na redução da ansiedade face aos testes ($d = 0,81$, IC 95% 0,45;1,17, fator de Bayes = 31,3). Pertencer ao sexo masculino revelou-se um fator de risco independente para uma menor redução nos níveis de ansiedade. O efeito da intervenção foi mais pronunciado na redução da preocupação face aos testes ($d = 0,76$, IC 95% 0,41;1,11, fator de Bayes = 19,9) quando comparado com a emocionalidade ($d = 0,63$, IC 95% 0,31;0,95, fator de Bayes = 6,6).

Conclusão: Uma intervenção especificamente desenhada para reduzir a ansiedade face aos testes, usando uma combinação de técnicas cognitivas e comportamentais de *mindfulness*, psicoeducação e técnicas de relaxamento, foi eficaz na redução dos níveis de ansiedade.

Registo do Estudo: Estudo registado a *posteriori* (registo retrospectivo) em ClinicalTrials.gov com o número NCT05481099 em 01/08/2022.

Palavras-chave: Ansiedade/psicologia; Ansiedade aos Exames; Escala de Ansiedade Frente a Teste; Estudantes/psicologia; Perturbações Ansiosas/psicologia; Portugal

ABSTRACT

Introduction: School-age test anxiety is an important risk factor for school performance. Notwithstanding, few studies seek to identify which strategies are effective in improving test anxiety. The aim of this study was to assess whether a cognitive-behavioural intervention for high school students could significantly reduce test anxiety.

Methods: Two-arm, cluster-randomized controlled, unblinded, parallel, trial. Participants were 10th grade students from Alves Martins High School in Viseu, Portugal. Students were randomized at class level to receive a cognitive-behavioural-based intervention combined with mindfulness, psychoeducation, and relaxation techniques, or to a control group with no intervention. Participants' anxiety levels were measured using the Test Anxiety Questionnaire. The analysis of the effect of the intervention was carried out on an intention-to-treat basis at the class level, using multilevel mixed effects models and Bayesian modelling.

Results: The intervention had a significant effect in reducing test anxiety ($d = 0.81$, 95% CI 0.45;1.17, Bayes factor = 31.3). Male gender was an independent risk factor for smaller reductions in anxiety levels. The intervention was more effective in reducing the worry component of test anxiety ($d = 0.76$, 95% CI 0.41;1.11, Bayes factor = 19.9) than the emotionality component ($d = 0.63$, 95% CI 0.31;0.95, Bayes factor = 6.6).

Conclusion: A cognitive-behavioural intervention specifically designed to reduce test anxiety, using a combination of mindfulness, psychoeducation and relaxation techniques, was effective in reducing test anxiety levels.

Trial Registration: Retrospectively registered on clinicaltrials.gov (NCT05481099) in 08/01/2022.

Keywords: Anxiety/psychology; Anxiety Disorders/psychology; Portugal; Students/psychology; Test Anxiety; Test Anxiety Scale

INTRODUÇÃO

A avaliação de conhecimentos em meio escolar é um aspeto fundamental da sociedade moderna. Se, por um lado, os momentos de avaliação (testes) são utilizados para aferir o grau de aquisição de conhecimentos dos alunos, por outro, são também utilizados como elementos diferenciadores no acesso a graus de ensino mais elevados e às diferentes profissões. Dada a importância dos

momentos avaliativos, não é de estranhar que os testes sejam apontados pela maioria dos estudantes como uma das principais fontes de preocupação e stress.¹ Estima-se que a prevalência da ansiedade face aos testes em idade escolar se situe entre os 10% e os 41% (excluindo estudantes universitários),² atingindo o pico no ensino secundário.¹ Fatores como o sexo do aluno e o tipo de teste têm

1. Hospital Casa de Saúde São Mateus. Viseu. Portugal.

2. Unidade de Saúde Familiar Tondela. Viseu. Portugal.

✉ Autor correspondente: Maria Inês Santos. mines.santos82@gmail.com

Recebido/Received: 22/07/2022 - Aceite/Accepted: 06/01/2023 - Publicado Online/Published Online: 20/03/2023 - Publicado/Published: 01/03/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024



influência nos níveis de ansiedade, sendo estes mais elevados no sexo feminino e nos testes de resposta aberta e orais quando comparados com os testes de escolha múltipla.^{3,4} Ainda que os alunos do sexo feminino apresentem maiores níveis de ansiedade, não parece haver influência do sexo no desempenho escolar.^{3,4} A forma como cada aluno gere o seu nível de ansiedade determina o impacto que a ansiedade terá no seu desempenho escolar. A ansiedade face aos testes associa-se a piores padrões de estudo e a menor competência na sua realização, com efeito negativo na *performance* escolar,² estimando-se uma redução de 12% no desempenho escolar, com consequente redução da confiança do aluno.¹

A evidência mostra algum efeito positivo dos programas de base escolar na prevenção da ansiedade.⁵⁻⁷ Parece haver maior eficácia dos programas que são ministrados por profissionais de saúde mental em detrimento dos aplicados por professores, sendo também mais eficazes os programas dirigidos a alunos com risco aumentado de ansiedade comparativamente com os programas de âmbito universal.⁵ O pequeno efeito encontrado refere-se à ansiedade em geral e não especificamente à ansiedade face aos testes, apresentando esses estudos heterogeneidade moderada a elevada e qualidade geral fraca. Adicionalmente, a maioria das intervenções testadas nos estudos incluídos foi desenhada com base em apenas uma vertente terapêutica (por exemplo, na terapia cognitivo-comportamental) sendo poucas as que combinaram técnicas de diversas linhas terapêuticas. Não se conhecem estudos experimentais aleatorizados e controlados conduzidos em Portugal abordando esta problemática. São precisos mais estudos que meçam esta componente específica da ansiedade em meio escolar no sentido de se poder identificar quais os ingredientes ativos das intervenções com impacto na redução da ansiedade face aos testes.

Para preencher esta lacuna na evidência, o nosso estudo procurou avaliar a eficácia de uma intervenção especificamente desenhada para reduzir a ansiedade face aos testes, usando para o efeito uma combinação de técnicas cognitivas e comportamentais, de *mindfulness*, psicoeducação e técnicas de relaxamento, tendo por base a hipótese de que a intervenção reduz de forma significativa os níveis de ansiedade no grupo experimental quando comparado com o grupo controlo.

MÉTODOS

Este estudo é reportado de acordo com a *checklist* CONSORT^{8,9} (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/18876/15071>).

Desenho e contexto do estudo

Realizámos um estudo experimental, aleatorizado por

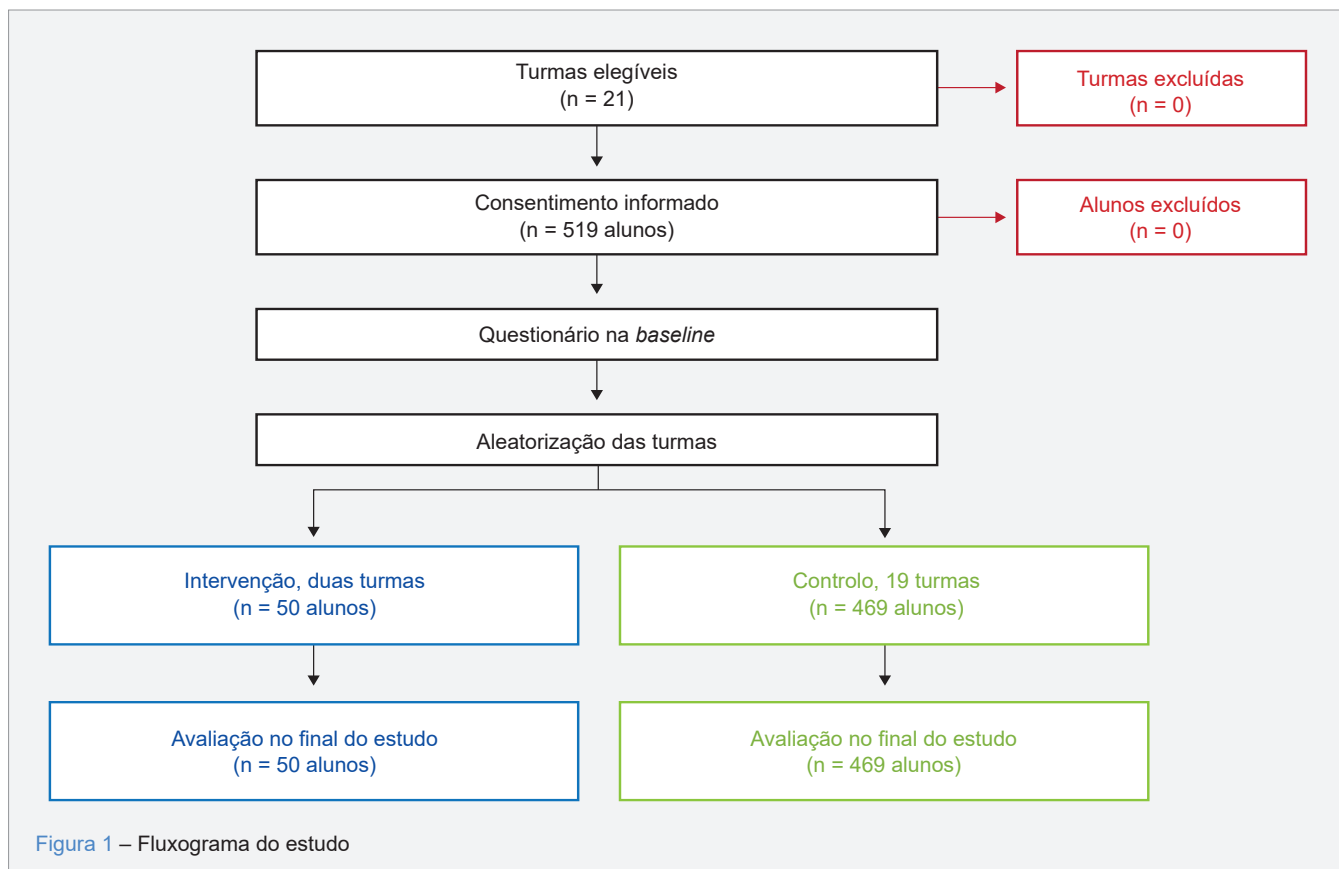
clusters, controlado, sem ocultação, com dois grupos paralelos, com alunos do 10.º ano da Escola Secundária Alves Martins, em Viseu. Não foram introduzidas alterações ao protocolo inicial. A Escola Secundária Alves Martins é a maior escola pública da cidade, localizada no centro de Viseu. Recebe alunos do 7.º ao 12.º ano, tanto da cidade como das aldeias da sua área de abrangência. Para evitar contaminação do efeito da intervenção, os alunos foram aleatorizados por turmas para receber a intervenção descrita abaixo (grupo experimental) ou integrar um grupo de controlo que não recebeu qualquer intervenção. As turmas, sem restrição por área de ensino, foram selecionadas pela direção da escola por sorteio (seleção aleatória simples). O estudo encontra-se registado em clinicaltrials.gov com o número NCT05481099. O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da Administração Regional de Saúde do Centro, IP. Foram solicitados consentimentos informados tanto aos encarregados de educação como aos alunos. Os dados foram colhidos em dezembro de 2019 (avaliação inicial) e março de 2020 (avaliação final).

Participantes

O fluxograma do estudo pode ser consultado na Fig. 1. O recrutamento dos participantes ocorreu após apresentação e aprovação do projeto pelo Conselho Executivo da Escola Secundária Alves Martins. Os formulários dos consentimentos informados foram entregues a cada diretor de turma para distribuição pelas turmas elegíveis. Para poderem participar, os alunos tinham de frequentar o 10.º ano de escolaridade e dar o seu consentimento informado. Seriam excluídos os que não tivessem capacidade cognitiva para leitura/interpretação/preenchimento do questionário e/ou para participar nas atividades propostas no grupo de intervenção. Após receção dos consentimentos informados foram agendadas datas para aplicação dos questionários e da intervenção a cada turma.

Intervenção

A intervenção testada neste estudo está descrita em pormenor no Apêndice 2 (Apêndice 2: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/18876/15072>). Resumidamente, foi realizada, no início de março de 2020, uma sessão de intervenção psicoterapêutica que incluiu estratégias cognitivas e comportamentais de *mindfulness*, psicoeducação e técnicas de relaxamento. A sessão foi desenhada e liderada por duas das autoras, ambas com experiência na formação a alunos e na abordagem da ansiedade neste grupo etário. A intervenção teve a duração de 90 minutos e combinou metodologia expositiva e ativa para ministração dos conteúdos. Os alunos foram encorajados a verbalizar os seus pontos de vista, emoções sentidas ao longo da sessão, experiências



personais, dúvidas e a interagir com os seus colegas de forma construtiva. Os participantes no grupo de controlo não receberam qualquer intervenção.

Medidas de resultado

Os níveis de ansiedade dos participantes foram medidos através do Questionário de Ansiedade face aos Testes (QAT)¹⁰ (Apêndice 3: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/18876/15073>) que apresentou neste estudo uma boa consistência interna (α de Cronbach = 0,8). O questionário encontra-se validado para medição dos níveis de ansiedade de alunos do 2.º e 3.º ciclo do Ensino Básico, tendo também já sido utilizado para o mesmo fim em alunos do Ensino Secundário.^{11,12} O questionário é composto por 10 itens, cada um medido numa escala tipo Likert de 5 pontos, que exprime a frequência atribuída pelo participante a cada situação, variando entre 1 (nunca) e 5 (sempre). Os resultados dos diferentes itens podem ser somados entre si numa escala única em que resultados mais altos significam maiores níveis de ansiedade face aos testes.¹⁰ Esta escala pode ser dividida em duas subescalas que medem as dimensões 'Preocupação' (itens 1 a 5) e 'Emocionalidade' (itens 6 a 10). A subescala 'Preocupação' refere-se a pensamentos acerca das consequências de um possível insucesso e

às dúvidas sobre a autocompetência para realizar tarefas com sucesso; a subescala 'Emocionalidade' refere-se às reações autonómicas ou fisiológicas evocadas pelo stress das avaliações e à percepção destas reações.¹³

Medida de resultado principal

Varição na pontuação na escala QAT: medida através da diferença entre a soma das respostas individuais a cada um dos 10 itens da escala antes e depois da intervenção.

Medidas de resultado secundárias

1. Variação na pontuação na subescala 'Preocupação': medida através da diferença entre a soma das respostas individuais a cada um dos cinco primeiros itens da escala QAT antes e depois da intervenção;
2. Variação na pontuação na subescala 'Emocionalidade': medida através da diferença entre a soma das respostas individuais a cada um dos cinco últimos itens da escala QAT antes e depois da intervenção.

Dimensão da amostra

Atendendo a que se realizou um estudo piloto em que não se dispunha de informação relativamente à dimensão do efeito da intervenção, e em que se pretendeu estimar

essa mesma dimensão do efeito para estudos futuros, não foi realizado o cálculo da dimensão amostral, tendo-se optado por utilizar a regra de incluir pelo menos 70 participantes, tal como definido por Teare *et al.*¹⁴ Quanto à diferença mínima de *effect size* clinicamente significativo, tanto quanto é do conhecimento dos autores não existem estudos que nós tenhamos conhecimento que abordem esta questão.

Aleatorização e ocultação

Após o preenchimento do consentimento informado e do questionário na *baseline*, as turmas foram aleatoriamente alocadas pela Direção da Escola mediante sorteio simples para o grupo experimental (duas turmas) e grupo controlo (19 turmas). Devido à natureza do estudo, não foi aplicada qualquer medida de ocultação.

Análise estatística

Os dados recolhidos foram introduzidos no *software* Microsoft® Excel® e verificados pelos elementos da equipa de investigação para identificação de inconsistências e erros. As características qualitativas dos participantes na *baseline* foram comparadas ao nível do aluno através do teste qui-quadrado, e as características quantitativas com o teste *t* de *Student*. A análise do efeito da intervenção foi realizada na base de “intenção de tratar” ao nível da turma (unidade de aleatorização) recorrendo a modelos de efeitos mistos multinível (efeitos aleatórios na ordenada na origem – ‘*Intercept*’). Para efeitos de modelação, e uma vez que a idade mínima em estudo foi de 14 anos, foi subtraído este valor à idade de todos os participantes para facilitar a interpretação dos modelos. A dimensão do efeito da intervenção foi medida através do *d* de Cohen (diferença média standardizada), a medida de efeito habitualmente usada para comparar a diferença de médias entre dois grupos. Para valores de *d* entre 0,2 e 0,5, a dimensão de efeito é considerada pequena; entre 0,5 e 0,8 média; e igual ou

superior a 0,8 grande. Para uma melhor determinação da força da evidência da intervenção testada, foi também realizada modelação bayesiana para calcular o valor do fator de Bayes da intervenção para cada uma das medidas de resultado em estudo. Para a interpretação dos valores do fator de Bayes foram usados os pontos de corte definidos por Jeffreys (Tabela 1).¹⁵ A análise foi realizada com o *software* R 3.6.3.

Tabela 2 – Características dos participantes na *baseline* (n = 519)

Característica	
Idade (média ± DP)	15,3 ± 0,5
Sexo (feminino)	282 (54,3)
Irmãos (sim)	101 (19,5)
Retenções (sim)	53 (10,2)
Acompanhamento	
Nunca	367 (70,7)
Psicologia	130 (25,0)
Pedopsiquiatria	10 (1,9)
Psicologia + Pedopsiquiatria	12 (2,3)
Motivo	
Não especificado	39 (25,7)
Ansiedade	34 (22,4)
Problemas familiares	15 (9,9)
Relações interpessoais	14 (9,2)
PDAH	14 (9,2)
Depressão + Ansiedade	11 (7,2)
Dislexia	9 (5,9)
Depressão	8 (5,3)
Orientação vocacional	4 (2,6)
Ajuda motivacional	2 (1,3)
Problemas alimentares	1 (0,7)
POC	1 (0,7)
Medicação	
Não	477 (91,9)
Metilfenidato	17 (3,3)
Valeriana	9 (1,7)
Fluoxetina/Sertralina	5 (1,0)
Risperidona + Fluoxetina	4 (0,8)
Lofazepato de Etilo	2 (0,4)
Risperidona	2 (0,4)
Lisdexanfetamina	1 (0,2)
Metilfenidato + Risperidona	1 (0,2)
Metilfenidato + Risperidona + Lisdexanfetamina	1 (0,2)

Os resultados são apresentados sob a forma n (%) excepto indicação em contrário. PHDA: perturbação de défice de atenção e hiperatividade; POC: perturbação obsessivo-compulsiva

Tabela 1 – Pontos de corte para interpretação do fator de Bayes

Fator de Bayes	Interpretação
> 100	Evidência extrema da hipótese experimental
30 – 100	Evidência muito forte da hipótese experimental
10 – 30	Evidência forte da hipótese experimental
3 – 10	Evidência moderada da hipótese experimental
1 – 3	Evidência fraca da hipótese experimental
1	Sem evidência
1/3 – 1	Evidência fraca da hipótese nula
1/3 – 1/10	Evidência moderada da hipótese nula
1/10 – 1/30	Evidência forte da hipótese nula
1/30 – 1/100	Evidência muito forte da hipótese nula
< 1/100	Evidência extrema da hipótese nula

RESULTADOS

Na Fig. 1 pode ser consultado o fluxograma do estudo. Os participantes foram recrutados durante o mês de dezembro de 2019. Todas as turmas do 10.º ano participaram no estudo e todos os encarregados de educação e alunos de cada turma forneceram consentimento informado e foram incluídos no estudo. Foram incluídas 21 turmas com uma mediana de 25 alunos por turma (mínimo 16, máximo 28). Os alunos ($n = 519$) tinham em média $15,3 \pm 0,5$ anos, e 282 (54,3%) eram do sexo feminino. As características dos participantes na *baseline* estão descritas na Tabela 2. Na *baseline*, os participantes do sexo feminino reportaram níveis de ansiedade mais elevados que os do sexo masculino ($32,8 \pm 7,2$ vs $27,9 \pm 6,9$, $t_{(517)} = 7,87$, $p < 0,001$). Esta diferença foi maior na dimensão 'Preocupação' ($17,6 \pm 3,9$ vs $14,4 \pm 3,8$, $t_{(517)} = 9,61$, $p < 0,001$) do que na dimensão 'Emocionalidade' ($15,2 \pm 4,5$ vs $13,6 \pm 4,2$, $t_{(517)} = 4,23$, $p < 0,001$). Os participantes do grupo de intervenção eram da área de Ciências e Tecnologias. Para além deste facto, não foram encontradas diferenças significativas na *baseline* no que respeita às características dos participantes por braço do estudo (Tabela 3).

Tabela 3 – Comparação das características dos participantes na *baseline* por braço do estudo

Característica	Grupo experimental (n = 50)	Grupo controlo (n = 469)	Valor p
Idade (média \pm DP)	15,2 \pm 0,4	15,3 \pm 0,5	0,30 ^S
Sexo (feminino)	22 (44,0)	260 (55,4)	0,16 ^{SS}
Irmãos (sim)	11 (22,0)	90 (19,2)	0,77 ^{SS}
Retenções (sim)	4 (8,0)	49 (10,4)	0,76 ^{SS}
Acompanhamento (sim)	15 (30,0)	137 (29,2)	1,00 ^{SS}

Os resultados são apresentados sob a forma n (%) exceto indicação em contrário.

^S: teste t de Student; ^{SS}: teste qui-quadrado

Tabela 4 – Efeito da intervenção na ansiedade dos alunos perante os testes (escala QAT)

Parâmetro	Beta	IC 95%	Valor p
<i>Intercept</i>	-1,5	-2,8; -0,1	0,03
Intervenção	-8,4	-12,2; -4,7	< 0,001
Sexo masculino	3,8	2,0; 5,5	< 0,001

Tabela 5 – Efeito da intervenção na pontuação dos alunos nas subescalas 'Preocupação' e 'Emocionalidade'

Subescala	Parâmetro	Beta	IC 95%	Valor p
Preocupação	<i>Intercept</i>	-1,3	-2,1; -0,6	< 0,001
	Intervenção	-4,5	-6,6; -2,5	< 0,001
	Sexo masculino	2,6	1,5; 3,6	< 0,001
Emocionalidade	<i>Intercept</i>	-1,5	-2,9; -0,04	0,04
	Intervenção	-3,8	-5,7; -1,9	< 0,001
	Sexo masculino	1,1	0,; 2,1	0,03
	Idade-14	1,1	0,1 ; 2,1	0,03

Medida de resultado principal: efeito da intervenção na escala QAT

O efeito da intervenção na ansiedade dos alunos face aos testes encontra-se descrito na Tabela 4. A intervenção teve um efeito significativo na redução da ansiedade face aos testes ($d = 0,81$, IC 95% 0,45;1,17, BF = 31,3) sendo de esperar nos alunos intervencionados uma redução média de 8,4 pontos na escala QAT. Pertencer ao sexo masculino revelou-se um fator de risco independente para uma menor redução nos níveis de ansiedade. Ter irmãos, ser seguido em consulta, ter ficado retido em anos anteriores e a idade não tiveram efeito significativo na variação dos níveis de ansiedade.

Medidas de resultado secundárias: efeito da intervenção nas subescalas 'Preocupação' e 'Emocionalidade'

O efeito da intervenção na pontuação dos alunos relativamente às subescalas 'Preocupação' e 'Emocionalidade' dos alunos face aos testes encontra-se descrito na Tabela 5.

A intervenção teve um efeito significativo na redução da preocupação face aos testes ($d = 0,76$, IC 95% 0,41;1,11,

BF = 19,9) sendo de esperar nos alunos intervencionados uma redução média de 4,5 pontos nesta subescala. Pertencer ao sexo masculino revelou-se um fator de risco independente para uma menor redução nos níveis de preocupações. À semelhança da escala total, não foram encontrados efeitos significativos das restantes variáveis estudadas.

No que respeita à subescala 'Emocionalidade', foi também encontrado um efeito significativo na redução da emocionalidade face aos testes ($d = 0,63$, IC 95% 0,31;0,95, BF = 6,6) sendo de esperar nos alunos intervencionados uma redução média de 3,8 pontos nesta subescala. Também para esta subescala, pertencer ao sexo masculino revelou-se um fator de risco independente para uma menor redução nos níveis de emocionalidade. Foi ainda encontrada uma relação entre a idade e a emocionalidade face aos testes, ou seja, quanto mais velho o aluno, maior o nível de emocionalidade (em média, 1,1 pontos a mais por cada ano de idade a partir dos 14 anos). Não foram encontrados efeitos significativos das restantes variáveis estudadas.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo sugerem que uma intervenção psicoterapêutica assente em estratégias cognitivas e comportamentais de *mindfulness*, psicoeducação e técnicas de relaxamento parece ter eficácia na redução da ansiedade face aos testes em alunos do 10.º ano.

Medidas de resultado primária (escala QAT) e secundárias (dimensões 'Preocupação' e 'Emocionalidade')

A intervenção testada neste estudo reduziu significativamente os níveis de ansiedade face aos testes. Os resultados encontrados são difíceis de comparar com a literatura publicada, uma vez que a maioria dos estudos avalia a eficácia dos programas de intervenção em relação à ansiedade em geral e não especificamente face aos testes. Três meta-análises recentes⁵⁻⁷ concluíram que as intervenções testadas para reduzir a ansiedade em geral tiveram um efeito positivo pequeno. Em comparação, a intervenção no nosso estudo mostrou ter um efeito grande ($d = 0,81$). Este efeito grande torna-se ainda mais relevante uma vez que se considera que intervenções com dimensões de efeito pequenas podem ter importância prática substancial, desde que as mesmas tenham custos reduzidos e possam abranger grande parte da população.⁷ Dos mais de 100 estudos incluídos nestas três meta-análises, apenas um mediu especificamente o efeito da intervenção na ansiedade face aos testes.¹³ Keogh *et al* testaram uma intervenção baseada em terapia cognitivo-comportamental em alunos entre os 15 e os 16 anos *versus* um grupo de controlo sem qualquer intervenção, não tendo encontrado qualquer efeito da intervenção na ansiedade face aos testes. No entanto, o

estudo de Keogh *et al* apresenta limitações importantes, incluindo um *drop-out* de 50% no grupo experimental, tendo a análise sido realizada por protocolo e não por intenção de tratar, e terem sido utilizadas técnicas de relaxamento corporal, o que, para alguns adolescentes, pode contribuir para a ativação da ansiedade. Na nossa intervenção, para além das técnicas cognitivo-comportamentais, foi utilizado *mindfulness* (treino da atenção plena e utilização de âncoras para o foco da atenção como a respiração e as sensações do corpo), o que pode ter contribuído para os resultados positivos encontrados no presente estudo. Isto sugere que a melhoria dos níveis de ansiedade face aos testes pode necessitar de uma combinação de estratégias.

A análise do efeito da intervenção nas duas dimensões ligadas à ansiedade face aos testes revelou a eficácia da intervenção tanto na dimensão 'Preocupação' como na dimensão 'Emocionalidade', sendo esse efeito mais evidente na "Preocupação". Atendendo a que a preocupação com os testes é a dimensão mais associada à diminuição do aproveitamento escolar,^{13,16} estes resultados permitem supor que a intervenção testada pode contribuir para melhorar o desempenho escolar nos alunos com ansiedade face aos testes.

Influência de outras variáveis nos níveis de ansiedade face aos testes

Outro resultado interessante deste estudo foi o facto de a intervenção provocar menor redução nos níveis de ansiedade no sexo masculino. Esta aparente menor eficácia da intervenção nesta população poderá ser explicada pelo menor nível de ansiedade no sexo masculino na *baseline*, o que está de acordo com a literatura publicada que mostra que estes participantes apresentam de forma consistente menores níveis de ansiedade que os do sexo feminino.^{3,17-19} Têm sido apontadas várias razões para explicar esta diferença nos níveis de ansiedade face aos testes, entre elas a maior sensibilidade à aprovação social no sexo feminino que condiciona um maior nível de exigência consigo próprio, uma menor expectativa de eficácia, e uma maior percepção de ameaça dos momentos avaliativos, que se expressa como medo, dificuldade de concentração e autoestima/autoconceito académico pobre.³ Já o sexo masculino tende a ver o momento avaliativo como um desafio, estando a sua reação mais dependente da percepção de competência para lidar com essa tarefa. Ou seja, a literatura sugere que o maior nível de ansiedade face aos testes no sexo feminino esteja mais relacionado com a hiperativação vegetativa – componente físico da emocionalidade²⁰ – do que com um excesso de preocupação – componente cognitiva.^{3,19} Os resultados do nosso estudo parecem ir no sentido contrário, uma vez que verificámos uma maior diferença entre os sexos na dimensão 'Preocupação' do que na

'Emocionalidade'.

Os nossos dados mostram também uma tendência para um aumento dos níveis de ansiedade face aos testes na componente 'Emocionalidade' mas não na 'Preocupação' à medida que a idade progride. Estes achados poderão ser explicados pelos diferentes níveis de desenvolvimento físico, nomeadamente no que concerne à maturação cerebral, uma vez que a nossa amostra abrangia adolescentes em várias fases de desenvolvimento. Porém, como foram avaliados apenas alunos do 10.º ano, a amplitude etária não é muito grande, pelo que os resultados devem ser interpretados com cautela. A literatura mostra resultados dispares acerca da relação entre a idade e a ansiedade face aos testes. Num estudo transversal realizado em Espanha, Torrano *et al*³ referem que os níveis de ansiedade face aos testes tendem a aumentar com a idade, com o pico ocorrendo na adolescência intermédia. Por outro lado, um estudo transversal realizado na Turquia por Sari *et al*¹⁷ não encontrou relação entre a idade e a ansiedade face aos testes. Parecem ser necessários mais estudos para confirmar e explicar o efeito da idade na ansiedade face aos testes.

No presente estudo não foi encontrada relação entre a ansiedade face aos testes e as outras variáveis testadas (ter irmãos, ter ficado retido ou ser acompanhado em consulta de saúde mental). Poucos estudos se têm debruçado sobre estas eventuais relações. Kavakci *et al*² realizaram um estudo transversal na Turquia em estudantes que iam realizar o exame de acesso à faculdade, tendo encontrado uma correlação entre os *scores* de ansiedade face aos testes e a depressão, traços de ansiedade e sintomas de PHDA, mas não para ter irmãos. A mesma associação entre depressão e ansiedade face aos testes foi reportada por Akinsola *et al*²¹ num estudo experimental realizado na Nigéria. Apesar de alguns trabalhos enfatizarem a associação entre ansiedade face aos testes e depressão², tal não foi encontrado no nosso estudo. No entanto, apenas oito alunos na nossa amostra referiram ter depressão isolada, pelo que é de admitir que este estudo não teve potência suficiente para encontrar esta associação.

Pontos fortes e limitações

Um dos pontos fortes deste estudo reside no seu desenho experimental que avalia especificamente a ansiedade face aos testes. A maioria dos estudos publicados avalia a ansiedade em geral não permitindo destriçar quais os componentes com eficácia específica nesta área. Outro ponto forte deste estudo reside na intervenção testada que combinou várias estratégias para melhorar os níveis de ansiedade face aos testes, comparando com as intervenções reportadas na literatura que habitualmente fazem uso de menor número de estratégias, o que poderá explicar a

maior dimensão de efeito encontrada neste estudo.

Devem ser consideradas algumas limitações na interpretação e generalização dos resultados deste estudo.

Em primeiro lugar, mesmo tendo sido escolhido através de seleção aleatória simples, o grupo de intervenção acabou por ser constituído por duas turmas da área de Ciências e Tecnologias, o que pode ter introduzido um viés de seleção. De salientar que nesta, como na maioria das Escolas Secundárias, esta área é a que tem mais turmas.

Em segundo lugar, não foi critério de exclusão deste estudo, como noutros, os participantes apresentarem sintomatologia ansiosa significativa ou psicopatologia prévia, o que poderá ter contribuído para uma diminuição do efeito da intervenção. No entanto, consideramos que a sua inclusão pode dar uma indicação mais concreta do efeito do programa em condições reais.

Em terceiro, o acompanhamento em consulta e os motivos desse acompanhamento foram aferidos com base em autoreporte e não através da consulta dos processos clínicos, o que poderá contribuir para uma incorreta mensuração destas variáveis que, por sua vez, poderá ter tido influência na associação com a ansiedade face aos testes. Ainda assim, não é de esperar enviesamento significativo atendendo a que nestas situações se considera tão válido o autoreporte quanto a consulta do processo clínico.^{22,23}

A quarta limitação reside no facto de a intervenção ter sido implementada por profissionais de saúde. O uso deste tipo de profissionais é dispendioso se pensarmos em termos de generalização do programa e pode também levantar dúvidas sobre se o mesmo é reproduzível se aplicado por outros profissionais que não os da área da saúde. A evidência mostra que com treino adequado, supervisão e suporte, os professores ou outros profissionais da comunidade escolar podem ministrar com sucesso programas de promoção da saúde mental, com ganhos para si próprios e para as turmas por que são responsáveis, em termos de bem-estar físico e emocional, concentração e *performance* académica. Há vários casos de sucesso em que, sem recorrer a uma intervenção única e prolongada como a realizada, se incluíram práticas curtas de *mindfulness* e de relaxamento na rotina diária em sala de aula.^{24,25}

A quinta limitação deste estudo relaciona-se com a avaliação da sua eficácia a curto prazo e num pequeno número de turmas alocadas ao grupo experimental, sem mensuração do seu efeito no desempenho escolar. Este foi um estudo piloto com baixo orçamento que não permitiu esta avaliação mais aprofundada. Ainda assim, os resultados de uma revisão sistemática sugerem que o efeito dos programas dirigidos para a prevenção de ansiedade se mantêm por seis a 12 meses,⁵ o que sugere que o efeito da intervenção testada poderá ter tido efeitos a longo prazo, beneficiando os alunos que receberam a intervenção aquando

da realização dos testes.

Por fim, a medição dos níveis de ansiedade face aos testes foi realizada com o uso de uma escala validada para alunos do 2.º e 3.º ciclo de ensino. No entanto, esta é a única escala validada em Portugal para este efeito, razão pela qual foi utilizada neste estudo.

CONCLUSÃO

Uma intervenção especificamente desenhada para reduzir a ansiedade face aos testes, usando uma combinação de técnicas cognitivas e comportamentais, de *mindfulness*, psicoeducação e técnicas de relaxamento, foi eficaz na redução dos níveis de ansiedade face aos testes. Ainda que sejam necessários estudos adicionais para avaliar o impacto desta redução da ansiedade no desempenho escolar, o efeito desta intervenção deixa antever a sua utilidade no aproveitamento dos alunos do ensino secundário.

REGISTO DO ESTUDO

Estudo registado em ClinicalTrials.gov com o número NCT05481099 em 01/08/2022. O estudo foi registado *a posteriori* (registo retrospectivo) uma vez que, por lapso, não o foi feito antes do início do estudo.

DECLARAÇÃO EDITORIAL

De acordo com as recomendações do ICMJE, os Editores declaram ter aceitado o artigo sem que tivesse sido rea-

lizado o respetivo registo prospetivo uma vez que o mesmo decorreu de lapso dos autores e o registo foi efetuado retrospectivamente.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram igualmente para este 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 interesse 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

- Mashayekh M, Hashemi M. Recognizing, reducing and coping with test anxiety: causes, solutions and recommendations. *Procedia Soc Behav Sci.* 2011;30:2149-55.
- Kavakci O, Semiz M, Kartal A, Dikici A, Kugu N. Test anxiety prevalence and related variables in the students who are going to take the university entrance examination. *Dusunen Adam J Psychiatry Neurol Sci.* 2014;27:301-7.
- Torrano R, Ortigosa JM, Riquelme A, Mendez FJ, Lopez-Pina JA. Test anxiety in adolescent students: different responses according to the components of anxiety as a function of sociodemographic and academic variables. *Front Psychol.* 2020;11:612270.
- Sridevi KV. A study of relationship among general anxiety, test anxiety and academic achievement of higher secondary students. *J Educ Pract.* 2013;4:122-30.
- Werner-Seidler A, Perry Y, Calear AL, Newby JM, Christensen H. School-based depression and anxiety prevention programs for young people: a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2017;51:30-47.
- Caldwell DM, Davies SR, Hetrick SE, Palmer JC, Caro P, López-López JA, et al. School-based interventions to prevent anxiety and depression in children and young people: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiat.* 2019;6:1011-20.
- Hugh-Jones S, Beckett S, Tumelty E, Mallikarjun P. Indicated prevention interventions for anxiety in children and adolescents: a review and meta-analysis of school-based programs. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2021;30:849-60.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Trials.* 2010;11:1-8.
- Campbell MK, Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG. Consort 2010 statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ.* 2012;345.
- Rosário P, Soares S. Questionário de Ansiedade face aos Testes (Q.A.T.). In: Gonçalves MM, Almeida LS, Machado C, editores. *Avaliação psicológica instrumentos validados para a população portuguesa.* Coimbra: Quarteto; 2004.
- Janeiro A. *Ansiedade aos exames/avaliações: estudando e caracterizando este fenómeno no ensino básico e secundário.* Ponta Delgada: Universidade dos Açores; 2013.
- Tavares M. *Assertividade em adolescentes do 3.º ciclo do ensino básico e ensino secundário: um contributo para o desenvolvimento de um instrumento de avaliação.* Ponta Delgada: Universidade dos Açores; 2015.
- Keogh E, Bond FW, Flaxman PE. Improving academic performance and mental health through a stress management intervention: outcomes and mediators of change. *Behav Res Ther.* 2006;44:339-57.
- Teare MD, Dimairo M, Shephard N, Hayman A, Whitehead A, Walters SJ. Sample size requirements to estimate key design parameters from external pilot randomised controlled trials: a simulation study. *Trials.* 2014;15:264.
- Jeffreys H. *The theory of probability.* Oxford: Oxford University Press; 1998.
- Rana R, Mahmood N. The relationship between test anxiety and academic achievement. *Bull Educ Res.* 2010;32:63-74.
- Sari SA, Bilek G, Celik E. Test anxiety and self-esteem in senior high school students: a cross-sectional study. *Nord J Psychiatry.* 2018;72:84-8.
- von der Embse N, Jester D, Roy D, Post J. Test anxiety effects, predictors, and correlates: a 30-year meta-analytic review. *J Affect Disord.* 2018;227:483-93.
- Putwain DW. Test anxiety in UK schoolchildren: prevalence and demographic patterns. *Br J Educ Psychol.* 2007;77:579-93.
- Sarason IG. Stress, anxiety, and cognitive interference: reactions to

tests. *J Pers Soc Psychol.* 1984;46:929.

21. Akinsola EF, Nwajei AD. Test anxiety, depression and academic performance: assessment and management using relaxation and cognitive restructuring techniques. *Psychology.* 2013;4:18-24.
22. Gillham JE, Shatté AJ, Reivich K. Needed for prevention research: long-term follow up and the evaluation of mediators, moderators, and lay providers. *Prev Treat.* 2001;4.
23. Horowitz JL, Garber J, Ciesla JA, Young JF, Mufson L. Prevention of depressive symptoms in adolescents: a randomized trial of cognitive-behavioral and interpersonal prevention programs. *J Consult Clin Psychol.* 2007;75:693.
24. Joyce A, ETTY-Leal J, Zazryn T, Hamilton A, Hased C. Exploring a mindfulness meditation program on the mental health of upper primary children: a pilot study. *Adv Sch Ment Health Promot.* 2010;3:17-25.
25. Schonert-Reichl KA, Lawlor MS. The effects of a mindfulness-based education program on pre- and early adolescents' well-being and social and emotional competence. *Mindfulness.* 2010;1:137-51.

Cultural Translation and Validation of the Bariatric Quality of Life Index to European Portuguese

Tradução e Validação Cultural para Português do Bariatric Quality of Life Index

Inês REGO DE FIGUEIREDO^{1,2}, Miguel VASQUES DE CARVALHO^{1,2}, Nelson CUNHA¹, Diana MARTINS^{1,2}, José SILVA-NUNES^{1,2}
Acta Med Port 2024 Mar;37(3):172-176 • <https://doi.org/10.20344/amp.19598>

ABSTRACT

Introduction: Obesity is a chronic noncommunicable disease, defined by a body mass index over 30 kg/m². Its impact is not restricted to its association with higher risks of mortality and morbidity from other noncommunicable diseases, but also with a decrease in quality of life (QoL). There are several tools to assess QoL, from generic health-related tools to obesity-related specific ones. However, to assess QoL in patients undergoing bariatric surgery, only the Bariatric Analysis and Reporting Outcome System was available, which presented some significant problems. Therefore, the Bariatric Quality of Life (BQL) Index was developed. The aim of this study was the validation and cultural adaptation of the BQL Index for European Portuguese.

Methods: A cross-sectional study was conducted, with the presentation of two questionnaires to the participants: BQL Index and EQ-5D-3L (European Quality of Life 5 Dimensions and 3 Level) Index. Direct translation followed reviewing, back-translation, comparison, and pilot testing were performed. Retest was done six months after the baseline. The following psychometric properties were assessed: convergent validity using the Spearman *r* correlation coefficient between BQL Index and EQ-5D-3L Index; internal consistency based on Cronbach alpha coefficient; and reproducibility between test and retest through Spearman *r* correlation coefficient and intraclass correlation coefficient (ICC).

Results: A total of 260 participants were included, the mean age was 45 ± 10 years old, the mean body mass index was 44 ± 6.5 kg/m² and 78% were females. The most frequent obesity-related comorbidities were osteoarticular disease (69%), anxiety/depression (60%), and hypertension (54%). The most common eating patterns were volume eater (67%) and sweet eater (62%). Quality of Life scores were 41.3 ± 9.3 for the BQL Index, 0.35 ± 0.19 for the EQ-5D-3L Index and 55.7 ± 19.8 for the EQ-5D-3L VAS. The translation yielded good convergent validity (*r* = 0.62), good internal consistency (alpha = 0.94), and good reproducibility (*r* = 0.62 and ICC = 0.79).

Conclusion: Our translation exhibited good parametric properties, with validity within the original BQL values, higher internal consistency, and good reproducibility.

Keywords: Bariatric Surgery; Quality of Life; Reproducibility of Results; Surveys and Questionnaires; Translations

RESUMO

Introdução: A obesidade é uma doença crónica não transmissível, definida por um índice de massa corporal acima de 30 kg/m². O seu impacto não se associa apenas a riscos mais elevados de mortalidade e morbilidade, mas também à possível diminuição na qualidade de vida (QdV). Existem vários instrumentos para avaliar a QdV, desde instrumentos genéricos relacionados com a saúde, a específicos de obesidade. Contudo, para avaliar a QdV em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica, existe apenas o *Bariatric Analysis and Reporting Outcome System* que apresentava problemas significativos. Por conseguinte, foi desenvolvido o *Bariatric Quality of Life (BQL) Index*. O objetivo deste estudo foi a validação e adaptação cultural do *BQL Index* para a língua portuguesa.

Métodos: Realizou-se um estudo transversal com a apresentação de dois questionários aos participantes: o *BQL Index* e o EQ-5D-3L (*European Quality of Life 5 Dimensions and 3 Level*) Index. Foi feita a tradução direta, revisão, contra tradução, comparação e um teste piloto. Após seis meses realizou-se um reteste. Foram avaliadas as seguintes propriedades psicométricas: a validade convergente através do coeficiente de correlação *r* de Spearman entre o BQL e EQ-5D-3L; a consistência interna baseada no coeficiente alfa de Cronbach; e a reprodutibilidade entre o teste e o reteste utilizando o coeficiente de correlação *r* de Spearman e o coeficiente de correlação intraclass (CCI).

Resultados: Num total de 260 participantes, a idade média foi de 45 ± 10 anos, o índice de massa corporal médio de 44 ± 6,5 kg/m² e 78% eram mulheres. As comorbidades associadas à obesidade mais frequentes foram: doença osteoarticular (69%), ansiedade/depressão (60%) e hipertensão (54%). Os padrões alimentares mais comuns foram: volume (67%) e doces (62%). Os resultados dos questionários para a QdV foram: 41,3 ± 9,3 para o *BQL Index*; 0,35 ± 0,19 para o EQ-5D-3L *Index* e 55,7 ± 19,8 para o EQ-5D-3L VAS. A tradução apresentou uma boa validade convergente (*r* Pearson = 0,62), uma boa consistência interna (alfa Cronbach = 0,94) e uma boa reprodutibilidade (*r* Pearson = 0,62 e CCI = 0,79).

Conclusão: A nossa tradução apresentou boas propriedades paramétricas, com validade dentro dos valores do BQL original, alta consistência interna e boa reprodutibilidade.

Palavras-chave: Cirurgia Bariátrica; Inquéritos e Questionários; Qualidade de Vida; Reprodutibilidade dos Testes; Traduções

INTRODUCTION

Obesity is a chronic noncommunicable disease, defined by a body mass index (BMI) over 30 kg/m².¹ It affects over 13% of the world's population and is responsible for significant morbidity and mortality.¹ Therefore, its treatment is essential, along with public health measures to prevent its development.

Bariatric surgery is currently the most effective treatment for severe obesity.^{2,3} Several procedures have been developed over the last 50 years, but currently there are four that are commonly performed: the Roux-en-Y gastric bypass, the sleeve gastrectomy, the adjustable band (currently in decline) and the biliopancreatic diversion with

1. Centro de Responsabilidade Integrada de Tratamento Cirúrgico de Obesidade. Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central. Lisbon. Portugal.

2. NOVA Medical School. Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Inês Rego de Figueiredo. ines.r.figueiredo@chlc.min-saude.pt

Recebido/Received: 14/01/2023 - Aceite/Accepted: 23/06/2023 - Publicado Online/Published Online: 15/02/2024 - Publicado/Published: 01/03/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024



duodenal switch (relatively rare).² In surgical procedures, there is up to 70% of excess weight loss in one year.^{2,3}

Weight loss in bariatric surgery is not the only benefit, as it can also result in the improvement and/or remission of obesity-associated comorbidities. In particular, its role in the remission of diabetes mellitus has resulted in being named metabolic surgery and having very specific indications in its treatment.⁴

However, the obesity burden is not restricted to weight loss and comorbidities, and patient-reported outcomes (PROs), such as quality of life (QoL) have been explored recently.⁵ QoL in individuals with obesity is known to be lower compared to the general population, being lower in older patients, women, and those with higher BMIs.⁶⁻⁸ Bariatric surgery has shown to also improve PROs, such as body image and quality of life.⁹⁻¹¹

QoL is assessed by specific tools in a questionnaire format. There are several generic health-related QoL tools available, which consider physical disability and mental health,¹² but that have difficulties in grasping obesity-related QoL issues.¹³ Therefore, obesity-specific questionnaires were developed,⁵ such as the Obesity-specific QoL instrument (OSQOL),¹⁴ the Obesity-related Problems scale (OP),¹⁵ and the Impact of Weight on Quality of Life (IWQOL) questionnaire.¹⁶ However, these fail to assess surgery-specific issues, which were minimized by the inclusion of gastrointestinal symptom-specific questionnaires, such as the Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI),¹⁷ but not solved. The Bariatric Analysis and Reporting Outcome System (BAROS) questionnaire can be used for bariatric surgery patients, but its first version was not validated, and could only be administered after bariatric surgery.¹⁸ This led to the development of a new tool, which incorporated weight, weight-related comorbidities and surgery-related GI symptoms, the Bariatric Quality of Life (BQL) Index.¹⁹ The BQL Index includes the following domains: psychological well-being, social functioning, physical functioning, and problems and symptoms related to obesity surgery and obesity-related comorbidity. The score ranges from 0 to 78 points, with the lower scores meaning worse QoL.¹⁹

The aim of this study was to adapt and validate the BQL Index for European Portuguese.

METHODS

Questionnaires

Two questionnaires were administered to the population in question: the BQL Index¹⁹ (Appendix 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/19598/15332>) and the validated Portuguese version of EQ-5D-3L.²⁰ As described earlier, the BQL Index was designed to surpass issues with other generic health-related QoL instruments that did not address obesity-specific is-

suues, and most specifically surgery-related issues, following bariatric surgery. It is a 19-item tool, focusing on psychological well-being, social functioning, physical functioning, and problems and symptoms related to obesity surgery and obesity-related comorbidity domains.¹⁹ The score ranges from 0 to 78, with lower scores yielding worse QoL.¹⁹

The EQ-5D-3L questionnaire is a generic health-related QoL tool, commonly used in cost-utility analysis.²⁰ It includes five dimensions or health profiles: mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, and anxiety/depression, with three levels each.²⁰ These health states have different values from country to country, and the Portuguese estimates have also been established.²¹ It also assesses QoL by the use of a visual analog scale (VAS) that ranges from 0 to 100 (worse to better health state ever), by asking the patient how their health is at the present day.²⁰

Study design

The study has a cross-sectional design and was carried out at a bariatric surgery clinic in a Portuguese central hospital, in Lisbon. Recruitment lasted from January 2020 to December 2021.

All patients admitted to the bariatric surgery clinic were invited to participate, if they were over 18 years old and Portuguese was their first language.

Patients willing to participate signed an informed consent form and filled out both QoL questionnaires while in the waiting room, with the option to clarify doubts during the medical appointment. Six months later, the questionnaires were then sent by mail to be filled again by the participants (retest).

Translation and validation

The translation followed an international model²²:

1. Forward/Initial translation: the original version of BQL was translated into Portuguese, by a bilingual healthcare professional;
2. Reviewing: a team reviewed the translated and original version for some semantic and conceptual changes, reaching a consensus;
3. Back-translation: a second bilingual healthcare professional, blinded to the original version, performed back translation;
4. Comparison: the original and back-translated versions were compared, to optimize the translated version;
5. Pilot testing: the translated version was administered to 25 participants, with whom a short interview regarding suggestions and issues with the translated questionnaire was performed after filling out the questionnaire.

EDITORIAL
 PERSPECTIVA
 ARTIGO ORIGINAL
 ARTIGO DE REVISÃO
 CASO CLÍNICO
 IMAGENS MÉDICAS
 NORMAS ORIENTAÇÃO
 CARTAS

Assessment of psychometric properties

Assessment of psychometric properties (field validation) was carried out after administration of the resulting version of the BQL to patients with obesity that are candidates for bariatric surgery, and are followed at our bariatric surgery clinic. The psychometric properties of interest were:

1. Validity by measuring convergent validity, through the correlation between BQL and EQ-5D-3L;
2. Reliability is assessed by determining internal consistency, using Cronbach’s alpha (α) coefficient;
3. Reproducibility (temporal) is assessed by measuring the intraclass correlation coefficient (ICC) between test and retest.

Ethical issues

The project had approval by the Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central Ethics Committee (reference number INV 27). All patients signed an informed consent form, and their data was anonymized.

Statistical analysis

Categorical variables were expressed as absolute values (percentages), and continuous variables were expressed as mean ± standard deviation.

This study used Spearman’s rank correlation coefficient (*r*), Cronbach’s alpha coefficient, and ICC. Spearman’s *r* ranges between -1 and 1, and *r* > 0.6 or 0.8 indicate a good or very good correlation, respectively. Cronbach’s alpha is a reliability coefficient and ranges between 0 and 1, with higher values > 0.9 indicating excellent internal consistency. ICC ranges between 0 and 1, ICC > 0.6 or 0.75 indicate good or excellent correlation, respectively.

Convergent validity was measured by assessing whether the BQL correlated well with the EQ-5D-3L, using Spearman’s *r*. Reliability was tested through internal consistency with Cronbach’s alpha. Reproducibility, as assessed by the ICC between test and retest, and Spearman’s *r*.

Statistical analysis was performed using STATA (Stata-Corp. Stata statistical software: release 14. College Station, TX: StataCorp LP). A *p*-value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

We included a total of 260 participants, of which the majority were female (78%), with a mean age of 45 ± 10 years old. These participants had a mean BMI of 44 ± 6.5 kg/m² (68% of them had a BMI of 40 or higher). The mean total fat mass was 49.7 ± 6.6%, with visceral fat of 13.9 ± 4.6% and a waist circumference of 129.9 ± 13.9 cm (Table 1).

Regarding obesity-related comorbidities, the most common were osteoarticular disease (69%), anxiety/depression (60%) and hypertension (54%). The most frequent eating

Table 1 – Participant characteristics regarding demographics, anthropometrics, obesity-related comorbidities, and eating patterns (n = 260)

Demographics	n = 260
Age (years)	45 (10)
Gender	
Female	197 (78%)
Male	56 (22%)
Anthropometrics	
Weight (kg)	120 (22)
Height (m)	1.65 (0.08)
BMI (kg/m ²)	44 (6.5)
BMI class	
I	14 (5%)
II	61 (23%)
III	176 (68%)
Total fat mass (%)	49.7 (6.6)
Visceral fat (%)	13.9 (4.6)
Waist circumference (cm)	129.9 (13.8)
Obesity-related comorbidities	
Hypertension	139 (54%)
Diabetes Mellitus	48 (19%)
Dyslipidemia	90 (35%)
Sleep apnea	70 (27%)
Osteoarticular disease	180 (69%)
Anxiety/depression	155 (60%)
Venous insufficiency	115 (44%)
Liver steatosis	90 (35%)
Eating patterns	
Sweet eater	160 (62%)
Volume eater	174 (67%)
Snacking	65 (25%)
Night eating	26 (10%)
Nibbling/picking	18 (7%)
Emotional eating	121 (47%)
Compulsion	38 (15%)
Binge eating	6 (2%)

patterns were volume eater (67%) and sweet eater (62%) (Table 1).

QoL scores were, on average, 41.3 ± 9.3 for the BQL Index, 0.35 ± 0.19 for the EQ-5D-3L Index and 55.7 ± 19.8 for the EQ-5D-3L VAS.

As for the psychometric properties, validity measured by convergent validity through the correlation between the BQL Index and EQ-5D-3L questionnaire Index, yielded a

Table 2 – Psychometric properties of the translated BQL Index

Psychometric properties	
Converging validity	
Spearman coefficient	0.62
p-value	< 0.001
Internal consistency	
Cronbach alpha coefficient	0.94
Reproducibility	
Intraclass correlation coefficient	0.79
Spearman coefficient	0.62
p-value	< 0.001

Spearman’s *r* coefficient of 0.62. Since it is over 0.6, we consider the questionnaire valid (Table 2).

Reliability was assessed through internal consistency using the Cronbach alpha coefficient which was 0.94, therefore exhibiting excellent reliability (> 0.9) (Table 2).

Finally, reproducibility over time between test and retest, was assessed in a total of 103 participants, who answered the retest. Reproducibility was good, with a Spearman’s *r* coefficient of 0.62 and an ICC of 0.79 (Table 2).

DISCUSSION

The BQL Index is a short (the time needed to fill it out is around 10 minutes) and user-friendly tool to assess QoL in patients with obesity undergoing bariatric surgery, with a major role in the postoperative assessment of PROs. However, this tool is supposed to be used particularly in populations with a high prevalence rate of obesity and is not intended for populations where most individuals have a normal weight.¹⁹

The aim of this study was to perform a cross-cultural translation and validation of the BQL Index questionnaire for European Portuguese. Our translated version exhibited good psychometric properties regarding validity, reliability, and reproducibility.

Our validity was 0.69 towards EQ-5D-3L, which lies between the validity estimate of the original version of BQL regarding SF-12 (*r* = 0.79) and GIQLI (*r* = 0.13).¹⁹ Also, our internal consistency was higher than that of the original version with a Cronbach alpha of 0.94, versus a range of 0.71 - 0.86 at different time points.¹⁹ Finally, reproducibility, despite being deemed adequate (*r* = 0.62 and ICC = 0.79), remains the only issue in the psychometric properties. Usually, the higher the ICC the better, with values above 0.9 being optimal, even if above 0.7 are acceptable.

REFERENCES

1. World Health Organization. WHO european regional obesity report 2022. 2022. [cited 2022 Jul 7]. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.

Our study has several limitations. The first one relates to our somewhat low reproducibility by ICC. We assume the main cause for this is the time point for a retest, of six months. However, due to the COVID-19 pandemic, the re-evaluation of the first enrolled patient could not be done face-to-face, so we had to pursue alternatives. It was decided afterwards to maintain the time gap, so as to standardize. Secondly, we chose the EQ-5D-3L questionnaire for comparison, considering its wide use as a QoL tool, with the advantage of a cost-utility tool. However, perhaps other QoL instruments would have been more pertinent, namely obese-related, such as IWQOL or BAROS. Nevertheless, there are some strengths related to a large sample size, which accurately describes the population.

CONCLUSION

We believe this cross-cultural translation and validation is of value for patient follow-up in the bariatric surgery setting regarding PROs. Future work should include an assessment of QoL following bariatric surgery and a comparison with BAROS regarding sensitivity and specificity.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

IRF: Study design, data collection and analysis, writing of the manuscript.

MVC: Study design, data collection.

NC, DM: Data collection, critical review.

JSN: Study design, critical review.

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 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.

3. Chang SH, Stoll CR, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surgery*. 2014;149:275-87.
4. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. *Diabetes Care*. 2016;39:861-77.
5. Vallis M. Quality of life and psychological well-being in obesity management: Improving the odds of success by managing distress. *Int J Clin Pract*. 2016;70:196-205.
6. Pimenta FB, Bertrand E, Mograbi DC, Shinohara H, Landeira-Fernandez J. The relationship between obesity and quality of life in Brazilian adults. *Front Psychol*. 2015;6:1-7.
7. Busutil R, Espallardo O, Torres A, Martínez-Galdeano L, Zozaya N, Hidalgo-Vega Á. The impact of obesity on health-related quality of life in Spain. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15:1-11.
8. Ramasamy S, Joseph M, Jiwanmall SA, Kattula D, Nandyal MB, Abraham V, et al. Obesity indicators and health-related quality of life - insights from a cohort of morbidly obese, middle-aged south Indian Women. *Eur Endocrinol*. 2020;16:148-51.
9. Nickel F, Schmidt L, Bruckner T, Büchler MW, Müller-Stich BP, Fischer L. Influence of bariatric surgery on quality of life, body image, and general self-efficacy within 6 and 24 months—a prospective cohort study. *Surg Obes Rel Dis*. 2017;13:313-9.
10. Silva JN, Vasconcelos H, Figueiredo-Braga M, Carneiro S. O impacto da cirurgia bariátrica na qualidade de vida dos indivíduos obesos: um estudo português. *Acta Med Port*. 2018;31:391-8.
11. Raaijmakers LC, Pouwels S, Thomassen SE, Nienhuijs SW. Quality of life and bariatric surgery: a systematic review of short- and long-term results and comparison with community norms. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71:441-9.
12. Khan MA, Richardson J, O'Brien P. The effect of obesity upon Health Related Quality of Life (HRQoL): a comparison of the AQoL-8D and SF-36 instruments. *Farmeconomia: Health economics and therapeutic pathways*. 2012;13:69-82.
13. Hörchner R, Tuinebreijer W, Kelder H. Quality-of-life assessment of morbidly obese patients who have undergone a Lap-Band operation: 2-year follow-up study. Is the MOS SF-36 a useful instrument to measure quality of life in morbidly obese patients? *Obes Surg*. 2001;11:212-8.
14. le Pen C, Lévy E, Loos F, Banzet MN, Basdevant A. "Specific" scale compared with "generic" scale: a double measurement of the quality of life in a French community sample of obese subjects. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52:445.
15. Karlsson J, Taft C, Sjöström L, Torgerson JS, Sullivan M. Psychosocial functioning in the obese before and after weight reduction: construct validity and responsiveness of the Obesity-related Problems scale. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:617-30.
16. Kolotkin RL, Crosby RD, Kosloski KD, Williams GR. Development of a brief measure to assess quality of life in obesity. *Obes Res*. 2001;9:102-11.
17. Eypasch E, Williams JI, Wood-Dauphinee S, Ure BM, Schmulling C, Neugebauer E, et al. Gastrointestinal Quality of Life Index: development, validation and application of a new instrument. *Br J Surg*. 1995;82:216-22.
18. Oria HE, Moorehead MK. Bariatric analysis and reporting outcome system (BAROS). *Obes Surg*. 1998;8:487-99.
19. Weiner S, Sauerland S, Fein M, Blanco R, Pomhoff I, Weiner RA. The Bariatric Quality of Life (BQL) index: a measure of well-being in obesity surgery patients. *Obes Surg*. 2005;15:538-45.
20. Ferreira LN, Ferreira PL, Pereira LN, Oppe M. The valuation of the EQ-5D in Portugal. *Qual Life Res*. 2014;23:413-23.
21. Ferreira LN, Ferreira PL, Pereira LN, Oppe M. EQ-5D Portuguese population norms. *Qual Life Res*. 2014;23:425-30.
22. Brislin RW. Back-translation for cross-cultural research. *J Cross-Cult Psychol*. 1970;1:185-216.

Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Continuous Metabolic Syndrome in Adolescents with Overweight/Obesity

Doença Hepática Não-Alcoólica e Síndrome Metabólica Contínua em Adolescentes com Excesso de Peso/Obesidade

Sofia FERREIRA^{1,2}, Joana MENDES¹, Daniela COUTO¹, Dário FERREIRA³, Carla RÉGO^{4,5,6}
Acta Med Port 2024 Mar;37(3):177-186 • <https://doi.org/10.20344/amp.19834>

ABSTRACT

Introduction: Nonalcoholic fatty liver disease is the leading cause of pediatric chronic liver disease. Although nonalcoholic fatty liver disease is closely associated with obesity, its relationship with metabolic syndrome in children is not fully understood. The main aim of this study was to evaluate the association between nonalcoholic fatty liver disease and a combination of cardiometabolic risk factors in adolescents with overweight/obesity, using a pediatric metabolic syndrome score (PsiMS) to predict metabolic syndrome.

Methods: A retrospective cohort study was conducted. Subjects with overweight/obesity aged 10 to 17 followed at two clinical centers in Portugal (2018 - 2021) were enrolled. The independent association of nonalcoholic fatty liver disease with PsiMS, and of other potential predictors, was tested through multiple regression analyses. Receiver operator characteristic curve analysis was performed to estimate the optimal cutoff of PsiMS to discriminate metabolic syndrome.

Results: Eighty-four subjects were included (median age at baseline 11.5 years). The prevalence rate of nonalcoholic fatty liver disease was 51% and the prevalence rate of metabolic syndrome was 7%. The mean PsiMS was 2.05 ± 0.48 at the first evaluation, and 2.11 ± 0.52 at the last evaluation (mean follow-up time was 15 months). The nonalcoholic fatty liver disease group had significantly ($p < 0.05$) higher weight and body mass index z-scores, higher rate of severe obesity and higher waist circumference percentile. PsiMS was highly accurate in predicting metabolic syndrome (area under the curve = 0.96), with an optimal cutoff of 2.46 (sensitivity 100%, specificity 89%). In the univariate analysis, no statistically significant association was observed between nonalcoholic fatty liver disease and PsiMS. In the multiple regression analysis, female sex had a negative association with PsiMS (first and last evaluation). Independent predictors of a higher PsiMS at first evaluation were: ≥ 2 metabolic syndrome criteria, body mass index z-score, insulin resistance and dyslipidemia. At the last evaluation, independent predictors of a higher PsiMS were: nonalcoholic fatty liver disease, baseline PsiMS and body mass index increase from baseline.

Conclusion: The results suggest a good performance of the PsiMS to assess metabolic syndrome and that nonalcoholic fatty liver disease is associated with PsiMS at follow-up.

Keywords: Adolescent; Metabolic Syndrome; Non-alcoholic Fatty Liver Disease; Obesity; Overweight

RESUMO

Introdução: A doença hepática não alcoólica é a principal causa de doença hepática crónica pediátrica. Embora intimamente associada à obesidade, a relação desta patologia com a síndrome metabólica em idade pediátrica não está totalmente esclarecida. O principal objetivo deste estudo foi explorar a associação entre a doença hepática não alcoólica e uma agregação de fatores de risco cardiometabólicos em adolescentes com excesso de peso/obesidade, usando um score de síndrome metabólica pediátrica (PsiMS) para discriminar síndrome metabólica.

Métodos: Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo, incluindo adolescentes (10 - 17 anos) com excesso de peso/obesidade, seguidos em dois centros clínicos em Portugal (2018 - 2021). A associação independente entre a doença hepática não alcoólica e o PsiMS, e de outros potenciais preditores, foi avaliada com análise de regressão linear múltipla. O ponto-de-corte ideal do PsiMS para prever síndrome metabólica foi estimado pela análise da curva de características receptor-operador.

Resultados: Foram incluídos 84 adolescentes (idade mediana no início do estudo 11,5 anos). A taxa de prevalência de doença hepática não alcoólica foi 51% e a taxa de prevalência de síndrome metabólica foi 7%. O PsiMS médio foi $2,05 \pm 0,48$ na primeira avaliação e $2,11 \pm 0,52$ na última avaliação (tempo médio de *follow-up* 15 meses). O grupo com doença hepática não alcoólica apresentava um peso, z-score do índice de massa corporal e percentil do perímetro abdominal significativamente ($p < 0,05$) superiores, e maior proporção de obesidade grave ($p < 0,05$). O PsiMS foi preciso na previsão de síndrome metabólica (área abaixo da curva = 0,96), com o ponto-de-corte de 2,46 (sensibilidade 100%, especificidade 89%). Na análise univariada, não se observou uma associação estatisticamente significativa entre a doença hepática não alcoólica e o PsiMS. Na regressão linear múltipla, o sexo feminino apresentou uma associação negativa com o PsiMS (primeira e última avaliação). Os preditores independentes de um PsiMS mais elevado na primeira avaliação foram: ≥ 2 critérios de síndrome metabólica, z-score do índice de massa corporal, insulinoresistência e dislipidemia. Na última avaliação a doença hepática não alcoólica, o PsiMS inicial e o aumento do e do índice de massa corporal associaram-se a um score mais elevado.

Conclusão: Os resultados sugerem um bom perfil do PsiMS para prever síndrome metabólica e que a doença hepática não alcoólica está associada com o PsiMS durante o seguimento.

Palavras-chave: Adolescente; Doença Hepática Não Alcoólica; Excesso de Peso; Obesidade; Síndrome Metabólica

1. Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira. Covilhã. Portugal.
2. Faculty of Health Sciences. Universidade da Beira Interior. Covilhã. Portugal.
3. Department of Mathematics and Center of Mathematics and Applications. Universidade da Beira Interior. Covilhã. Portugal.
4. Hospital CUF Porto. Oporto. Portugal.
5. Center for Health Technology and Services Research (CINTESIS). Faculty of Medicine. Universidade do Porto. Oporto. Portugal.
6. Faculty of Biotechnology. Universidade Católica. Oporto. Portugal.

✉ Autor correspondente: Sofia Ferreira. asferreira@chcbeira.mh-saude.pt

Recebido/Received: 07/03/2023 - Aceite/Accepted: 10/07/2023 - Publicado Online/Published Online: 08/02/2024 - Publicado/Published: 01/03/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024



INTRODUCTION

The prevalence of pediatric obesity and cardiometabolic comorbidities, which all cluster together under the umbrella of metabolic syndrome (MS), has reached epidemic proportions in the last few decades. These comorbidities include impaired glucose tolerance/insulin resistance (IR), dyslipidemia, and hypertension.^{1,2}

The definition of MS remains a controversial topic in the pediatric population. In adults, MS is defined by a subset of at least three out of five risk factors: hyperglycemia, increased central adiposity, elevated triglycerides (TG), decreased high density lipoprotein cholesterol (HDL), and elevated blood pressure (BP).² In pediatrics, however, multiple definitions have been proposed with no clear consensus on which to use.^{1,2} Besides the lack of consensus, the dichotomous nature of the current definitions might result in a loss of information for several reasons. First, the prevalence of MS is lower in the pediatric population. Second, minor changes of MS features in one subject or minimal differences between subjects could result in differing MS classifications. This might also limit the evaluation of treatment effect over time.^{1,3,4}

Considering these limitations, continuous MS scores (cMS) have been developed for both adults and children, using standardized residuals in linear regression U (z-scores) or factor scores of principal component analysis.³⁻¹¹ As a continuous variable, the cMS has greater discriminant power when compared to a dichotomous classification, and allows assessment of cardiometabolic burden in MS-free individuals.^{3,5} Lower values indicate a better MS profile and higher values a poorer MS profile, compared to the study sample.^{3,5,7} These scores have some limitations that hamper their use in clinical practice, including the complexity of the required calculations and the sample specificity not allowing direct comparisons between different samples or populations.^{3,5,7}

Recently, a simpler and more easily calculated score, PsiMS, was proposed by Vukovic *et al.*, in accordance with the current International Diabetes Federation (IDF) definition of pediatric MS.⁴ The authors state that, besides being accurate and easy to calculate, this score can be used in clinical practice to compare values between different time-points and different populations.^{4,12}

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is defined by excessive fat accumulation in the liver in the absence of excessive alcohol consumption or other known liver conditions.^{13,14} Due to its close association with obesity, the prevalence rate of NAFLD has increased, and has become the most common cause of chronic liver disease in children.¹³⁻¹⁶ Its true incidence and prevalence rates are unknown, but prevalence estimates in pediatric age range between 3% and 10%, rising up to between 34% and 74% in individuals

with obesity.^{13,15,17} Liver biopsy remains the gold standard for NAFLD diagnosis. Nevertheless, abdominal ultrasound (US) is widely used in clinical practice and clinical research, due to its accessibility and low cost.^{13,18-20}

Nonalcoholic fatty liver disease includes a wide spectrum of severity, from simple steatosis and nonalcoholic steatohepatitis to progressive fibrosis and end-stage liver disease.¹⁴ Besides, it is considered as a multisystem disease where the most common cause of mortality is cardiovascular disease, followed by liver-related complications and extra-hepatic malignancies.^{19,21-23}

This disease is strongly associated with abdominal obesity, hypertension, atherogenic dyslipidemia, and impairment of glucose and insulin metabolism, all features of MS.^{13,15,18,22} The association between NAFLD and MS has been confirmed in previous studies in adults and in children.^{15,18,19,23-27}

Although previous studies assessed the association between NAFLD and cardiometabolic risk in pediatric patients, to date and to the best of our knowledge, none has used a continuous score in this analysis.

Therefore, the main aim of this study was to evaluate the association between NAFLD and a combination of cardiometabolic risk factors in adolescents with overweight/obesity, by assessing the impact of NAFLD on the PsiMS value at baseline and at follow-up. Other aims were: 1) to assess the validity of PsiMS to discriminate MS; 2) to estimate a cutoff value of PsiMS to discriminate MS; and 3) to explore associations between PsiMS and other cardiometabolic risk factors.

METHODS

Study design

We conducted a retrospective cohort study. The exposure/study group was NAFLD at baseline (a dichotomous variable). The primary outcome was PsiMS both at baseline and at follow-up. The secondary endpoints were the MS dichotomous classification and the number of MS criteria.

Study population

We included children and adolescents with a diagnosis of obesity or overweight, followed in outpatient visits at two clinical centers in Portugal between June 2018 and June 2021.

The following inclusion criteria were applied: 1) aged 10 to 17 years at the time of the last complete evaluation; 2) diagnosis of overweight or obesity according to the World Health Organization (WHO) criteria^{28,29}; 3) at least one year of follow-up; 4) at least one abdominal ultrasound (US) at baseline; 5) at least two complete evaluations within a 12-month interval (\pm 4 months).

Exclusion criteria were: 1) subjects with secondary causes of obesity (i.e., hypothalamic, genetic, or endocrine causes); 2) subjects with liver disease or other possible causes other than NAFLD (viral hepatitis, alcohol consumption, use of steatogenic medications, or history of parenteral nutrition); 3) diagnosis of type 1 diabetes mellitus; 4) use of drugs that may affect cardiometabolic risk at baseline, such as oral antidiabetic drugs, antihypertensive drugs, or statins.

Data collection

Data were collected retrospectively through the assessment of the electronic health records.

Complete evaluations were considered when enough data for MS classification and body mass index (BMI) and PsiMS calculation was available, specifically: weight, height, waist circumference (WC), BP, glucose, HDL, and TG. Data from evaluations performed every 12 ± 4 months were collected.

The first or baseline evaluation was considered when subjects had a complete evaluation plus an abdominal US performed within a four month interval.

Regarding follow-up evaluations, we only considered the first available follow-up and the last available follow-up.

Body weight and height were measured and recorded to the nearest 0.1 kg and 0.1 cm, respectively, according to previously described methodology.³⁰

Body mass index was calculated as the ratio between weight and squared height (kg/m^2). Z-scores of weight, height and BMI were defined in accordance with WHO, using the application AnthroPlus.^{28,29}

Overweight was defined as a BMI z-score greater than 1 and less than or equal to 2, obesity was defined as a BMI z-score greater than 2 and less than or equal to 3, and severe obesity as a BMI z-score greater than 3.^{28,29}

Waist circumference was measured to the nearest 0.1 cm, as recommended by the WHO, and percentiles were determined.³¹

Waist circumference-to-height ratio (WHR) was calculated as WC (cm) divided by height (cm), and 0.5 was considered the cutoff to represent cardiovascular risk.³¹

Blood pressure was measured and recorded in mmHg and centiles, according to the recommendations of the American Academy of Pediatrics.³²

Laboratory assessments

Blood tests were routinely performed in these patients, after an overnight fast of 12 hours. Data from the blood tests at baseline and every 12 ± 4 months thereafter were collected. The following parameters were recorded: glucose, insulin, C-reactive protein (CRP), alanine aminotransferase (AST), aspartate aminotransferase (ALT), total cholesterol

(TC), low density lipoprotein-cholesterol (LDL), HDL, TG, uric acid, 25 OH vitamin D.

Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) was calculated by the formula: $\text{HOMA-IR} = \text{insulin} [\mu\text{U}/\text{mL}] \times \text{glucose} [\text{mg}/\text{dL}] / 405$.³³

Abdominal ultrasound

The ultrasonographic report was classified as either NAFLD present or absent. We considered NAFLD in the presence of a diagnosis made by the radiologist, or the description of increased echogenicity.

Pediatric metabolic syndrome score

Clustering of cardiometabolic risk factors was determined using PsiMS, calculated as previously reported, using WC, height, glucose (Gluc), TG, systolic blood pressure (SBP) and HDL, with the following formula:⁴

$$\text{PsiMS} = \frac{2 \times \text{WC (cm)}}{\text{Height (cm)}} + \frac{\text{Gluc (mmol/L)}}{5.6} + \frac{\text{TG (mmol/L)}}{1.7} + \frac{\text{SBP (mmHg)}}{130} - \frac{\text{HDL (mmol/L)}}{1.02}$$

Metabolic syndrome

Along with the IDF definition, subjects under 16 years were classified as having MS in the presence of abdominal obesity ($\text{WC} \geq 90^{\text{th}}$ percentile for age, or adult cutoff if lower) plus two or more of the other features: 1) $\text{TG} \geq 150 \text{ mg}/\text{dL}$, 2) $\text{HDL} < 40 \text{ mg}/\text{dL}$, 3) $\text{SBP} \geq 130 \text{ mmHg}$ or diastolic BP (DBP) $\geq 85 \text{ mmHg}$, 4) Fasting glucose $\geq 100 \text{ mg}/\text{dL}$ or known type 2 diabetes mellitus (T2DM).²

Adolescents aged ≥ 16 years were classified as having MS in the presence of abdominal obesity ($\text{WC} \geq 94 \text{ cm}$ in male subjects, $\geq 80 \text{ cm}$ in female subjects) plus two or more of the other parameters: 1) $\text{TG} \geq 150 \text{ mg}/\text{dL}$, 2) $\text{HDL} < 50 \text{ mg}/\text{dL}$ in female subjects, $< 40 \text{ mg}/\text{dL}$ in male subjects, or specific treatment for dyslipidemia; 3) $\text{SBP} \geq 130 \text{ mmHg}$ or $\text{DBP} \geq 85 \text{ mmHg}$, or treatment of previously diagnosed hypertension; and 4) Fasting glucose $\geq 100 \text{ mg}/\text{dL}$, or known T2DM.²

Statistical analysis

Normal distribution of continuous variables was assessed by using a Shapiro-Wilks test in combination with graphical methods. Continuous data with normal distribution were presented as mean \pm standard deviation, and between-group comparisons were performed using Student's *t*-test. Continuous data with non-normal distribution were presented as median with interquartile ranges and compared by liver status (NAFLD) using the Wilcoxon rank-sum test. Non-continuous variables were presented as percentages and compared across liver status groups using a

Pearson chi-square test and Fisher's exact test when appropriate. Spearman correlation analysis was used to assess correlations between baseline and follow-up scores.

To estimate the optimal cutoff of PsiMS to discriminate MS, receiver operator characteristic (ROC) curve analysis was used with an estimation of the sensitivity and specificity. The cutoff was selected as the value which maximized the sum of sensitivity and specificity. This cutoff was used to assess the positive predictive value (PPV) and the negative predictive value (NPV). The same calculation was performed by applying the threshold previously proposed by Lee *et al* (2.6 in boys and 2.5 in girls).¹²

Multiple regression analyses were conducted to test the independent association of PsiMS with NAFLD and other potential predictors. The statistical models for baseline PsiMS were adjusted for age, sex, NAFLD and significant characteristics, considering a $p < 0.10$ in the univariate study. For the follow-up PsiMS regression models we also included baseline PsiMS and its independent predictors. The individual components of the PsiMS formula were not included in the regression models. Multiple regression assumptions were evaluated. P values less than 0.05 were considered statistically significant. Statistical analysis was conducted using the program Stata® v16.1.

Ethical considerations

This study protocol was submitted and approved by the local Ethics Committee and the Data Protection Officer, in accordance with the Declaration of Helsinki. Data were collected by the investigators and remained anonymous and confidential.

RESULTS

General characteristics of subjects

From the 264 children identified with abdominal US, 84 (75% female, $n = 63$) met the inclusion criteria. Median age at first evaluation was 11.5 years [IQR 9.9, 14.4], and at the last evaluation was 14.3 years [IQR 12.4, 16.2]. The ultrasound evaluation revealed NAFLD in 43 (51%). At baseline, the prevalence rate of obesity was 69% and the prevalence rate of overweight was 31%.

Table 1 presents the baseline characteristics of the study sample by liver status at baseline. The NAFLD group had higher weight and BMI z-scores (2.28 vs 1.79, $p = 0.004$; 2.46 vs 2.14, $p = 0.017$, respectively), higher rate of severe obesity (20.9 vs 2.4%, $p = 0.015$), and higher WC and WC percentile (91.3 cm vs 85.2 cm, $p = 0.012$; 96.4 vs 92.1, $p < 0.001$, respectively). The remaining baseline characteristics were similar between groups (Table 1). The mean follow-up time was 15 months for both groups (Table 1 in Appendix 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/19834/15330>).

Metabolic syndrome and PsiMS accuracy

The global prevalence rate of MS was 7% at baseline, and 8% at the last follow-up. The mean PsiMS score was 2.05 ± 0.48 at baseline, and 2.11 ± 0.52 at follow-up. As graphically represented in Fig. 1, the correlation coefficients of PsiMS at baseline were highly correlated with PsiMS at the first available follow-up ($\rho = +0.68$) and at the last available follow-up ($\rho = +0.67$).

Regarding the ability of PsiMS to predict MS, a significantly higher PsiMS was noted in individuals with MS at baseline compared with those without MS [2.81 (± 0.48) vs 1.99 (± 0.48), $p < 0.001$, data not shown]. Likewise, a significant association between PsiMS and the number of MS components was observed ($p < 0.001$) (Fig. 1 in Appendix 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/19834/15330>).

The pediatric metabolic syndrome score was highly accurate in predicting MS, as shown in the ROC curve and box plot in Fig. 2. The cutoff of PsiMS at baseline, representing the maximum sum of sensitivity and specificity to define MS, was ≥ 2.46 (sensitivity 100%, specificity 89%, data not shown). By applying this threshold, 14 (17%) of the subjects were considered in risk of MS (PPV = 36%, NPV = 99%, data not shown). Using the cutoff proposed by Lee *et al*,¹² 10 (12%) of the subjects were considered in risk of MS (PPV = 40%, NPV = 97%, data not shown).

Metabolic syndrome and PsiMS by liver status

In the univariate analysis, no statistically significant differences were observed between the NAFLD and non-NAFLD groups regarding PsiMS and dichotomous classification, as well as the number of MS criteria at baseline and at the last available follow-up (Table 2).

Multivariable regression – NAFLD and other potential predictors of PsiMS

The multivariable regression analysis for PsiMS at baseline revealed a protective effect of female sex ($\beta -0.28$, 95% CI -0.46 to -0.09, $p = 0.004$) (Table 3). A higher number of MS criteria (≥ 2 criteria: $\beta 0.35$, 95% CI 0.15 to 0.54, $p = 0.001$), BMI z-score ($\beta 0.23$, 95% CI 0.07 to 0.39 $p = 0.006$), as well as the presence of IR ($\beta 0.19$, 95% CI 0.02 to 0.36 $p = 0.032$) and dyslipidemia ($\beta 0.27$, 95% CI 0.10 to 0.44 $p = 0.002$) were associated with a higher PsiMS at baseline (Table 3).

The multivariable regression analysis for PsiMS at the last available follow-up retained the protective effect of female sex ($\beta -0.17$, 95% CI -0.33 to -0.01, $p = 0.045$). The following predictors of a higher PsiMS were identified: baseline presence of NAFLD ($\beta 0.15$, 95% CI 0.01 to 0.29, $p = 0.033$), higher baseline PsiMS ($\beta 0.49$, 95% CI 0.31 to 0.66, $p < 0.001$) and higher BMI z-score increase from baseline

Table 1 – Characteristics of study population by liver status at baseline (NAFLD versus non-NAFLD)*

Characteristics	NAFLD (n = 43)	Non-NAFLD (n = 41)	p value
Age -yr	11.4 [9.9, 14.0]	12.6 [10.2, 14.5]	0.485
Female sex	30 (70%)	33 (81%)	0.317
Birth weight – g (n = 52)	3293 (406)	3227 (296)	0.251
Age obesity starts – yr (n = 46)	4 [1, 7]	5 [4, 8]	0.262
Previous treatment (n = 82)	27 (64%)	21 (53%)	0.279
Sports practice (n = 80)	27 (66%)	24 (62%)	0.688
Weight - kg	63.5 (15.5)	60.8 (16.2)	0.435
Weight z-score	2.28 (0.80)	1.79 (0.71)	0.004
BMI - kg/m ²	26.4 [23.6, 29.6]	24.8 [23.3, 28.4]	0.190
BMI z-score	2.46 (0.6)	2.14 (0.6)	0.017
WC - cm	91.3 (10.8)	85.2 (10.8)	0.012
WC percentile	96.4 [94.4, 98.0]	92.1 [86.9, 96.0]	<0.001
Waist-for-height ratio	0.41 (0.08)	0.39 (0.08)	0.346
WFH ≥ 0.5	7 (16%)	5 (12%)	0.587
SBP - mmHg	117 (1.7)	115 (1.5)	0.352
SBP percentile	79.6 (22.1)	77.3 (19.7)	0.621
DBP - mmHg	62.4 (8.3)	65.7 (8.5)	0.081
DBP percentile	49.1 (24.5)	57 (24.3)	0.139
Glucose - mg/dL	86 [83, 93]	87 [81, 89]	0.294
Insulin - μU/mL (n = 72)	12.4 [8.9, 15.1]	15.1 [9.3, 21.2]	0.408
HOMA-IR (n = 72)	2.7 [1.9, 3.2]	2.7 [1.9, 4.7]	0.449
ALT - U/l (n = 83)	22 [19, 30]	22 [16, 27]	0.288
AST - U/l (n = 83)	23 [18, 29]	19 [16, 24.5]	0.114
Vit D - ng/mL (n = 64)	24.1 (7.2)	25.3 (7.0)	0.522
CRP - mg/dL (n = 58)	0.13 [0.10, 0.22]	0.21 [0.11, 0.40]	0.144
Uric Acid - mg/dL (n = 68)	4.89 (0.84)	4.47 (0.92)	0.052
TC - mg/dL	159 (29)	163 (32)	0.519
LDL - mg/dL	93 (24)	98 (22)	0.325
HDL - mg/dL	53 (12)	53 (11)	0.817
TG - mg/dL	68 (35)	79 (34)	0.262
Obesity †	33 (77%)	25 (61%)	0.118
Severe obesity ‡	9 (21%)	1 (2%)	0.015
HTN §	15 (35%)	10 (24%)	0.293
Dyslipidemia ¶	13 (30%)	12 (29%)	0.923

* Values are no. (%), mean (SD), or median [25th, 75th percentile].

N (n =) is reported for variables with missing values.

NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; HOMA-IR: homeostatic model assessment of insulin resistance; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; CT: total cholesterol; LDL: LDL-cholesterol; HDL: HDL-cholesterol; TG: triglycerides; HTN: hypertension.

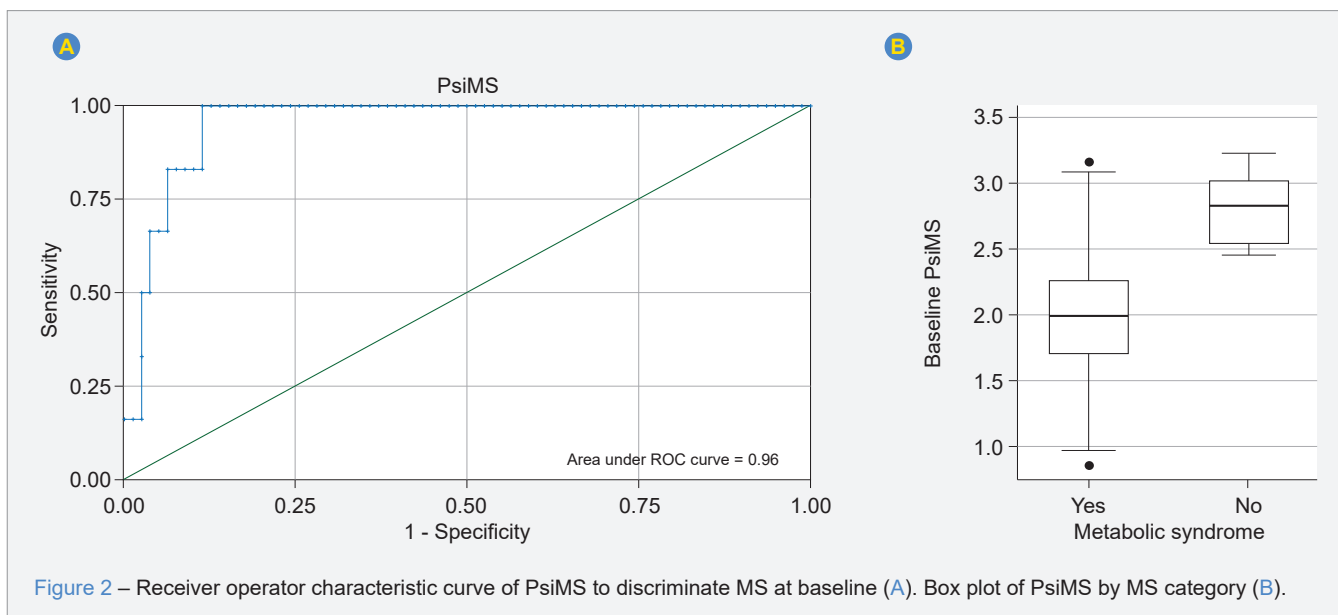
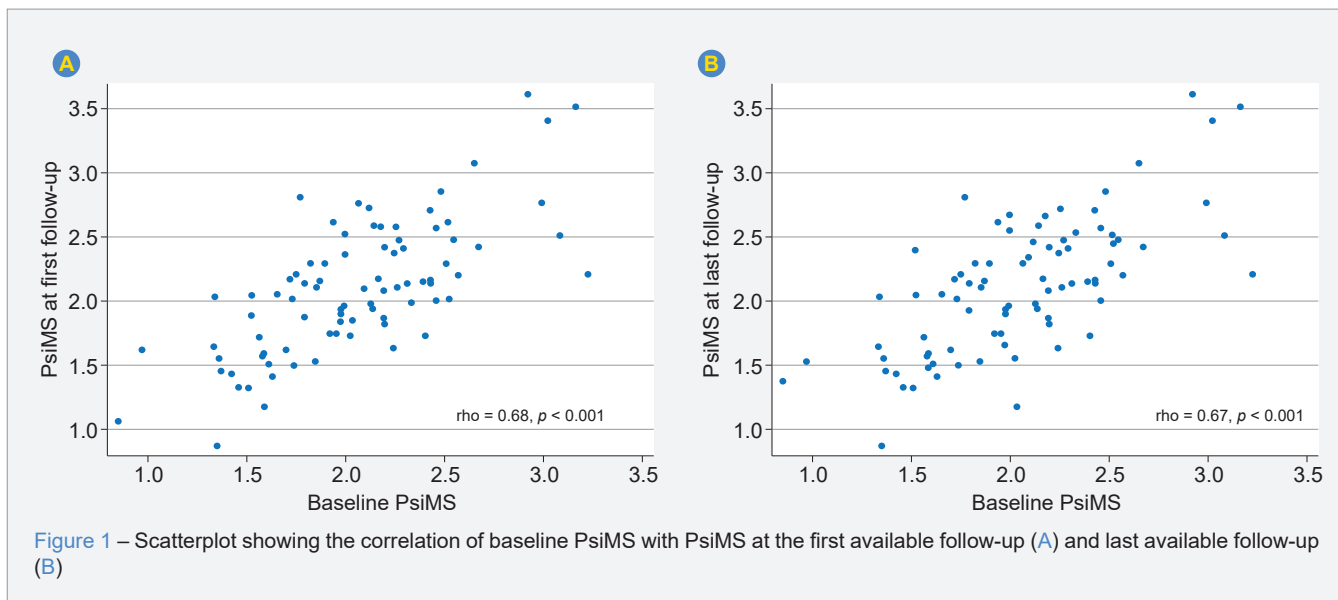
† Obesity was defined as a BMI z-score > 2.^{28,29}

‡ Severe obesity was defined as a BMI z-score > 3.^{28,29}

§ Hypertension was defined as per SBP ≥ 130 mmHg or ≥ 90th centile, or DBP ≥ 80 mmHg or ≥ 90th centile.³²

¶ Dyslipidemia was considered when any of the following was present: 1) CT ≥ 200 mg/dL, 2) LDL ≥ 130 mg/dL, 3) HDL < 40 mg/dL, 4) TG ≥ 130 mg/dL if age ≥ 10, and ≥ 100 mg/dL if age < 10.⁴⁶

To convert values for cholesterol (CT, HDL, and LDL) to mmol/L, multiply by 0.02586; for fasting plasma glucose (Gluc), multiply by 0.05551; for TG, multiply by 0.01129.



(β 0.20, 95% CI 0.05 to 0.35, $p = 0.009$) (Table 3). The maximum variation inflation factor obtained was 1.738. Residual normality, homoscedasticity and autocorrelation were also evaluated, and it was verified that all regression assumptions were fulfilled.

DISCUSSION

Our study assessed the association between NAFLD and cardiometabolic risk factor aggregation in adolescents with overweight/obesity, using the PsiMS as a predictor of MS.

Our results point towards a NAFLD prevalence rate of 51% in children with overweight/obesity, which is a signifi-

cant and worrying rate, although not unprecedented.^{13,14,17} NAFLD was significantly associated with both obesity and central obesity, with the NAFLD group showing higher weight and BMI z-scores, higher rate of severe obesity, and higher WC and WC percentile. Several authors have reported an association between BMI and NAFLD.^{17,19,20,24,25,34,35} In a meta-analysis by Andersen *et al*, the odds ratio for NAFLD in children with overweight/obesity *versus* normal weight children was 13.4 and for participants with obesity *versus* normal weight/overweight participants was 13.7.¹⁷ WC as a marker of central obesity has also been previously associated with NAFLD.^{19,20,24,26,34} In studies using liver histology, a higher BMI z-score and higher WC were further linked with

Table 2 – PsiMS and MS by liver status at baseline (NAFLD versus non-NAFLD)*

Outcomes	NAFLD (n = 43)	Non-NAFLD (n = 41)	p value
PsiMS at baseline	2.08 (0.48)	2.02 (0.48)	0.573
PsiMS at last follow-up	2.21 (0.53)	2.01 (0.5)	0.081
PsiMS delta	0.13 (0.40)	-0.01 (0.38)	0.102
MS at baseline	3 (7%)	3 (7%)	1.000
MS at last follow-up	6 (14%)	1 (2%)	0.110
Number of MS criteria at baseline			0.613
< 2	26 (61%)	27 (66%)	
≥ 2	17 (40%)	14 (34%)	
Number of MS criteria at last follow-up			0.337
< 2	25 (58%)	28 (68%)	
≥ 2	18 (42%)	13 (32%)	

* Values are no. (%) or mean (SD).

PsiMS: simplified continuous metabolic syndrome score; MS: dichotomous metabolic syndrome

Table 3 – Multivariable regression model on predictors of PsiMS at baseline and at last follow-up*

	Coefficient β	95% CI	p value	Adjusted R ²
Baseline PsiMS				0.52
NAFLD †	0.004	(-0.15, 0.16)	0.964	
Female sex	-0.28	(-0.46, -0.09)	0.004	
Age †	0.03	(0.00, 0.07)	0.049	
≥ 2 MS criteria †	0.35	(0.15, 0.54)	0.001	
Insulin Resistance †† (n = 72)	0.19	(0.02, 0.36)	0.032	
Dyslipidemia †§	0.27	(0.10, 0.44)	0.002	
BMI z-score	0.23	(0.07, 0.39)	0.006	
PsiMS at last follow-up				0.68
NAFLD †	0.15	(0.01, 0.29)	0.033	
Female sex	-0.17	(-0.33, -0.01)	0.045	
Age †	-0.03	(-0.06, 0.00)	0.064	
Baseline PsiMS	0.49	(0.31, 0.66)	<0.001	
≥ 2 MS criteria †	0.38	(0.22, 0.54)	<0.001	
Insulin Resistance †† (n = 72)	0.10	(-0.05, 0.25)	0.193	
Dyslipidemia †§	0.14	(-0.03, 0.30)	0.102	
Change in BMI z-score	0.20	(0.05, 0.35)	0.009	

* The variables above were included in the final regression model, as predictors of PsiMS at baseline and at the last available follow-up. Tested interactions were not shown as they were not significant. N (n =) is reported for variables with missing values.

† Variables at baseline evaluation.

†† Insulin resistance defined as HOMA-IR ≥ 3.5 or insulin ≥ 15 μU/mL.³³§ Dyslipidemia was considered when any of the following was present: 1) CT ≥ 200 mg/dL, 2) LDL ≥ 130 mg/dL, 3) HDL < 40 mg/dL, 4) TG ≥ 130 mg/dL if age ≥ 10, and ≥ 100 mg/dL if age < 10.⁴⁶

† Variable at last available follow-up.

|| Change of BMI z-score between the baseline evaluation and the last available follow-up.

NAFLD severity.^{25,26}

The association between higher uricemia and NAFLD was marginally significant ($p = 0.052$) and this relationship was also shown in other studies.^{35,36}

Associations between NAFLD and other variables

were described by other authors in adult and pediatric populations, but were not significant in our analysis, perhaps attributable to the small sample size. These include male sex,^{14,34,35} higher WFH ratio,²⁴ higher BP,^{19,20,27,35} glucose/insulin metabolism disorders and IR,^{19,20,24,25,27,35} lipid

disorders,^{19,20,27,34,35} and higher CRP.^{24,35}

Surprisingly, we found no association between ALT and AST levels and NAFLD. Aspartate aminotransferase has been proposed as a marker of NAFLD, and therefore we would expect an association with US diagnosis as previously reported.^{34,35} Nevertheless, other studies have failed to find this association,³⁷ and it has been shown that a significant rate of children with obesity and fatty infiltration on US or histology may have low ALT values.^{25,38}

The prevalence rate of MS in this study was 7%. A higher prevalence rate in children with obesity has been reported, ranging from 10% to 66%.^{3,25,39} However, we should consider that our sample included patients with overweight, in whom MS is less frequent than in samples just including patients with obesity, and we used the IDF definition which is stricter and generally provides a lower prevalence rate than other definitions.³⁹ Furthermore, a similar prevalence rate was found in two studies including Portuguese pediatric patients.^{40,41} Despite this relatively low prevalence rate, 37% had ≥ 2 MS criteria which represents a significant metabolic burden.

The pediatric metabolic syndrome score at baseline revealed a strong correlation with PsiMS at the first and at the last follow-up, suggesting good consistency over time. It was highly accurate in predicting patients with MS, with an AUC of 0.96. The score was also positively associated with the number of MS components. In a sample of 2983 adolescents aged 10 to 18, similar results were observed.¹² Applying our cutoff, or even the cutoff proposed by Lee *et al*, enabled the identification of a higher proportion of children with increased cardiometabolic risk compared to the binary classification of MS.¹²

Applying the binary definition, in which each component is either normal or abnormal, beneath or above the cutoff values, a subject can only be diagnosed as either having MS or not, losing track of the overall cardiometabolic risk profile. Using a continuous score like PsiMS may overcome this limitation and better reflect the pathophysiological process, as proposed first by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes, and thereafter stated by several authors in adult and pediatric patients.³⁻¹²

No statistically significant differences were observed in the NAFLD *versus* the non-NAFLD group, concerning PsiMS, dichotomous MS, as well as the number of MS criteria. On the other hand, in the multivariable analysis NAFLD emerged as a predictor of PsiMS at the last follow-up. Hence, after adjusting for the other variables in the model, the presence of NAFLD at baseline increased the follow-up PsiMS by 0.15 units.

Female sex revealed a protective effect, reducing the score by 0.28 at baseline and 0.17 at follow-up when ad-

justing for the other variables in the models. Having ≥ 2 MS criteria, higher BMI z-score, IR and dyslipidemia was associated with a higher PsiMS at baseline. For PsiMS at the last available follow-up besides NAFLD, baseline PsiMS and BMI change from baseline were potential predictors.

In a previous cross-sectional study including 313 adolescents with obesity aged 12 to 18, boys had a significantly worse cardiometabolic risk profile than girls.⁴² An increased risk of MS related to the male sex was also found among extremely obese adolescents.⁴³ Likewise, mean PsiMS was significantly higher in boys in a national sample of Korean adolescents.¹² The association of IR and MS was previously reported,^{25,44} as well as BMI⁶ and dyslipidemia.⁴⁵

Several authors have reported an association between NAFLD and MS in children.^{15,25-27} In one study regarding children and adolescents (6 - 17 years old), MS was common amongst subjects with NAFLD and was associated with the severity of steatosis. Individual MS components, namely IR and central obesity, were also associated with the severity of NAFLD.²⁶ In a cohort of 120 children aged 3 - 18 with biopsy-proven NAFLD, the presence of MS seemed to be related to histological features of nonalcoholic steatohepatitis.²⁵ Schwimmer *et al* also showed that in children with overweight or obesity NAFLD was strongly associated with several cardiovascular risk factors.²⁷

The pathophysiology of the clustering of metabolic risk factors termed MS is complex and probably does not have a single underlying cause, but apparently depends on the presence of two factors: excess body fat and genetic susceptibility, with interactions by multiple mediators. Ectopic fat deposition, such as NAFLD, is probably an important factor in the pathogenesis of MS and other obesity-related comorbidities.

In our sample no significant association between NAFLD and MS was observed in the univariate analysis and in the regression models to predict baseline PsiMS. However, we did observe a nonsignificant tendency of the NAFLD group towards a worse metabolic profile at the last follow-up with higher PsiMS, higher MS prevalence rate, and higher rate of individuals with ≥ 2 MS criteria. Additionally, in the last follow-up, the PsiMS regression model NAFLD did become a significant predictor, which may suggest that the potential impact of NAFLD on cardiometabolic risk increases over time.

The present study should be interpreted considering its acknowledged limitations. The main limitation is related to the retrospective nature of the study, which resulted in several missing data that hampered the inclusion of a large proportion of our patients, and subsequently a small sample size. Moreover, no subgroup analysis was performed. Several selection biases hinder the extension of the results to the general population. We analyzed a convenience

clinical sample, excluding patients without US and at least two complete evaluations. Hence, the proportion of overweight/obesity and female/male probably may not reflect the distribution on the target population.

These issues could be overcome with a prospective longitudinal study including other centers, allowing for a proper and robust longitudinal analysis.

Besides these limitations, some strengths should also be mentioned. To the best of our knowledge this is the first study addressing the relationship between NAFLD and MS in Portuguese pediatric patients. Additionally, it is the first study analyzing this issue using a continuous MS score. We used a recently proposed, simpler score that is potentially useful both in research and in clinical practice. Our project can be regarded as a pilot study for future and more robust research in this field.

CONCLUSION

The results indicate a good performance of the PsiMS to assess MS and suggest that NAFLD is associated with PsiMS at follow-up.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors acknowledge Brian Claggett for his kind help and guidance in the data analyses performed in this study.

AWARDS

This study was awarded the "Crescemos Consigo" Prize sponsored by Pfizer Vaccines, at the 22nd Pediatrics National Congress which was held in October 2022.

REFERENCES

- Magge SN, Goodman E, Armstrong SC, Daniels S, Corkins M, De Ferranti S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents: Shifting the focus to cardiometabolic risk factor clustering. *Pediatrics*. 2017;140:e20171603.
- Zimmet P, Alberti GK, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007;8:299-306.
- Eisenmann JC. On the use of a continuous metabolic syndrome score in pediatric research. *Cardiovasc Diabetol*. 2008;7:1-6.
- Vukovic R, Milenkovic T, Stojan G, Vukovic A, Mitrović K, Todorovic S, et al. Pediatric siMS score: a new, simple and accurate continuous metabolic syndrome score for everyday use in pediatrics. *PLoS One*. 2017;12:1-10.
- Villa JK, E Silva AR, Santos TS, Ribeiro AQ, Sant'Ana LF. Metabolic syndrome risk assessment in children: use of a single score. *Rev Paul Pediatr*. 2015;33:187-93.
- Peterson MD, Saltarelli WA, Visich PS, Gordon PM. Strength capacity and cardiometabolic risk clustering in adolescents. *Pediatrics*. 2014;133:e896-903.
- Shafiee G, Kelishadi R, Heshmat R, Qorbani M, Motlagh ME, Aminaee T, et al. First report on the validity of a continuous Metabolic Syndrome score as an indicator for Metabolic Syndrome in a national sample of paediatric population - The CASPIAN-III study. *Endokrynol Pol*. 2013;64:278-84.
- Peterson MD, Liu D, Iglay Reger HB, Saltarelli WA, Visich PS, Gordon PM. Principal component analysis reveals gender-specific predictors of cardiometabolic risk in 6th graders. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:146.
- Kelishadi R, Heshmat R, Mansourian M, Motlagh ME, Ziaodini H, Taheri M, et al. Association of dietary patterns with continuous metabolic syndrome in children and adolescents; A nationwide propensity score-matched analysis: The CASPIAN-V study. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:52.
- Heshmat R, Heidari M, Ejtahed HS, Motlagh ME, Mahdavi-Gorab A, Ziaodini H, et al. Validity of a continuous metabolic syndrome score as an index for modeling metabolic syndrome in children and adolescents: The CASPIAN-V study. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:89.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2289-304.
- Lee YJ, Seo MY, Kim SH, Park MJ. Validity of the pediatric simple metabolic syndrome score. *Obes Res Clin Pract*. 2020;14:508-13.
- Ko JS. New perspectives in pediatric nonalcoholic fatty liver disease: epidemiology, genetics, diagnosis, and natural history. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22:501-10.
- Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the expert committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64:319-34.
- Pacifico L, Nobili V, Anania C, Verdecchia P, Chiesa C. Pediatric

AUTHOR CONTRIBUTIONS

SF: Conception/design of the study; data collection, analysis, and interpretation; drafting and critical review of the manuscript.

JM, DC: Data collection and interpretation; critical review of the manuscript.

DF: Data analysis and interpretation; drafting of the manuscript.

CR: Conception/design of the study; data analysis and interpretation; critical review of the manuscript.

PROTECTION OF HUMANS AND ANIMALS

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

DATA CONFIDENTIALITY

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

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.

- nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *World J Gastroenterol.* 2011;17:3082-91.
16. Schwimmer J. Clinical advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2016;63:1718-25.
 17. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JP, Lawlor DA, Fraser A. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0140908.
 18. Martins E, Oliveira A. NAFLD and cardiovascular disease. *Porto Biomed J.* 2018;3:e2.
 19. Motamed N, Rabiee B, Poustchi H, Dehestani B, Hemasi GR, Khonsari MR, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and 10-year risk of cardiovascular diseases. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017;41:31-8.
 20. Motamed N, Ajdarkosh H, Ahmadi M, Perumal D, Ashrafi GH, Nikkhab M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is not independent risk factor for cardiovascular disease event: a cohort study. *World J Hepatol.* 2020;12:323-31.
 21. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease, the metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease: the plot thickens. *Diabet Med.* 2007;24:1-6.
 22. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1341-50.
 23. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut.* 2017;66:1138-53.
 24. Loureiro C, Martínez-Aguayo A, Campino C, Carvajal C, Fardella C, García H. Esteatosis Hepática: ¿Preludio de diabetes tipo 2 en población pediátrica? *Nutr Hosp.* 2014;29:350-8.
 25. Manco M, Marcellini M, DeVito R, Comparcola D, Sartorelli MR, Nobili V. Metabolic syndrome and liver histology in paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Int J Obes.* 2008;32:381-7.
 26. Patton HM, Yates K, Unalp-Arida A, Behling CA, Huang TT, Rosenthal P, et al. Association between metabolic syndrome and liver histology among children with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2093-102.
 27. Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation.* 2008;118:277-83.
 28. Guerra A. As curvas de crescimento da Organização Mundial de Saúde. *Acta Pediatr Port.* 2009;40:41-5.
 29. Onis M. World Health Organization Reference Curves. The free obesity ebook. 2014. [cited 2023 Feb 13]. Available from: <https://ebook.ecog-obesity.eu/wp-content/uploads/2015/02/ECOG-Obesity-eBook-World-Health-Organization-Reference-Curves.pdf>.
 30. Green Corkins K, Teague EE. Pediatric nutrition assessment: anthropometrics to zinc. *Nutr Clin Pract.* 2017;32:40-51.
 31. Sharma AK, Metzger DL, Daymont C, Hadjiyannakis S, Rodd CJ. LMS tables for waist-circumference and waist-height ratio z-scores in children aged 5-19 y in NHANES III: association with cardio-metabolic risks. *Pediatr Res.* 2015;78:723-9.
 32. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2017;140:e20171904.
 33. Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study. *Diabetes Care.* 2004;27:314-9.
 34. Mohamed RZ, Jalaludin MY, Anuar Zaini A. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) among children with obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33:247-53.
 35. Sartorio A, Del Col A, Agosti F, Mazzilli G, Bellentani S, Tiribelli C, et al. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61:877-83.
 36. Mosca A, Nobili V, De Vito R, Crudele A, Scorletti E, Villani A, et al. Serum uric acid concentrations and fructose consumption are independently associated with NASH in children and adolescents. *J Hepatol.* 2017;66:1031-6.
 37. Shannon A, Alkhouri N, Carter-Kent C, Monti L, Devito R, Lopez R, et al. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children With NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53:190-5.
 38. Ezaizi Y, Kabbany MN, Conjeevaram Selvakumar PK, Sarmini MT, Singh A, Lopez R, et al. Comparison between non-alcoholic fatty liver disease screening guidelines in children and adolescents. *JHEP Rep.* 2019;1:259-64.
 39. Reisinger C, Nkeh-Chungag BN, Fredriksen PM, Goswami N. The prevalence of pediatric metabolic syndrome—a critical look on the discrepancies between definitions and its clinical importance. *Int J Obes.* 2021;45:12-24.
 40. Moniz M, Marques T, Cabral M, Nizarali Z, Coelho R, Monteiro A, et al. Factores de risco cardiovascular e obesidade infantil. *Acta Med Port.* 2011;24:327-32.
 41. Silva F, Ferreira E, Gonçalves R, Cavaco A. Obesidade pediátrica: a realidade de uma consulta. *Acta Med Port.* 2012;25:91-6.
 42. Barstad LH, Júlíusson PB, Johnson LK, Hertel JK, Lekhal S, Hjelmæsæth J. Gender-related differences in cardiometabolic risk factors and lifestyle behaviors in treatment-seeking adolescents with severe obesity. *BMC Pediatr.* 2018;18:1-8.
 43. Lafortuna CL, Adorni F, Agosti F, De Col A, Sievert K, Siegfried W, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among extremely obese adolescents in Italy and Germany. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;88:14-21.
 44. Jankowska A, Brzeziński M, Romanowicz-Sołtyszewska A, Sidorkiewicz AS. Metabolic syndrome in obese children-clinical prevalence and risk factors. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:1-11.
 45. Thomas NE, Rowe DA, Murtagh EM, Stephens JW, Williams R. Associations between metabolic syndrome components and markers of inflammation in Welsh school children. *Eur J Pediatr.* 2018;177:409-17.
 46. De Jesus JM. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: Summary report. *Pediatrics.* 2011;128:213-56.

Multidisciplinary Outpatient Clinic of Neurocutaneous Diseases: Five-year Experience of a Pediatric Tertiary Hospital in Portugal

Consulta Multidisciplinar de Doenças Neurocutâneas: Experiência de Cinco Anos num Hospital Pediátrico Terciário em Portugal

Mafalda REBELO¹, Telma FRANCISCO^{2,3}, Rosário PERRY^{2,4}, Andreia PEREIRA^{2,4}, Amets IRANETA^{2,5}, Marta AMORIM^{2,6}, Maria João PAIVA LOPES^{7,8}, Rita LOPES DA SILVA^{2,4}, Ana Isabel CORDEIRO^{✉2,4}
Acta Med Port 2024 Mar;**37(3):187-197** ▪ <https://doi.org/10.20344/amp.19063>

ABSTRACT

Introduction: Neurocutaneous syndromes (NCS) are a heterogeneous group of conditions with multiorgan involvement and diverse manifestations, evolving throughout life with significant morbidity. A multidisciplinary approach to NCS patients has been advocated, although a specific model is not yet established. The aim of this study was 1) to describe the organization of the recently created Multidisciplinary Outpatient Clinic of Neurocutaneous Diseases (MOCND) at a Portuguese pediatric tertiary hospital; 2) to share our institutional experience focusing on the most common conditions, neurofibromatosis type 1 (NF1) and tuberous sclerosis complex (TSC); 3) to analyze the advantages of a multidisciplinary center and approach in NCS.

Methods: Retrospective analysis of 281 patients enrolled in the MOCND over the first five years of activity (October 2016 to December 2021), reviewing genetics, family history, clinical features, complications, and therapeutic strategies for NF1 and TSC.

Results: The clinic works weekly with a core team of pediatrician and pediatric neurologist supported by other specialties as needed. Of the 281 patients enrolled, 224 (79.7%) had identifiable syndromes such as NF1 (n = 105), TSC (n = 35), hypomelanosis of Ito (n = 11), Sturge-Weber syndrome (n = 5), and others. In NF1 patients, 41.0% had a positive family history, all manifested *café-au-lait* macules, 38.1% neurofibromas with 45.0% being large plexiform neurofibromas. Sixteen were under treatment with selumetinib. Genetic testing was performed in 82.9% of TSC patients with pathogenic variants found in TSC2 gene in 72.4% patients (82.7% if considered contiguous gene syndrome). Family history was positive in 31.4%. All TSC patients presented hypomelanotic macules and fulfilled diagnostic criteria. Fourteen patients were being treated with mTOR inhibitors.

Conclusion: Offering a systematic and multidisciplinary approach to NCS patients enables timely diagnosis, promotes a structured follow-up, and encourages discussion to outline management plans for optimal care to every patient, with significant impact on the quality of life of patients and families.

Keywords: Child; Neurocutaneous Syndromes/diagnosis; Neurocutaneous Syndromes/genetics; Neurofibromatosis 1; Outpatient Clinics, Hospital; Tuberous Sclerosis

RESUMO

Introdução: As doenças neurocutâneas (DNC) são um grupo heterogêneo de patologias com envolvimento multiorgânico e manifestações diversas que evoluem ao longo da vida, com morbilidade significativa. Tem sido preconizada uma abordagem multidisciplinar destes doentes, contudo o modelo ideal não está ainda estabelecido. Este trabalho tem como objetivos 1) descrever a organização da recém-criada Consulta Multidisciplinar de Doenças Neurocutâneas (CMDNC) de um hospital pediátrico terciário em Portugal; 2) partilhar a experiência institucional, focando as patologias mais comuns, neurofibromatose tipo 1 (NF1) e complexo esclerose tuberosa (CET); e 3) analisar as vantagens de um centro e abordagem multidisciplinares nas DNC.

Métodos: Análise retrospectiva dos 281 doentes acompanhados na CMDNC durante os primeiros cinco anos de funcionamento (outubro 2016 a dezembro 2021), com revisão da genética, história familiar, manifestações clínicas, complicações e estratégias terapêuticas dos doentes com NF1 e CET.

Resultados: A CMDNC funciona semanalmente com um pediatra e um neuropediatra, com apoio de outras especialidades sempre que necessário. Dos 281 doentes acompanhados, 224 (79.7%) têm síndromes identificados, como NF1 (n = 105), CET (n = 35), hipomelanose de Ito (n = 11), síndrome de Sturge-Weber (n = 5), e outras. Dos doentes com NF1, 41,0% têm história familiar positiva, todos apresentavam manchas 'café com leite', 38,1% neurofibromas, dos quais 45,0% com grandes neurofibromas plexiformes. Dezanove estavam sob tratamento com selumetinib. Foi realizado estudo genético em 82,9% dos doentes com CET, com variantes patogénicas identificadas no gene TSC2 em 72,4% (82,7% se considerado síndrome de genes contíguos). Em 31,4% havia história familiar positiva. Todos os doentes com CET apresentaram máculas hipomelanocíticas e cumpriam critérios diagnósticos. Catorze doentes estavam sob tratamento com inibidores mTOR.

Conclusão: Oferecer uma abordagem sistematizada e multidisciplinar nas DNC possibilita um diagnóstico atempado, promove um acompanhamento estruturado, e favorece a discussão para delinear um plano de cuidados adequado, com impacto significativo na qualidade de vida dos doentes e famílias.

Palavras-chave: Ambulatório Hospitalar; Criança; Doenças Neurocutâneas/diagnóstico; Doenças Neurocutâneas/genética; Esclerose Tuberosa; Neurofibromatose 1

1. Pediatrics Department. Hospital Dona Estefânia. Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central. Lisbon. Portugal.
2. Multidisciplinary Outpatient Clinic of Neurocutaneous Diseases. Hospital Dona Estefânia. Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central. Lisbon. Portugal.
3. Nephrology Department. Hospital Dona Estefânia. Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central. Lisbon. Portugal.
4. Pediatric Neurology Department. Hospital Dona Estefânia. Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central. Lisbon. Portugal.
5. Neurosurgery Department. Hospital Dona Estefânia. Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central. Lisbon. Portugal.
6. Genetics Department. Hospital Dona Estefânia. Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central. Lisbon. Portugal.
7. Dermatology Department. Hospital Dona Estefânia. Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central. Lisbon. Portugal.
8. Centro de Estudos de Doenças Crónicas - CEDOC. NOVA Medical School. Universidade NOVA de Lisboa. Lisbon. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Ana Isabel Cordeiro. ainacordeiro@gmail.com

Recebido/Received: 11/09/2022 - **Aceite/Accepted:** 13/03/2023 - **Publicado Online/Published Online:** 09/06/2023 - **Publicado/Published:** 01/03/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024



INTRODUCTION

Neurocutaneous syndromes (NCS), also known as phakomatoses, result from an anomaly in the formation, migration or differentiation of the neural crest, affecting the development of the neuroectodermis and therefore tissues derived from this structure, such as skin, central and peripheral nervous system and the eye.^{1,2} The word phakoma was first used in 1932 by the ophthalmologist van der Hoeve to describe a 'mother lesion' or birthmark, which is a distinctive feature in most of these disorders.³⁻⁵ The predisposition to tumor development is also a unifying aspect as the genetic basis of NCS mostly involves mutations in tumor suppressor genes or genes involved in cell growth and proliferation.⁶ Organs such as kidneys, bones, heart, lungs, gastrointestinal tract, and teeth may also be involved. To date, more than 50 forms of NCS have been described. The diagnosis can be made through genetic testing or, for some conditions such as neurofibromatosis (NF1) and tuberous sclerosis, by clinical criteria, which have been recently updated.^{7,8} Confirmatory genetic testing is not always required as in some patients who fulfill the criteria a pathogenic variant will not be found and for some disorders like PHACE(S) syndrome or hypomelanosis of Ito, the exact molecular basis is still not identified.⁹

Neurofibromatosis type 1 [NF1 (OMIM 162200)] is the most common NCS, with a prevalence rate of 1:3000 and an incidence rate of 1:2 600 to 1:3 000 live births.¹⁰ It affects female and male equally and every ethnicity. Transmission is autosomal dominant with complete penetrance but variable expressivity, and *de novo* mutations occur in 50% of cases.^{11,12} There is loss of expression of the *NF1* gene (chromosome 17q11.2), responsible for the synthesis of neurofibromin, a protein of the Ras/mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway, that intervenes in the regulatory mechanisms of cell proliferation.¹³ Germline mutations predispose the whole body to disease whereas somatic mutations will result in mosaic or segmental NF1, which is usually milder.¹⁴ Clinical manifestations are extremely variable between individuals and throughout life and are characterized by multiple *café-au-lait* macules (CALM), axillary and inguinal freckling, and cutaneous neurofibromas. Diagnostic criteria of NF1 were established by the National Institute of Health (NIH) of the United States of America Consensus Conference in 1988 and were last updated in 2021; these criteria are listed on Table 1.⁸

Tuberous sclerosis [TS (OMIM 191100 / 613254)] also known as tuberous sclerosis complex (TSC), is the second most common NCS. It may affect any organ system and is characterized by non-cancerous tumors (hamartomas) developing predominantly in the brain, skin, kidneys, eyes, heart and lungs, causing seizures, intellectual disability, autism, behavioral problems

and chronic kidney disease.¹⁵ It has a prevalence rate of 1:20 000 and an estimated incidence of 1:6 000 to 1:10 000 and, similarly to NF1, there is no sex or ethnic differences.¹⁶ The inheritance pattern is autosomal dominant but about two thirds are caused by novel mutations.¹⁵ In around 70% of cases mutations occur in the *TSC2* gene (chromosome 16p13), which encodes for tuberin, and in about 20% of patients in the *TSC1* gene (chromosome 9q34), encoding for hamartin.^{17,18} These proteins are heterodimers that act as tumor suppressors by inhibiting the mTOR pathway, involved in cell growth and proliferation.¹⁹ In 10% to 15% of TS patients a pathogenic variant is not identifiable.⁷ Several studies have suggested that patients with *TSC2* mutations have more severe phenotypes and, in some patients, a deletion that simultaneously affects the *TSC2* and *PKD1* genes (responsible for autosomal dominant polycystic kidney disease - ADPKD) occurs, leading to contiguous gene syndrome (CGS) TSC2-PKD1.^{18,20} The clinical diagnostic criteria for TS were revised between 2018 and 2021 by the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group and are listed in Table 1.⁷

The increased knowledge concerning the pathophysiology and genetics of NCS over the last two decades has enabled the development of novel promising therapies. Therefore, early diagnosis of NCS is essential, as it allows timely genetic counseling to families, adequate monitoring, anticipatory care, and specific treatment, thus improving the prognosis and quality of life of these patients. A multidisciplinary approach to NCS patients has been advocated, multidisciplinary centers for NCS have grown worldwide, but there is currently no recommended layout or established clinic model with proven efficiency and comprehensive care.

The Multidisciplinary Outpatient Clinic of Neurocutaneous Diseases (MOCND) of Hospital Dona Estefânia – Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, in Lisbon, Portugal, was created in 2016 due to the growing need of standardization in the care of NCS patients that were previously attending multiple appointments across different specialties with fragmented and heterogeneous follow up and loss of important clinical information. The excessive visits to healthcare institutions, with some involving long travel distances, in addition to other therapies that were routinely needed, resulted in increased school and work absenteeism and high costs. The development of a multidisciplinary clinic, as illustrated in Fig.1, aimed to improve the assessment and management of these complex multiorgan disorders, with the creation of a specialized core team that works in collaboration on the diagnosis and discussion for the optimal care of NCS patients.

The aim of this study was 1) to describe the organization

Table 1 – Updated diagnostic criteria for NF1 and TSC

Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 (NF1), 2021 ⁶	
<p>A: The diagnostic criteria for NF1 are met in an individual who does not have a parent diagnosed with NF1 if two or more of the following are present:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 6 <i>café-au-lait</i> macules over 5 mm in greatest diameter in prepubertal individuals and over 15 mm in greatest diameter in postpubertal individuals^a. • Freckling in the axillary or inguinal region^a. • ≥ 2 neurofibromas of any type <i>or</i> one plexiform neurofibroma. • Optic pathway glioma. • ≥ 2 iris Lisch nodules identified by slit lamp examination or ≥ 2 choroidal abnormalities (CAs) – defined as bright, patchy nodules imaged by optical coherence tomography (OCT)/near-infrared reflectance (NIR) imaging. • A distinctive osseous lesion such as sphenoid dysplasia^b, anterolateral bowing of the tibia, or pseudarthrosis of a long bone. • A heterozygous pathogenic <i>NF1</i> variant with a variant allele fraction of 50% in apparently normal tissue such as white blood cells. <p>B: A child of a parent who meets the diagnostic criteria specified in A merits a diagnosis of NF1 if one or more of the criteria in A are present.</p>	
Revised criteria of TSC, 2021 ⁷	
<p>Definite TSC: 2 major features or 1 major feature with 2 minor features. Possible TSC: either 1 major feature or 2 minor features. Genetic diagnosis: A pathogenic variant in TSC1 or TSC2 is diagnostic for TSC (most TSC-causing variants are sequence variants that clearly prevent TSC1 or TSC2 protein production. Some variants compatible with protein production [e.g., some missense changes] are well established as disease-causing; other variant types should be considered with caution).</p>	
Major criteria	Minor criteria
<ul style="list-style-type: none"> • Hypomelanotic macules (≥ 3; at least 5 mm diameter) • Angiofibroma (≥ 3) or fibrous cephalic plaque • Ungueal fibromas (≥ 2) • Shagreen patch • Multiple retinal hamartomas • Multiple cortical tubers and/or radial migration lines • Subependymal nodule (≥ 2) • Subependymal giant cell astrocytoma • Cardiac rhabdomyoma • Lymphangiioleiomyomatosis* • Angiomyolipomas (≥ 2)* 	<ul style="list-style-type: none"> • 'Confetti' skin lesions • Dental enamel pits (≥ 3) • Intraoral fibromas (≥ 2) • Retinal achromic patch • Multiple renal cysts • Nonrenal hamartomas • Sclerotic bone lesions

^a: If only *café-au-lait* macules and freckling are present, the diagnosis is most likely NF1 but exceptionally the person might have another diagnosis such as Legius syndrome. At least one of the two pigmentary findings (*café-au-lait* macules or freckling) should be bilateral.

^b: Sphenoid wing dysplasia is not a separate criterion in case of an ipsilateral orbital plexiform neurofibroma.

*: A combination of the 2 major clinical features LAM and angiomyolipomas without other features does not meet criteria for a definitive diagnosis

of the MOCND of our hospital and the evolution in the first five operating years; 2) to share our institutional experience regarding the observed conditions, focusing on the most common: neurofibromatosis type 1 (NF1) and tuberous sclerosis complex (TSC); and 3) to analyze the advantages of a multidisciplinary center and approach in NCS.

METHODS

This study was a retrospective analysis of all patients enrolled in the Multidisciplinary Outpatient Clinic of Neurocutaneous Diseases of Hospital Dona Estefânia - Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central in Lisbon, Portugal, a tertiary pediatric hospital, since its creation in October 2016, until December 2021, comprising a five-year period. Patients from birth to 17 years old inclusive, were included in this clinic from internal referral in our hospital and from external referral of other hospitals with the diagnosis of a

NCS or suspected manifestations. A systematic review of all the patients diagnosed with NF1 and TSC regarding clinical information from medical records of each appointment, data on demographics, genetic testing, family history, clinical manifestations, complications, imaging features and therapeutic strategies was carried out. Microsoft® 365 Office Excel, Version 2204 was used for data management and analysis. Descriptive statistics were used presenting data as frequency distribution (frequency and percent), central tendency (mean and median) and range of dispersion. Missing data were deleted, and the results were interpreted in accordance with the total value of existing data.

Confidentiality and data protection were ensured, using a coded and restricted access database authorized only to the authors involved in data collecting and analysis. Written informed consent was obviated due to the characteristics of this casuistic study. The study followed the principles of

ethics and good practice for observational studies, respected the declaration of Helsinki and was approved by the local Ethics Committee.

RESULTS

Institutional experience

Over this period, 281 first appointments were carried out. Of these, 224 (79.7%) patients had identifiable syndromes, with the most frequent disorders being 105 NF1 patients (37.4%) and 35 TSC patients (12.5%). To a lesser extent, our portfolio also included conditions such as hypomelanosis of Ito, Sturge-Weber syndrome, PHACE syndrome (posterior fossa malformations, hemangioma, arterial lesions, cardiac abnormalities, eye abnormalities), von Hippel-Lindau syndrome, and other conditions presented in Table 2. The remaining 57 patients had non-specific skin changes not related to a specific syndrome, like *café-au-lait* macules, non-specific pigmentation disorders and melanocytic nevus (not classifiable as epidermal nevus syndromes).

Neurofibromatosis Type 1

Of the 105 children diagnosed with NF1, 52 (49.5%) were female, with a median age of suspicion and referral to

Table 2 – Portfolio of patients followed in our Multidisciplinary Out-patient Clinic of Neurocutaneous Diseases (MOCND)

Diagnose	Patients, n (%)
Neurofibromatosis type 1	105 (37.4%)
Mosaic neurofibromatosis type 1	2 (0.7%)
Neurofibromatosis type 2	4 (1.4%)
Legius syndrome	1 (0.4%)
Noonan syndrome	2 (0.7%)
Tuberous sclerosis complex	35 (12.5%)
Hypomelanosis of Ito	11 (3.9%)
Vascular malformations	22 (7.8%)
Sturge-Weber syndrome	7 (2.5%)
Incontinentia pigmenti	6 (2.1%)
PHACE syndrome*	4 (1.4%)
Ataxia-telangiectasia	3 (1.1%)
von Hippel-Lindau syndrome	3 (1.1%)
Giant congenital melanocytic nevus	2 (0.7%)
Waardenburg syndrome	2 (0.7%)
Bannayan-Riley syndrome	1 (0.4%)
<i>Café-au-lait</i> macules	40 (14.3%)
Unespecific pigmentation disorders	17 (6.1%)
Melanocytic nevus**	14 (5.0%)
TOTAL	281 (100%)

*: PHACE: posterior fossa malformations, hemangioma, arterial lesions, cardiac abnormalities, eye abnormalities

** : Not classifiable as epidermal nevus syndromes

the clinic of 12 months (from one month to nine years, mean 2.2 years). At the time of this review, 17 (16.2%) patients had already transitioned to adult care, and one (0.9%) child died from malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST). The group of 87 children still followed in our clinic has to date a median age of 8 years (from seven months to 17 years). The first manifestations, present in all patients (n = 105), were *café-au-lait* macules. Other diagnostic criteria frequently observed were freckling in the axillary or inguinal region (n = 73, 69.5%), neurofibromas (n = 40, 38.1%) with 18 patients (17.1% of total) presenting large plexiform neurofibromas mostly in thoracic, spinal and abdominal locations. Two of these 18 children (1.9% of total) developed malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST). Of the 96 (91.4%) patients that underwent ophthalmological examination, 36 (37.5%) presented Lisch nodules and choroidal anomalies and 22 (22.9%) optic pathway gliomas. The most common neurological findings were learning difficulties and attention deficit/hyperactivity disorder. Other clinical manifestations are listed in Table 3. A mild/moderate phenotype was seen in most patients, with cutaneous, ophthalmological, and mild neurological involvement. Severe phenotypes were classified as patients presented congenital plexiform neurofibromas and severe osteoarticular malformations. A positive family history of NF1 was found in 43 (41.0%), with one or more affected relatives. Genetic testing was performed in 92 (87.6%) patients, and other conditions, namely, multiple sclerosis, Noonan's syndrome and Pfeiffer's syndrome (with genetic confirmation), were also diagnosed in three of those patients". Comprehensive care of NF1 patients requires multiple specialties, and most patients in our cohort have an average of seven different specialties involved, usually Pediatrics, Neurology, Dermatology, Orthopedics, Ophthalmology, Genetics and Psychology. Presently, 16 patients (15.2%) are receiving treatment with selumetinib for plexiform neurofibromas, in a collaborative work with Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil (IPO-FG), in Lisbon.

Tuberous sclerosis complex

During this five-year period, 35 children and adolescents with TSC were assessed in our clinic, 22 of them male (62.9%). At the time of this review, 22 (62.9%) children are still being followed up in our pediatric clinic, with a median age of 13.1 years (from 16 months to 19.6 years). Patients over 18 years old stay on just until adult care is well established, especially in patients with severe cognitive impairment. The characterization of patients and clinical findings is listed in Table 4. Genetic testing was performed in 29 patients (82.9%). Three patients did not undergo genetic testing due to a first-degree relative with known TSC mutation (all in TSC2 gene). The majority of our patients (21, 60.0%)

Table 3 – Characteristics and clinical manifestations of NF1 patients

Characteristics of patients with NF1 (n = 105)	Patients, n (%)
Women	52 (49.5)
Performed genetic testing	92 (87.6)
Positive family history	43 (41.0)
NF1 criteria	n (%)
≥ 6 <i>café-au-lait</i> macules	105 (100)
Freckling in the axillary or inguinal region	73 (69.5)
≥ 2 neurofibromas or 1 plexiform neurofibroma	40 (38.1)
Underwent ophthalmological evaluation	96 (91.4%)
Optic pathway glioma	22 (22.9)*
≥ 2 Lisch nodules or ≥ 2 choroidal abnormalities	36 (37.5)*
Sphenoid dysplasia, Tibial dysplasia or pseudarthrosis ^a	8 (7.6)
Other manifestations	n (%)
Neurological	
Developmental delay	9 (8.6%)
Epilepsy	5 (4.8%)
Underwent psychological/cognitive evaluation	78
Learning disabilities	42 (53.8)**
Attention-deficit/hyperactivity disorder	22 (28.2)**
Orthopedic	
Scoliosis	29 (27.6%)
Oncologic	
Malignant peripheral nerve sheath tumor	2 (1.9%)
Other tumors	2 (1.9%)

^a: sphenoid dysplasia (n = 2), tibial dysplasia or pseudarthrosis (n = 6);

*: percentages calculated from patients that underwent ophthalmological examination;

** : percentages calculated from patients that underwent psychological/cognitive evaluation.

showed a pathogenic variant in *TSC2*, rising to 24 (68.6%) if we consider CGS (*TSC2-PKD1*). One patient presented a pathogenic variant only in mosaicism (only in the cells of the affected tissue), resulting from a somatic mutation. Family history was positive in 11 patients (31.4%). All patients fulfilled the 2021 diagnostic criteria, with 16 (45.7%) showing at least five major criteria (maximum 8, minimum 2, median 5 criteria) and 24 (68.6%) manifesting at least one minor criteria, with multiple renal cysts being the most common minor feature found (21, 60.0%). Concerning dermatological manifestations, hypomelanotic macules were observed in all patients, angiofibroma in 21 (60.0%) and Shagreen patch in 13 (37.1%). Neurological manifestations accounted for cortical tubers and subependymal nodules, which were present in all but one patient (probably a mosaic). Three patients (8.6%) had subependymal giant cell astrocytoma (SEGA). Epilepsy occurred in 29 (82.9%), TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND) including intellectual disability (varying from mild to extremely severe) and autism spectrum disorder (ASD), were also very frequent, with 27

(77.1%) patients affected, of which 11 (31.4%) with ASD. Regarding renal and pulmonary manifestations, 18 (51.4%) showed angiomyolipomas and 21 (60.0%) multiple renal cysts; three pubertal patients (8.6%) had lymphangioleiomyomatosis (two of them with concomitant angiomyolipoma) and one showed multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia (not associated with lymphangioleiomyomatosis). Four (11.4%) had retinal hamartomas and 17 (48.6%) had a present or previous history of cardiac rhabdomyoma. Inhibitors of the mTOR pathway (everolimus and sirolimus) were started in 14 patients (40.0%) at pediatric age mostly due to renal angiomyolipoma (6/14, 42.9%) and refractory epilepsy (4/14, 28.6%) (Table 4). Patients enrolled for treatment had either a *TSC2* pathogenic variant (10, 71.4%) or CGS (3, 21.4%), with the exception of one patient with no genetic testing that has also started everolimus due to a growing subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) located near the Monro foramen with a high risk for intracranial hypertension and refractory epilepsy.

Table 4 – Characteristics, clinical manifestations, and indications for mTOR treatment in TSC patients

Characteristics of patients with TSC (n = 35)	Patients, n (%)
Men	22 (62.9)
Performed genetic testing	29 (82.9)
Positive family history	11 (31.4)
Classification	
TSC1	7 (20.0)
TSC2	21 (60.0) ^a
Continuous gene syndrome	3 (8.6)
Genetic testing not performed	4 (11.4)
Unknown result	1 (2.9)
Major criteria	
Hypomelanotic macules	35 (100)
Angiofibroma	21 (60.0)
Ungual fibromas	2 (5.7)
Shagreen patch	13 (37.1)
Multiple retinal hamartomas	4 (11.4)
Multiple cortical tubers and/or radial migration lines	34 (97.1)
Subependymal nodule	34 (97.1)
Subependymal giant cell astrocytoma (SEGA)	3 (8.6)
Cardiac rhabdomyoma	17 (48.6)
Lymphangiomyomatosis (LAM)	3 (8.6)
Angiomyolipoma	18 (51.4)
Minor criteria	
'Confetti' skin lesions	1 (2.9)
Dental enamel pits	2 (5.7)
Intraoral fibromas	1 (2.9)
Retinal achromic patch	0
Multiple renal cysts	21 (60.0)
Nonrenal hamartomas	1 (2.9)
Sclerotic bone lesions	3 (8.6)
Other manifestations	
Epilepsy	29 (82.9)
TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND)	27 (77.1)
Intellectual disability	27 (77.1) ^b
Autism spectrum disorder	11 (31.4)
Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia	1 (2.9)
mTOR treatment (n = 14)	
Renal angiomyolipoma	6 (42.9)
Refractory epilepsy	4 (28.6)
Renal angiomyolipoma + refractory epilepsy	1 (7.1)
Subependymal giant cell astrocytoma	1 (7.1)
Subependymal giant cell astrocytoma + refractory epilepsy	1 (7.1)
Other (exuberant skin manifestation)	1 (7.1)
TOTAL	14/35 (40.0)

^a: Including three patients in which genetic analysis was not performed due to close relative with identified TSC2 mutation^b: Mild intellectual disability in three patients.

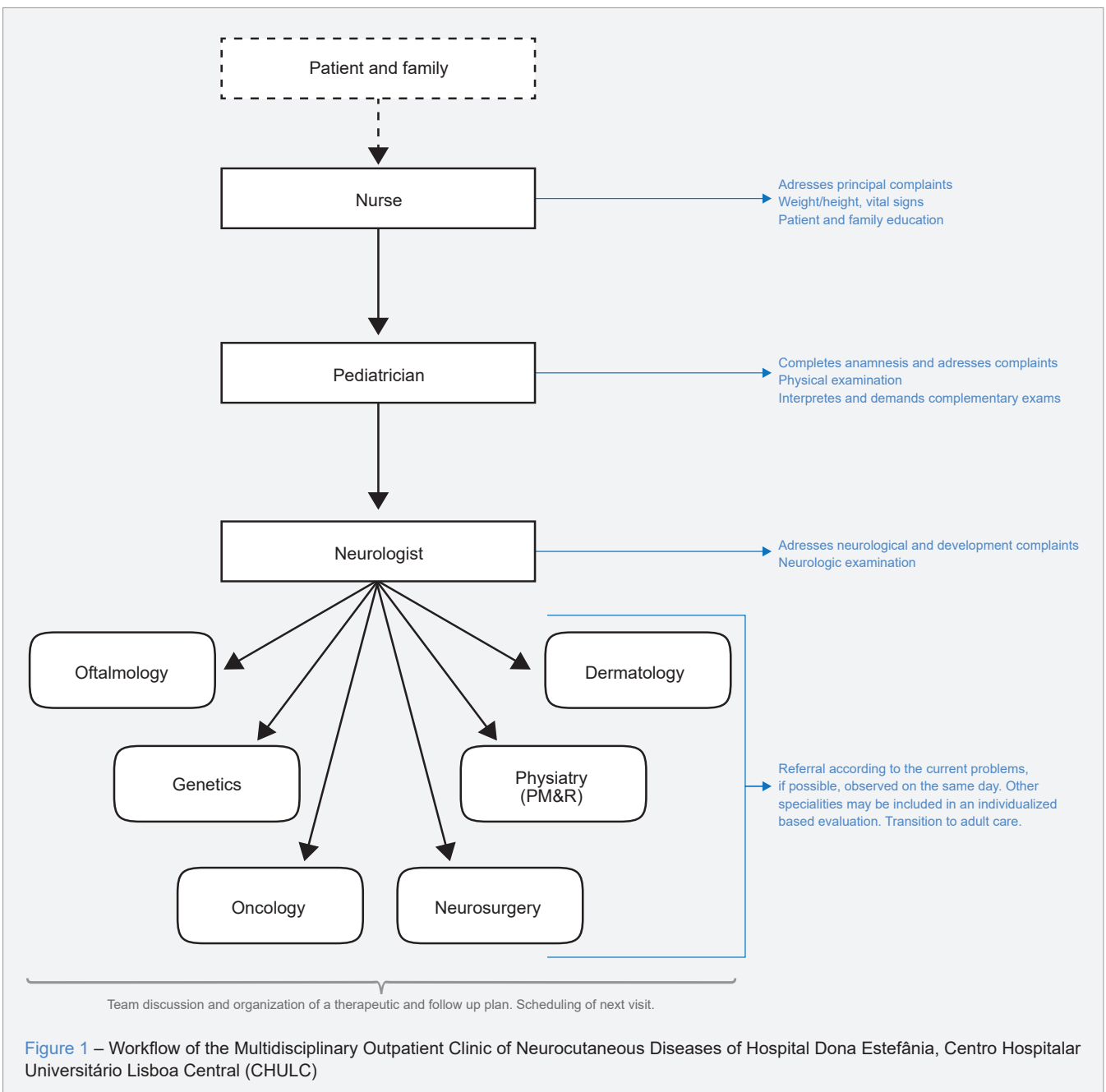
*: percentages calculated from the total of 14 patients under mTOR inhibitor treatment.

DISCUSSION

Layout of our multidisciplinary clinic and institutional experience

The MOCND initially took place once a month, but with the growing number of patients enrolled it is now held weekly. Patients are always observed simultaneously by a pediatrician and a pediatric neurologist. When needed, patients are referred to other specialties integrating the team, such as Genetics, Nephrology, Ophthalmology, Orthopedics, Neurosurgery, or Dermatology and observed on the same day (Fig. 1). Once a month, the clinic is reserved for

TSC patients in collaboration with a pediatric nephrologist. The management of NF1 regarding malignancies, and for patients who meet therapeutic criteria for selumetinib, is shared with IPO-FG in Lisbon.^{12,21} When teenagers reach the age of 17, we start the transition process into adult care while maintaining some visits to our clinic until we feel that the patients and their families are well adapted to adult care. Patients that were referred to IPO-FG during adolescence to start selumetinib may transition earlier to adult care in the same institution. Some patients were referred to the clinic by other subspecialties in our hospital and from different



hospitals of the Lisbon metropolitan area, the southern regions of Alentejo and Algarve, and the insular Autonomous Regions of Azores and Madeira Island.

This clinic is innovative in our country and was developed to respond to the need of a more integrated knowledge of these patients, as well as an increasingly reasoned and standardized surveillance and treatment. Multidisciplinary centers for NCS have grown worldwide, Grossen *et al* identified 16 clinics, with very different characteristics adapted to local realities, and only five being exclusively dedicated to pediatric care. The listed clinics were mostly dedicated to neurofibromatosis and in the core team was mainly composed of geneticists and neurologists, and some advocated for a case coordinator.²²⁻²⁴ In the organization of our clinic, we found great value in congregating diverse neurocutaneous conditions, and we included a pediatrician and neurologist in our core team. Practices such as having close contact with the nurses, supporting patients and families and providing education and information over the disease, as well as follow-up and strategies to deal with challenges in everyday life have also been fruitful.

Therefore, when comparing patients followed before the foundation of the clinic and new patients nowadays, the overall number of appointments is clearly lower, since the average number of NF1 and TSC appointments used to be 17 per year. We believe that the creation of a specialized core team that combines expertise on the diagnosis and the discussion of this chronic multiorgan and potentially life-threatening disease is essential to ensure optimal care and may also be a source of knowledge to propose protocols and guidelines.

Neurofibromatosis type 1

NF1 manifestations appear early in infancy and progress in an age-dependent manner, making early diagnosis difficult, especially in sporadic cases. The revised 2021 diagnostic criteria for NF1 increased diagnostic accuracy in young children. Previously to this change, the diagnostic criteria of the 1988 NIH Conference Consensus would only be met by 54% of patients aged 12 months; around 3% would still miss it at 8 years old.²⁵ The inclusion of genetic criteria (detection of a pathogenic variant of *NF1* gene) and choroidal anomalies in the ophthalmological examination allow the diagnosis in oligosymptomatic young children without family history.²⁶ *Café-au-lait* macules are usually the initial manifestation of NF1, detected at birth or early infancy in at least 80% of infants later diagnosed with NF1.^{8,12,13} The presence of six or more CALM greatly increases the likelihood of NF1 diagnosis.²⁶ The number and size increase over time, and in our cohort, in accordance to similar reports, it was the main reason of referral to the clinic, contributing strongly to the diagnosis at a median age of 12

months. Another reason for referral was screening due to a positive family history. Genetic testing was performed in 92 patients (87.6%), a higher rate when compared to other series, which is justified by the young age of most patients (under 5 years old), who did not yet fulfill clinical criteria and had parents in reproductive age. Moreover, all complex patients undergo genetic testing before starting therapy with selumetinib.

Most of the children followed in our clinic have a mild to moderate phenotype. Severe phenotypes are generally seen in patients with congenital plexiform neurofibromas and severe osteoarticular conditions. In our series, only one boy had sphenoid wing dysplasia, and another child presented tibial dysplasia detected in the first month of life, prompting immediate referral to our clinic, and plexiform neurofibromas were detected in 18 patients (17.1%). Neurofibromas are benign tumors of atypical Schwann cells, fibroblasts and mast cells. They are classified as cutaneous (which are present in up to 99% of adult NF1 patients), subcutaneous and plexiform (diffuse and nodular).²⁷ Numerous neurofibromas are the main cause of morbidity causing aesthetic changes with significant disfigurement and discomfort. Diffuse plexiform neurofibromas are congenital lesions, located superficially or internally, that involve multiple fascicles and nerve branches. The prevalence rate of superficial plexiform neurofibromas in NF1 is reported to be around 30%, reaching 50% when accounting also for internal neurofibromas. Growth is unpredictable, with studies suggesting bursts during adolescence. It is the major cause of pain, deformity, mass effect and functional neurological impairment, and has an increased risk of malignant transformation to MPNST.^{21,28}

Malignant peripheral nerve sheath tumors develop during the first decade of life, in pre-existing plexiform neurofibromas, and are aggressive and potentially fatal. Even though authors suggest screening for MPNST through magnetic resonance imaging (MRI), this is not always an accessible test and the long risk period for appearance and variable locations make this difficult. If available, F-fluorodeoxy-glucose (FDG)-positron emission tomography (PET) may be useful to distinguish between benign and malignant tumors in these patients. Furthermore, it is essential to identify early clinical manifestations suggestive of malignant transformation, such as rapid increase in size of a pre-existing or 'new' neurofibroma, pain and changes in appearance or new neurological signs.²⁷

Optic pathway glioma is the most common CNS tumor in NF1, with an incidence rate of 15%.²⁹ It usually appears before the age of six and can be located anywhere along the optic pathway, but most frequently develops in the anterior visual tract and is unilateral. Histologically, it is usually a low grade pilocytic astrocytoma and does not progress

or metastasize, even though other types are possible. In our cohort, similarly to other series, around 20% of children were diagnosed with optic pathway glioma.^{27,29-31} These patients need regular neuroimaging surveillance, coordinated by pediatric neurologist, neuro-oncologist and ophthalmologist. In our series, only one required chemotherapy due to the size of the tumor, and the other, underwent surgical removal.

Neurological complications of NF1 are frequent and include cognitive impairment, learning disabilities, autism spectrum disorders, other CNS tumors, epilepsy, seizures, headaches and hydrocephalus.³² We found learning difficulties and attention deficit/hyperactivity disorder in around half of the patients, similarly to other series.³³

Tuberous sclerosis complex

In the group of patients with TSC, we found a positive family history in about one third ($n = 11$), in close accordance with the literature.¹⁹ Nevertheless, we performed genetic testing in most of our patients (29/35, 82.9%). Molecular confirmation was obviated in three patients that fulfilled clinical criteria and had a first degree relative with a causal *TSC2* variant identified, assuming the same mutation was to be found. One patient abandoned follow-up in our hospital, one did not perform genetic testing at time of diagnosis and already transitioned to adult care, and another missed the genetics appointments. One patient performed genetic testing in another country and parents lost the result. Most of our patients ($n = 21$; 60.0%) showed a *TSC2* mutation, accounting for 68.6% when CGS is considered (a deletion that simultaneously affects *TSC2* and *PKD1* genes), similar to other TSC studies.^{17,18} As for NF1, the high percentage of genetic testing performed in TSC was mostly justified for genetic counseling purposes.

Regarding clinical manifestations, hypomelanocytic macules were observed in all our patients. This manifestation occurs in about 90% of TSC patients and is present at birth or during early infancy.¹⁶ The percentages of patients with angiofibroma and Shagreen patch (skin coloured oval-shaped connective-tissue *naevi*) were also similar of those from other reports.¹⁵ 'Confetti' skin lesions (1 to 3 mm hypopigmented macules usually scattered on the limbs) are more frequently reported in adult series, with studies in children reporting a 3% frequency, which is in agreement with this cohort.¹⁶ The incidence rate of neurological complications such as epilepsy and TAND were frequent, specially autism spectrum disease, in line with the literature, and with substantial impact on the quality of life of the child and the family.¹⁶ Three patients presented with SEGA, and they are all under treatment with mTOR pathway inhibitors. The smaller number of patients with renal angiomyolipomas and retinal hamartomas, are probably related to a later age

of appearance.³⁴⁻³⁶ Of notice, we listed three patients with lymphangioliomyomatosis, all of them adolescent males. This was a surprising finding, as this manifestation is usually described in female patients after the third decade of life, due to the influence of estrogen production.^{37,38}

Treatment of TSC with mTOR inhibitors in children, such as everolimus and sirolimus, is formally indicated in symptomatic SEGA without indication for surgery and refractory epilepsy, and may also be considered, according to England's National Health Service, in children over three years old and adults with TSC-associated angiomyolipoma over 30 mm which demonstrates internal growth.³⁹⁻⁴¹ Fourteen patients started mTOR inhibitors (13 everolimus, one sirolimus). One patient started treatment for a non-formal indication, by having very exuberant dermatological manifestations, with serious impact on self-esteem. Furthermore, several studies have demonstrated dermatological improvement in patients receiving treatment with everolimus.⁴¹ All our patients treated with mTOR inhibitors have *TSC2* mutation/CGS which suggests that this type has greater severity compared with *TSC1*.¹⁸

The results concerning clinical efficacy, outcomes, and adverse effects of treatment of our cohort with mTOR inhibitors will be published separately.

Final remarks

The organization and development of a multidisciplinary clinic in our hospital has been of great value for both patients and their families as well as for the professionals who work with them.

For patients, the main advantages are:

- The convenience of seeing a multitude of specialists in one single clinic visit, reducing the number of visits to the hospital, saving time and money.
- More systematic surveillance (in terms of clinical parameters and tests performed).
- In cases that fulfill criteria for specific treatments, the possibility of earlier initiation.
- Having an assigned physician, namely the coordinator of the core team, as an interface to the healthcare system, who promotes better compliance with the proposed treatments and follow up and helps to address the diverse problems and doubts of patients and their families.
- Better and more effective pediatric-to-adult transition care.
- Increased quality of care.
- Making connections between patients and families for support and sharing difficulties.

For healthcare professionals, the main gains are:

- Easier compilation and better organization of

information on each patient.

- Increased comprehensive knowledge about the diseases.
- Greater experience in the follow-up and treatment of each patient (due to the consistency of the core team in each appointment).
- Multidisciplinary open discussions.
- Possibility of developing diagnostic, follow-up, and therapeutic protocols.
- Greater ease in discussing difficult cases with international centers.
- Participation in studies and clinical trials of new treatments.

This is, however, a demanding task, requiring detailed preparation for each appointment, logistics and coordination of the agendas of the different specialists.

We hope, therefore, that our experience may be useful to serve as a model for the creation of other multidisciplinary teams, to promote earlier patient referral to our clinic and to inspire adult care to replicate the model, facilitating this transition and maintaining its benefit for patients.

CONCLUSION

Neurocutaneous diseases are a heterogeneous and complex group of conditions. Clinical manifestations are very diverse and evolve throughout the patient's life, with significant morbidity. It is essential to promote a systematic and multidisciplinary approach to promptly diagnose complications, to provide the best treatment and contribute to the improvement of the overall health and quality of life of children and adolescents with NCS, as well as their families. Multidisciplinary clinics have shown to improve patient satisfaction and outcomes.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank the daily contribution of other associated members of the MOCNC working in Hospital Dona Estefânia - Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, namely Sónia Tavares, nurse, Raul Silva, pediatrician, Rita Francisco, physical and rehabilitation specialist, Cristina Ferreira and Eduardo Silva, ophthalmolo-

gists, Carla Conceição, neuroradiologist, Delfin Tavares, orthopedist and Teresa Lobato de Faria, psychologist. Furthermore, the authors thank the contribution of the Pediatric Neuro-oncology team of Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil in Lisbon, in the person of Sofia Nunes, João Passos and Duarte Salgado.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

AIC, TF: Data acquisition and analysis, literature review, draft of the paper.

MR: Data analysis, review of literature, draft of the paper.

AP, RP, AI, MA, MJPL, RLS: Critical review of the manuscript.

PROTECTION OF HUMANS AND ANIMALS

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

DATA CONFIDENTIALITY

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

COMPETING INTERESTS

TF has received payment or honoraria for lectures, presentations, speakers' bureaus, manuscript writing or educational events from Kiowa-Kirin; received support for attending meetings and/or travel from Kiowa-Kirin and Alnylan; participated on a Data Safety Monitoring Board or Advisory Board for Alnylan.

All other 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.

1. Klar N, Cohen B, Lin DD. Neurocutaneous syndromes. *Handb Clin Neurol.* 2016;135:565-89.
2. Rosser T. Neurocutaneous disorders. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2018;24:96-129.
3. Ruggieri M, Praticò AD. Mosaic neurocutaneous disorders and their causes. *Semin Pediatr Neurol.* 2015;22:207-33.
4. Barros FS, Marussi VH, Amaral LL, Da Rocha AJ, Campos CM, Freitas LF, et al. The rare neurocutaneous disorders update on clinical, molecular, and neuroimaging features. *Top Magn Reson Imaging.* 2018;27:433-62.
5. Ruggieri M, Polizzi A, Marceca GP, Catanzaro S, Praticò AD, Di Rocco C. Introduction to phacomatoses (neurocutaneous disorders) in childhood.

6. Childs Nerv Syst. 2020;36:2229-68.
6. Marjanska A, Jatczak-Gaca A, Wojtkiewicz A, Wysocki M, Styczynski J. Demographical profile and spectrum of multiple malignancies in children and adults with neurocutaneous disorders. *Anticancer Res.* 2018;38:5453-7.
7. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, et al. Updated international tuberous sclerosis complex diagnostic criteria and surveillance and management recommendations. *Pediatr Neurol.* 2021;123:50-66.
8. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med.*

- 2021;23:1506-13.
9. Winter PR, Itinteang T, Leadbitter P, Tan ST. PHACE syndrome-clinical features, aetiology and management. *Acta Paediatr.* 2016;105:145-53.
 10. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics.* 2009;123:124-33.
 11. Rodríguez AD, Moreno GA, Santo-Domingo YM, Martín AH, Roca JM, Rojas ML, et al. Phenotypic and genetic features in neurofibromatosis type 1 in children. *An Pediatr.* 2015;83:173-82.
 12. Sur ML, Armat I, Sur G, Pop DC, Samasca G, Lupan I, et al. Neurofibromatosis in children: actually and perspectives. *Children.* 2022;9:1-12.
 13. Choi J, An S, Lim SY. Current concepts of neurofibromatosis type 1: pathophysiology and treatment. *Arch Craniofacial Surg.* 2022;263:6-16.
 14. García-Romero MT, Parkin P, Lara-Corrales I. Mosaic neurofibromatosis type 1: a systematic review. *Pediatr Dermatol.* 2016;33:9-17.
 15. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med.* 2006;355:1345-56.
 16. Northrup H, Krueger DA. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49:243-54.
 17. Rosset C, Netto CB, Ashton-Prolla P. TSC1 and TSC2 gene mutations and their implications for treatment in tuberous sclerosis complex: a review. *Genet Mol Biol.* 2017;40:69-79.
 18. Au KS, Williams AT, Roach ES, Batchelor L, Sparagana SP, Delgado MR, et al. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. *Genet Med.* 2007;9:88-100.
 19. Krueger DA, Northrup H, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49:255-65.
 20. Back SJ, Andronikou S, Kilborn T, Kaplan BS, Darge K. Imaging features of tuberous sclerosis complex with autosomal-dominant polycystic kidney disease: a contiguous gene syndrome. *Pediatr Radiol.* 2015;45:386-95.
 21. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, et al. Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas. *N Engl J Med.* 2020;382:1430-42.
 22. Merker VL, Knight P, Radtke HB, Yohay K, Ullrich NJ, Plotkin SR, et al. Awareness and agreement with neurofibromatosis care guidelines among U.S. neurofibromatosis specialists. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17:1-11.
 23. Gossen A, Gavula T, Chrusciel D, Evans A, McNall-Knapp R, Taylor A, et al. Multidisciplinary neurocutaneous syndrome clinics: a systematic review and institutional experience. *Neurosurg Focus.* 2022;52:1-12.
 24. Kokkinou E, Roka K, Alexopoulos A, Tsina E, Nikas I, Krallis P, et al. Development of a multidisciplinary clinic of neurofibromatosis type 1 and other neurocutaneous disorders in Greece. A 3-year experience. *Postgrad Med.* 2019;131:445-52.
 25. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the National Institutes of Health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics.* 2000;105:608-14.
 26. Kehrer-Sawatzki H, Cooper DN. Challenges in the diagnosis of neurofibromatosis type 1 (NF1) in young children facilitated by means of revised diagnostic criteria including genetic testing for pathogenic NF1 gene variants. *Hum Genet.* 2022;141:177-91.
 27. Pannu AK, Sharma N. Neurofibromatosis type 1 and disseminated malignant peripheral nerve sheath tumor. *QJM.* 2017;110:583-4.
 28. Nguyen R, Dombi E, Widemann BC, Solomon J, Fuensterer C, Kluwe L, et al. Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:75.
 29. Levin MH, Armstrong GT, Broad JH, Zimmerman R, Bilaniuk LT, Feygin T, et al. Risk of optic pathway glioma in children with neurofibromatosis type 1 and optic nerve tortuosity or nerve sheath thickening. *Br J Ophthalmol.* 2016;100:510-14.
 30. Friedrich RE, Nuding MA. Optic pathway glioma and cerebral focal abnormal signal intensity in patients with neurofibromatosis type 1: characteristics, treatment choices and follow-up in 134 affected individuals and a brief review of the literature. *Anticancer Res.* 2016;36:4095-121.
 31. Prada CE, Hufnagel RB, Hummel TR, Lovell AM, Hopkin RJ, Saal HM, et al. The use of magnetic resonance imaging screening for optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr.* 2015;167:851-6.e1.
 32. Korf BR, Martina Babin E. Neurocutaneous disorders in children. *Pediatr Rev.* 2017;38:119-28.
 33. Plasschaert E, Descheemaeker MJ, Van Eylen L, Noens I, Steyaert J, Legius E. Prevalence of autism spectrum disorder symptoms in children with neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet.* 2015;168:72-80.
 34. Bissler JJ, Christopher Kingswood J. Renal manifestation of tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018;178:338-47.
 35. Janssens P, Van Hoeve K, De Waele L, De Rechter S, Claes KJ, Van de Perre E, et al. Renal progression factors in young patients with tuberous sclerosis complex: a retrospective cohort study. *Pediatr Nephrol.* 2018;33:2085-93.
 36. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJ, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int.* 2006;70:1777-82.
 37. Lu Y, Liu X, Zhang E, Kopras EJ, Smith EP, Astreinidis A, et al. Estrogen activates pyruvate kinase M2 and increases the growth of TSC2-deficient cells. *PLoS One.* 2020;15:e0228894.
 38. Kingswood JC, Bissler JJ, Budde K, Hulbert J, Guay-Woodford L, Sampson JR, et al. Review of the tuberous sclerosis renal guidelines from the 2012 consensus conference: current data and future study. *Nephron.* 2016;134:51-8.
 39. European Medicines Agency. Anexo I - Resumo das características do medicamento - everolimus. Amsterdam; 2010. [cited 2022 Apr 17]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afinitor-epar-product-information_pt.pdf.
 40. Franz DN, Budde K, Kingswood JC, Belousova E, Sparagana S, de Vries PJ, et al. Effect of everolimus on skin lesions in patients treated for subependymal giant cell astrocytoma and renal angiomyolipoma: final 4-year results from the randomized EXIST-1 and EXIST-2 studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:1796-803.
 41. Krueger DA, Care MM, Agrícola K, Tudor C, Mays M, Franz DN. Everolimus long-term safety and efficacy in subependymal giant cell astrocytoma. *Neurology.* 2013;80:574-80.

Challenges of Using Telemedicine in Hospital Specialty Consultations during the COVID-19 Pandemic in Portugal According to a Panel of Experts

Desafios da Utilização da Telemedicina em Consultas de Especialidade Hospitalar, durante a Pandemia de COVID-19 em Portugal, Segundo um Painel de Peritos

Ana Soraia CUNHA¹, Ana Rita PEDRO^{1,2}, João V. CORDEIRO^{1,2,3}
Acta Med Port 2024 Mar;37(3):198-206 • <https://doi.org/10.20344/amp.19931>

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 pandemic has accelerated the adoption of telemedicine as a means of reducing face-to-face contact and protecting professionals and patients. In Portugal, the number of hospital telemedicine consultations has significantly increased. However, the rapid implementation of telemedicine has also led to disparities in access to these services, resulting in inequalities in healthcare delivery. The aim of this study was to identify the main challenges to accessing hospital medical specialty consultations through telemedicine in Portugal during the COVID-19 pandemic. Additionally, this study aimed to establish a consensus on possible solutions for the challenges which were identified.

Methods: This study used the nominal group technique, which involved a panel of 10 experts. The panel generated a total of 71 ideas, which were then categorized into three groups: A) challenges relating to patients, which impact access to hospital-based medical specialty consultations through telemedicine; B) challenges relating to professionals, institutions and health systems, which impact access to hospital medical specialty consultations through telemedicine; C) recommendations to overcome the challenges faced in adopting telemedicine solutions. Each of the ideas was assessed, scored and ranked based on its relevance considering the study objectives.

Results: This study identified several significant challenges that impacted the adoption of telemedicine in Portugal during the COVID-19 pandemic. The challenges that related to patients (A) that were deemed the most relevant were low digital literacy, lack of information about telemedicine processes, low familiarity with technologies and distrust about the quality of services; the challenges that impacted healthcare professionals, institutions, and health systems (B) and were deemed the most relevant were the lack of integration of telemedicine in the patient's journey, low motivation to adopt telemedicine solutions, poor interoperability between systems, and the absence of the necessary technological equipment. The most relevant recommendations (C) included investing in healthcare institutions, developing clear guidelines for the safety and quality of telemedicine practices, and incorporating telemedicine into the curricula of health professions.

Conclusion: This study identified several challenges that impacted the adoption and implementation of telemedicine services for hospital care in Portugal during the pandemic period. These challenges were related to digital health literacy, technological and operational conditions, and reluctance in technological adoption. To overcome these challenges, training programs for healthcare professionals and patients may be necessary, along with investment in technological infrastructures, interoperability between systems, effective communication strategies and the strengthening of specific regulations.

Keywords: COVID-19; Digital Health; Health Services Accessibility; Portugal; Referral and Consultation; Telemedicine

RESUMO

Introdução: A pandemia de COVID-19 acelerou a adoção da telemedicina como meio de reduzir o contato presencial e proteger profissionais e pacientes. Em Portugal, o número de consultas de telemedicina hospitalar aumentou significativamente. No entanto, a implementação rápida da telemedicina também levou a disparidades no acesso a esses serviços, resultando em desigualdades na prestação de cuidados de saúde. O objetivo deste estudo foi identificar os principais desafios no acesso às consultas de especialidades médicas hospitalares através da telemedicina em Portugal durante a pandemia de COVID-19. Além disso, este estudo visou estabelecer um consenso sobre possíveis soluções para os desafios identificados.

Métodos: Este estudo utilizou a técnica de grupo nominal, que envolveu um painel de 10 especialistas. O painel gerou um total de 71 ideias, que foram então categorizadas em três grupos: A) desafios relacionados com os pacientes, que impactam o acesso às consultas de especialidades médicas hospitalares através da telemedicina; B) desafios relacionados com os profissionais, instituições e sistemas de saúde, que impactam o acesso às consultas de especialidades médicas hospitalares através da telemedicina; C) recomendações para superar os desafios enfrentados na adoção de soluções de telemedicina. Cada uma das ideias foi avaliada, pontuada e classificada com base na sua relevância considerando os objetivos do estudo.

Resultados: Este estudo identificou vários desafios significativos que impactaram a adoção da telemedicina em Portugal durante a pandemia de COVID-19. Os desafios relacionados com os pacientes (A) considerados mais relevantes foram baixa literacia digital, falta de informação sobre os processos de telemedicina, baixa familiaridade com as tecnologias e desconfiança sobre a qualidade dos serviços; os desafios que afetaram os profissionais de saúde, instituições e sistemas de saúde (B) e foram considerados mais relevantes foram a falta de integração da telemedicina no percurso do paciente, baixa motivação para adotar soluções de telemedicina, pouca interoperabilidade entre sistemas e a ausência do equipamento tecnológico necessário. As recomendações mais relevantes (C) incluíram investir em instituições de saúde, desenvolver diretrizes claras para a segurança e qualidade das práticas de telemedicina e incorporar a telemedicina nos currículos das profissões de saúde.

Conclusão: Este estudo identificou vários desafios que impactaram a adoção e implementação de serviços de telemedicina para cuidados hospitalares em Portugal durante o período da pandemia. Esses desafios estavam relacionados com a literacia em saúde digital, condições tecnológicas e operacionais e relutância na adoção tecnológica. Para superar esses desafios, podem ser necessários programas de formação para profissionais de saúde e pacientes, juntamente com investimento em infraestruturas tecnológicas, interoperabilidade entre sistemas, estratégias de comunicação eficazes e o fortalecimento de regulamentações específicas.

Palavras-chave: Acessibilidade aos Serviços de Saúde; COVID-19; Encaminhamento e Consulta; Portugal; Saúde Digital; Telemedicina

1. Public Health Research Centre. NOVA National School of Public Health. Universidade NOVA de Lisboa. Lisbon. Portugal.

2. Public Health Research Centre. Comprehensive Health Research Center (CHRC). NOVA National School of Public Health. Universidade NOVA de Lisboa. Lisbon. Portugal.

3. Interdisciplinary Center of Social Sciences. Universidade NOVA de Lisboa. Lisbon. Portugal.

✉ Autor correspondente: Ana Soraia Cunha. asr.cunha@ensp.unl.pt

Recebido/Received: 22/03/2023 - Aceite/Accepted: 12/07/2023 - Publicado/Published: 01/03/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024



INTRODUCTION

The COVID-19 pandemic forced healthcare systems to adapt, reorganize and innovate in healthcare delivery in order to protect patients and healthcare professionals.^{1,2} Furthermore, the pandemic has pressured healthcare systems to accelerate the adoption of technology, including telemedicine.³ In general, one of the goals of telemedicine is to expand healthcare access by providing remote monitoring and consultation to patients.^{4,5} Therefore, the adoption of telemedicine increased in different countries during the COVID-19 pandemic due to a context of reduced personal contacts.⁶⁻⁸

According to the 2020 report by the Portuguese Directorate General of Health (DGS), there was a significant increase in telemedicine consultations during the initial months of the COVID-19 pandemic compared to the corresponding period of the previous year.⁹ This trend was particularly clear for hospital specialty consultations (secondary care). Furthermore, the number of registered telemedicine facilities has also increased from 2020 onwards.⁹ Concomitantly, the Transparency Portal of the Portuguese National Health Service (SNS) shows that, in December 2020, telemedicine consultations had a 216% increase (5188 teleconsultations more) compared to the corresponding period in 2019, and, in December 2021, there was a 2117% (73 056 teleconsultations more) increase compared to the homologous period.¹⁰ This trend can be explained by the difficulty of accessing in-person medical services due to prevention measures, the fear of contagion, and/or the reduced availability of healthcare professionals for face-to-face consultations as required by national policies.¹¹

Along with the several opportunities that telemedicine presents, such as improved healthcare access, better integration between healthcare services, and reduced hospital readmissions, many challenges remain.¹²⁻¹⁷ These challenges include lack of access to Internet services and technological devices, geographic disparities, language barriers, inequalities across income levels, health insurance coverage, and privacy and confidentiality concerns about telemedicine use.^{14,18-23} Furthermore, the rapid implementation of telemedicine can contribute to widening existing disparities due to limited technological proficiency and low literacy levels.^{22,24}

In order to effectively implement telemedicine in Portugal, it is essential to accumulate evidence that supports appropriate health policies tailored to the specific Portuguese social and technological context.²⁵⁻²⁷ To this end, the aim of this study was to address the following research questions: i) During the COVID-19 pandemic, what were the main challenges observed in accessing hospital-based medical specialty consultations through telemedicine in Portugal? ii) What are the key consensus recommendations for potential

solutions to address these challenges?

METHODS

Nominal group technique

To achieve the objectives of this study, we employed the nominal group technique (NGT), which is a methodology used in qualitative research to gather and prioritize information on a specific topic or issue to facilitate decision-making and consensus on potential solutions.^{28,29} This technique involves a structured meeting with the participation of experts with a solid knowledge base in the field being studied (including professionals who work daily with telemedicine as well as those with differentiated training in telemedicine or in applied health technologies) and who have established credibility and recognized expertise.²⁸⁻³⁰ The NGT generates a set of ideas that the group subsequently evaluates and prioritizes to reach consensus.^{29,31}

Performing NGT involved four fundamental steps^{28,29,31}:

1. Idea generation: The moderator presented the question or problem to the group and instructed all group members to write up to three ideas in short sentences, both individually and in silence.
2. Idea registration: Each group member verbalized their ideas without discussion, and the moderator took note, in plain view, of each of them; all ideas were presented on a screen, excluding duplicates. If the group felt that a particular idea was distinguishable from a similar one due to the emphasis or variation it places on the matter being addressed, it was included.
3. Idea discussion: The annotated ideas were individually discussed to determine their clarity and importance. Participants had the opportunity to express their understanding of each idea and provide comments or questions. Any member of the group could clarify and discuss an idea, not just the author.
4. Idea voting: At the end of the session, participants received a link to a form (via Microsoft® Forms®) to individually vote on the perceived relevance of each idea.

Expert identification

A panel of 10 experts in multidisciplinary areas relevant to the study topic was assembled through convenience sampling. The panel included a medical specialist in Ophthalmology, a medical specialist in Public Health, a medical specialist in Family Medicine, a health economist, two hospital managers, an administrator in charge of data protection in a hospital, an academic specialist in the field of telemedicine, and two experts in the field of digital health systems. Therefore, both primary health care and hospital

care perspectives were included in this panel.

Geographical representation was ensured by including experts who work in professional settings in urban areas such as Lisbon and Porto, as well as in a comparatively more rural area like Guarda.

Procedure

Prior to the virtual session (Zoom platform) held on June 28, 2022, all the members of the NGT panel received a support document outlining the session's structure, topic introduction, issues to be discussed and the respective questions to be asked.

After obtaining verbal informed consent for participation and data collection, the first question was posed, which was for experts to identify three challenges that restricted or limited access to telemedicine services. These services encompass all forms of telemedicine, including remote monitoring, storage and referral, real-time interactive services, and mobile health platforms. Subsequently, the moderator collected and recorded all the individual responses in an Excel file, shared on screen with all panel members.

The second question asked experts to identify recommendations to address the previously identified challenges, and the idea generation, recording, and discussion phases were repeated.

After collecting all ideas, the idea voting phase was conducted through a Microsoft® Forms® form, using a Likert scale of 1 to 4, with 1 corresponding to "not relevant" and 4 to "very relevant". Participants anonymously and confidentially scored the ideas according to their perceived level of relevance. The scores were then aggregated by the researchers. The maximum score for each idea was 40 points and the minimum 10 points, considering the panel's composition of 10 experts.

Content analysis

The ideas were recorded in a table and categorized into two groups:

- A) Challenges relating to patients, which impact access to hospital-based medical specialty consultations through telemedicine;
- B) Challenges relating to professionals, institutions and healthcare systems, which impact access to hospital medical specialty consultations through telemedicine.

Ethics approval

Since this is a non-clinical study, the approval by the Ethics Committee for Health is neither mandatory nor binding, according to Decree-Law no. 80/2018. However, all methods were performed in accordance with the relevant

Portuguese and European guidelines and regulations, according to the ethical self-assessment based on the assumptions for the identification of ethical issues and respective requirements adopted by the Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT). Informed consent was obtained from all study participants.

RESULTS

After completing the idea generation, registration, and discussion phases, a total of 71 ideas were subjected to voting. Some ideas had the same score, which indicated that they were considered equally relevant by experts. The highest score obtained was 37 points, while the lowest score was 21 points. Tables 1, 2, and 3 present the generated ideas and their respective scores.

The analysis of the results revealed that the "low level of digital literacy" was voted as the main challenge relating to patients, which had an impact on the access to hospital-based medical specialty consultations through telemedicine, followed by the "lack of information about the process itself" and the "lack of familiarity with this type of technology". "Mistrust about the quality of services" was also identified as a significant challenge for patients in accessing hospital medical specialty consultations through telemedicine (Table 1).

Regarding the challenges relating to professionals, institutions, and healthcare systems, the "lack of integration of telemedicine in the patient's journey" was the most voted challenge. The "lack of motivation to adopt telehealth solutions" and the "lack of interoperability of telemedicine services with existing clinical records" were the second most voted challenges. The "lack of necessary technological equipment that could be used by professionals either in hospital services or telecommuting" was the third most voted challenge (Table 2).

As for the expert's recommendations, the most voted was "the need for greater investment by healthcare institutions (in professionals, technological equipment, developing interoperability, and dedicating working groups to telemedicine, and others)". The second most voted recommendation was "the need for clear guidelines to ensure the safety and quality of telemedicine practices, including those related to data, training of professionals and patients to acquire digital literacy skills, and inclusion of telemedicine in the curricula of health professions". "The development of local implementation models that consider the needs of stakeholders and the surrounding context, understanding the real needs of patients regarding telemedicine aspects and encouraging the integration of new technologies within the adopted ecosystem" were the third most voted recommendations (Table 3).

Table 1 – Expert voting results, in descending order of score and relevance, regarding challenges relating to patients, which impact access to hospital-based medical specialty consultations through telemedicine

A) Challenges relating to patients, which impact access to hospital-based medical specialty consultations through telemedicine	Total score	Order of relevance
Low level of digital literacy of the patient and/or caregivers	36	1
Lack of information about the process itself	34	2
Lack of familiarization with telemedicine technologies	33	3
Mistrust about the quality of care provided through telemedicine services	33	
Disparities between socio-economic levels	31	
Need for external support to perform consultations	31	4
Non acceptance of the use of telemedicine services, for reasons related to the habit of performing consultations in a face-to-face format	31	
Low access to technological devices	30	5
Lack of home broadband Internet access	30	
Difficulty in access to intended care	29	6
Non-inclusion of telemedicine in financing and copayment models	28	
Existence of educational disparities that may translate into difficulty in identifying the need and possibility of using telemedicine services	28	7
Difficulties in rescheduling subsequent appointments	28	
Concerns about data privacy and confidentiality issues	27	8
The perception that the condition in question may not be susceptible to a virtual approach	27	
Racial/ethnic disparities, including cultural issues	26	
Existence of conditions that cannot be assessed virtually	26	9
Older age	26	
Lack of definition of criteria for tele-consultation	26	
Lack of clarity on the fact that tele-consultation does not replace face-to-face consultation, if this is necessary	25	10
Lack of data and communication security assurance	24	11
Language barriers	23	12
Disparities in housing context (privacy)	22	13
Pre-existing distancing of patients from health services	21	14

DISCUSSION

The present study explored the challenges that impacted the use of telemedicine in accessing hospital specialty medical consultations during the COVID-19 pandemic in Portugal, as well as possible recommendations to address them, from the perspective of a multidisciplinary panel of experts.

Low digital literacy, lack of information about the process of telemedicine deployment, poor familiarity with technologies, and distrust about the quality of services were identified as the most prevalent challenges faced by patients, which is consistent with the results of other studies.^{13,14,32,33}

Patients with lower levels of digital literacy are likely to experience other challenges in adopting telemedicine, as they may lack confidence and familiarity with these processes.^{22,24,34-36} This is underscored by the results of the Digital Health Barometer developed in 2022, which identified

low digital literacy as the main barrier to the development of telehealth in Portugal.³⁷ Furthermore, the World Health Organization (WHO) recognizes information and communication technology literacy, and access to equipment, broadband, and the internet, as key determinants of digital health, emphasizing their importance in the global strategy for digital health between 2020 and 2025.³⁸ These findings highlight the critical role of digital literacy in promoting the adoption and implementation of telemedicine and support the need for targeted interventions to improve digital skills among patients and health care professionals.

Portugal has been recognized for its governance and active role in promoting, guiding, and clarifying telemedicine programs, compared to other European Union and Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) countries in 2020.^{1,16} The Portuguese National Center for Telehealth has played a fundamental role in this regard,

Table 2 – Expert voting results, in descending order of score and relevance, regarding the challenges relating to professionals, institutions and health systems, which impact access to hospital medical specialty consultations through telemedicine.

B) Challenges relating to professionals, institutions and health systems, which impact access to hospital medical specialty consultations through telemedicine	Total score	Order of relevance
Lack of integration of telemedicine into the patient journey	35	1
Lack of motivation in adopting telehealth solutions	34	2
Lack of interoperability of telemedicine services with existing clinical processes	34	2
Lack of necessary technological equipment that can be used by professionals either in the hospital services or in a telecommuting regime	33	3
Low access to technology equipment	32	
Lack of familiarization with telemedicine technologies	32	4
Inadequate telehealth system design	32	
Lack of simple and transparent digital solutions	31	
Lack of process integration between the different 'points of contact' of the services (between doctor, secretariat, nursing, etc.)	31	5
Lack of adequate financial incentives	30	
Lack of time dedicated to teleconsultation	30	6
Existence of a top-down implementation, not including the perspectives of stakeholders and the local context	30	
Lack of investment in telemedicine platforms	29	
Lack of information about the process itself	29	7
Lack of multidisciplinary among professionals in diagnostic consultations	29	
Low level of digital literacy	28	9
Lack of assurance of data and communication security, by health professionals, institutions and services	27	10
Lack of jurisprudence on the application of telemedicine	27	
Lack of resources by prioritizing the Corona Virus Disease of 2019 (COVID-19) approach	26	
Need to establish obligations related to privacy protection, with a clear definition of subcontractors responsibilities	26	
Lack of specific regulation by professional associations	26	11
Lack of alignment between digital health strategies and the National Health Plan	26	
Difficulties in rescheduling subsequent appointments	26	
Lack of demonstrated quality metrics for telemedicine services	26	
Information and data quality	24	12

providing numerous digital resources, including best practice guides for teleconsultations for both healthcare professionals and patients.^{39,40} However, despite these efforts, the communication and dissemination strategies adopted may not have been comprehensive or effective enough, potentially excluding individuals with lower levels of digital health literacy.^{40,41} Therefore, it is essential to address this issue and ensure that telemedicine programs are accessible and inclusive in order to maximize the potential benefits of this technology.

For professionals, institutions and healthcare systems, lack of integration of telemedicine in the patient journey and lack of motivation to adopt telehealth solutions, poor interoperability between systems and lack of technological equip-

ment were identified as the most challenging factors, which is consistent with other studies.^{32,37,42,43} The implementation of telemedicine has been shown to be influenced by several critical factors, including organizational, technological and social factors.³² As health care professionals play a crucial role in delivering care and digital tools are fundamental to achieve the objectives of telemedicine, it is essential to provide training and support to professionals and institutions. This will foster the integration of these tools into routine practice and ensure workflows, including the seamless integration of these processes into the patient journey, and interoperability conditions. Previous studies have highlighted the importance of these factors in promoting the adoption and implementation of telemedicine.^{44,45}

Table 3 – Results of the expert voting, in descending order of score and relevance, regarding the generated recommendations.

C) Recommendations to overcome challenges encountered in the adoption of telemedicine solutions	Total score	Order of relevance
Higher investment from healthcare institutions (training of professionals, technological equipment, interoperability, dedicated work teams, etc.)	37	1
Need for clear guidelines to ensure the safety and quality of telemedicine practices, including those related to data	34	
Train professionals and patients to acquire digital literacy skills	34	2
Include telemedicine in the curricula of health professions	34	
Development of local implementation models that consider the needs of stakeholders and the surrounding context	33	
Understand the users' real needs regarding telemedicine aspects	33	3
Encourage the integration of new technologies within the adopted ecosystem	33	
Provision of a 'one-click' solution for participation in a telemedicine service	32	4
Expansion and specialization of the national telehealth center/SNS24 (contact center of the National Health Service) branches	31	
Involvement of the most vulnerable groups in the design and development of the solutions	31	
Align the digital strategy with the National Health Plan	31	5
Strengthening of specific regulations for the use of telemedicine	31	
Encourage research in this area (technological, process, etc.)	31	
Establish a funding system and incentives for telehealth	30	
Promote digital literacy, respecting the idiosyncrasies of the target audience (patients and professionals)	30	6
Create a referral solution that allows the identification of the type of consultation needed (telemedicine or face-to-face)	29	7
Creation of professional association opinions on the appropriate use of telehealth	28	
Systematized collection of the perspectives of the patient, healthcare professionals and health managers	28	8
Reduce the complexity of the value proposition, facilitating the involvement of everyone	28	
Creating more investment in telehealth solutions, rather than specifically in telemedicine	27	10
Identify, via financial incentives, which telemedicine services should be prioritized	25	11
Create a clarification desk for users about telemedicine solutions, within health institutions	24	12

The Portuguese National Center for Telehealth and the Shared Services of the Ministry of Health proposed the Portuguese National Strategic Plan for Telehealth for the period of 2019 - 2022.⁴⁶ The plan recognizes the importance of defining processes, standards and guidelines, integrating SNS healthcare, establishing necessary technological infrastructures (technical and operational), and managing human resources continuously and efficiently as the most significant challenges for the development of telehealth in Portugal.⁴⁶

The recommendations proposed by the experts in the field of telemedicine highlighted the need for significant investment in health institutions, including investing in the training of professionals, technological equipment, teams, and interoperability of systems, as well as in the development of clear guidelines for the safety and quality of telemedicine practices. This investment should also in-

clude the acquisition of digital literacy skills, the inclusion of telemedicine in the curricula of health professions, and the development of local implementation models that consider the needs of stakeholders and the surrounding context. Furthermore, it is essential to understand the patient's real needs concerning telemedicine aspects and encourage the integration of modern technologies within the adopted ecosystem to ensure a successful and operationalization of telemedicine in Portugal. For the successful use of telemedicine, a collective and integrated approach involving all stakeholders is required.⁴⁷

Other studies have identified lack of access to internet services, lack of appropriate technological devices for virtual consultations, low levels of digital literacy, language barriers, concerns about data privacy and confidentiality, and geographic disparities as some of the main barriers to the use of telemedicine during a pandemic.^{6,19-23,48,49} Although

these barriers are related to other contexts or healthcare systems, they are in line with the challenges identified by the experts in this NGT. Therefore, the strategies recommended in this study could also serve as a basis for addressing the challenges identified in other international contexts, which reinforces their relevance and appropriateness for promoting the adoption of telemedicine.^{6,50}

According to the WHO, digital health will only be successful and widely adopted if: it is universally accessible; it increases the efficiency and sustainability of healthcare systems; reinforces health promotion and disease prevention, as well as diagnosis, management and rehabilitation; strengthens health systems, during and after an epidemic or pandemic situation; and respects the patients' privacy and the security of their health information.³⁸ To achieve these goals, several national and international strategic action plans have been created, which align with the recommendations generated in this study.^{38,46,47,51} In order to fulfill the potential benefits of telemedicine, it is crucial to deepen our understanding of its real impact on patients, healthcare professionals, institutions, and systems. Furthermore, health policy should take into account national contexts and focus on identifying the facilitators of telemedicine that should be promoted, as well as the barriers to telemedicine adoption and implementation that need to be overcome in the future.

Strengths and Limitations

Regarding possible limitations of this study, it is important to acknowledge that some invited experts were unable to participate, which may have limited the heterogeneity of the group. Nevertheless, the number and diversity of the experts who did participate in this panel were deemed appropriate for conducting this NGT and ensuring the scientific rigor and robustness of our findings.

An additional potential limitation of our study is that the participating experts had a strong interest in and enthusiasm toward the analyzed topic. As a result, alternative or contrasting ideas, particularly those coming from less enthusiastic individuals, may not have been adequately represented. Similarly, the possibility of reporting bias should be acknowledged as a possible limitation. It is possible that some participants may have been inclined to provide answers that aligned with their perception of the researchers' expectations. Nonetheless, this bias was mitigated by the moderator's role in guiding the focus of the panel towards the topic under review and encouraging the generation of diverse ideas throughout the session. The fact that the session was recorded for content analysis purposes may also have constrained participants from sharing additional ideas or potentially controversial themes, which represents another possible limitation of our study.

The inclusion of only three medical specialists, with only

one being a hospital specialist, may have limited the accuracy of capturing the opinions of medical professionals working in hospital settings. Moreover, the perspective of patients' perceptions regarding the practice of telemedicine were inferred solely from the professionals' opinions, which is one of the limitations of this study. This limitation should be explored in future research to achieve a more comprehensive understanding of telemedicine experiences.

Nonetheless, the NGT is a methodology that promotes shared decision-making by jointly analyzing available scientific evidence and exploring the questions at hand in greater depth. This technique facilitated the generation of ideas and encouraged the expert panel to tackle the challenges of telemedicine in Portugal from a problem-solving perspective, resulting in effective solutions for future implementation. This approach represents one of the primary strengths of this study. Furthermore, the active participation and strong involvement of the expert panel led to the generation of a considerable number of ideas, as evidenced by the high scores awarded during the idea voting stage (with the highest score being 37 out of a maximum of 40 and the lowest being 21 points). These results suggest that even the ideas with lower scores were considered relevant, underscoring the robustness of our results. Voting on ideas was conducted independently and confidentially, thereby safeguarding the privacy and freedom of speech of the participating experts.

This study also benefited from the participation of highly qualified professionals with credible reputations in the health and digital health fields. These experts have been actively involved in the process of incorporating telemedicine into health services throughout the pandemic period and have the necessary competence and practical experience to engage in informed discussions on this topic.

The results of this study provide valuable insights for developing recommendations and action plans at both the local and national levels to integrate and operationalize telemedicine in the Portuguese healthcare system. They also provide a basis for addressing inequities in access to digital health services in Portugal. While the national evidence on the use of telemedicine is still limited, further research is necessary to monitor its evolution, identify its main trends and barriers, and explore the applicability of the results of this study in non-pandemic settings. Addressing these challenges will be crucial for ensuring the successful implementation and uptake of telemedicine in Portugal in the future.

CONCLUSION

Throughout the pandemic, the use of telemedicine for accessing hospital medical specialty consultations was impacted by a variety of factors that challenged professionals,

institutions, systems and patients alike. Despite these challenges, common themes emerged, including issues related to digital health literacy, technological and operational requirements for conducting telemedicine consultations, and reluctance to adopt new technologies.

It is clear that addressing the challenges related to telemedicine will require investments in several key areas. These include the training of both professionals and patients, the development of robust technological infrastructures, the establishment of appropriate workflow and interoperability conditions, the implementation of effective communication strategies that encourage and demystify the use of telemedicine, the inclusion of telemedicine in the curricula of health professionals, the integration of telemedicine into the patient journey, and the strengthening of specific regulations governing this area.

Further research on this subject, using similar and complementary methodologies, should be conducted in the future, ideally including a larger number of experts from different medical specialties, taking into account the geographical dispersion of their professional activity and, importantly, considering the perspective of patients.

REFERENCES

- Hincapié MA, Gallego JC, Gempeler A, Piñeros JA, Nasner D, Escobar MF. Implementation and usefulness of telemedicine during the COVID-19 pandemic: a scoping review. *J Prim Care Community Health*. 2020;11:1-7.
- World Health Organization. Looking back at a year that changed the world: WHO's response to COVID-19. Geneva: World Health Organization; 2021.
- Sagan A, Webb E, Mckee M, Greer SL, Williams GA, Cylus J, et al. Health systems resilience during COVID-19: lessons for building back better. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021.
- Galiero R, Pafundi PC, Nevola R, Rinaldi L, Acierno C, Caturano A, et al. The importance of telemedicine during COVID-19 pandemic: a focus on diabetic retinopathy. *J Diabetes Res*. 2020;2020:1-8.
- Jiang W, Magit AE, Carvalho D. Equal access to telemedicine during COVID-19 pandemic: a pediatric otolaryngology perspective. *Laryngoscope*. 2021;131:1175-9.
- Omboni S, Padwal RS, Alessa T, Benczúr B, GreenB, Hubbard I, et al. The worldwide impact of telemedicine during COVID-19: current evidence and recommendations for the future. *Connect Heal*. 2022;1:7-35.
- Chauhan V, Galwankar S, Arquilla B, Benczúr B, Green B, Hubbard I, et al. Novel coronavirus (COVID-19): leveraging telemedicine to optimize care while minimizing exposures and viral transmission. *J Emerg Trauma Shock*. 2020;13:20-4.
- Organisation for Economic Co-operation and Development. The COVID-19 pandemic and the future of telemedicine. Paris: OECD; 2023.
- Ministério da Saúde. Entidade reguladora da saúde. informação de monitorização. impacto da pandemia COVID-19 no sistema de saúde. Porto: Entidade Reguladora da Saúde; 2020.
- Ministério da Saúde. Serviço Nacional de Saúde. Consultas em telemedicina SNS. Portal da transparência SNS; 2022. [cited 2022 Aug 29]. Available from: <https://www.sns.gov.pt/monitorizacao-do-sns/consultas-em-telemedicina/>.
- Vidal-Alaball J, Acosta-Roja R, Pastor Hernández N, Sanchez Luque U, Morrison D, Narejos Pérez S, et al. Telemedicine in the face of the COVID-19 pandemic. *Atención Primaria*. 2020;52:418-22.
- Gareev I, Gallyametdinov A, Beylerli O, Valitov E, Alyshov A, Pavlov V, et al. The opportunities and challenges of telemedicine during COVID-19 pandemic. *Front Biosci*. 2021;13:291-8.
- Khoshrounejad F, Hamednia M, Mehrjerd A, Pichaghsaz S, Jamalirad H, Sargolzaei M, et al. Telehealth-based services during the COVID-19 pandemic: a systematic review of features and challenges. *Front Public Heal*. 2021;9:711762.
- Ftouni R, AlJardali B, Hamdanieh M, Ftouni L, Salem N. Challenges of telemedicine during the COVID-19 pandemic: a systematic review. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2022;22:3-21.
- Barney A, Buckelew S, Meshierikova V, Raymond-Flesch M. The COVID-19 pandemic and rapid implementation of adolescent and young adult telemedicine: challenges and opportunities for innovation. *J Adolesc Heal*. 2020;67:164-71.
- Manteghinejad A, Javanmard SH. Challenges and opportunities of digital health in a post-COVID19 world. *J Res Med Sci*. 2021;26:11.
- Amorim P, Brito D, Castelo-Branco M, Fàbrega C, Gomes Da Costa F, Martins H, et al. Telehealth opportunities in the COVID-19 Pandemic early days: what happened, did not happen, should have happened, and must happen in the near future? *Telem e-Health*. 2021;27:1194-9.
- Ng BP, Park C. Accessibility of telehealth services during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional survey of medicare beneficiaries. *Prev Chronic Dis*. 2021;18:1-11.
- Miyawaki A, Tabuchi T, Ong MK, Tsugawa Y. Age and social disparities in the use of telemedicine during the COVID-19 pandemic in Japan: cross-sectional study. *J Med Internet Res*. 2021;23:e27982.
- Poeran J, Cho LD, Wilson L, Zhong H, Mazumdar M, Liu J, et al. Pre-existing disparities and potential implications for the rapid expansion of telemedicine in response to the coronavirus disease 2019 pandemic. *Med Care*. 2021;59:694-8.
- Jaffe DH, Lee L, Huynh S, Haskell TP. Health inequalities in the use of telehealth in the United States in the lens of COVID-19. *Popul Health*

AUTHOR CONTRIBUTIONS

ASC, ARP: Study design, collection and interpretation of research results, drafting of the manuscript.

JVC: Study design, interpretation of research results, drafting of the manuscript.

PROTECTION OF HUMANS AND ANIMALS

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

DATA CONFIDENTIALITY

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

COMPETING INTERESTS

The authors have declared that no competing interests exist.

FUNDING SOURCES

The present publication was funded by Fundação Ciência e Tecnologia, IP national support through CHRC (UIDP/04923/2020).

- Manag. 2020;23:368-77.
22. Eberly LA, Kallan MJ, Julien HM, Haynes N, Khatana S, Nathan A, et al. Patient characteristics associated with telemedicine access for primary and specialty ambulatory care during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020;3:1-12.
 23. Almathami HK, Win KT, Vlahu-Gjorgievska E. Barriers and facilitators that influence telemedicine-based, real-time, online consultation at patients' homes: systematic literature review. *J Med Internet Res*. 2020;22:1-25.
 24. Haynes SC, Kompala T, Neinstein A, Rosenthal J, Crossen S. Disparities in telemedicine use for subspecialty diabetes care during COVID-19 shelter-in-place orders. *J Diabetes Sci Technol*. 2021;15:986-92.
 25. Pimphasone-Brady P, Chiao J, Karamsetti L, Sieja A, Johnson R, Macke L, et al. Clinician and staff perspectives on potential disparities introduced by the rapid implementation of telehealth services during COVID-19: a mixed-methods analysis. *Transl Behav Med*. 2021;11.
 26. Kaplan B. Access, equity, and neutral space: telehealth beyond the pandemic. *Ann Fam Med*. 2021;19:75-8.
 27. Lopez AM, Lam K, Thota R. Barriers and facilitators to telemedicine: can you hear me now? *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2021;41:25-36.
 28. McMillan SS, King M, Tully MP. How to use the nominal group and delphi techniques. *Int J Clin Pharm*. 2016;38:655-62.
 29. Jones J, Hunter D. Qualitative research: consensus methods for medical and health services research. *BMJ*. 1995;311:376-80.
 30. Gallagher M, Hares T, Spencer J, Bradshaw C, Webb I. The nominal group technique: a research tool for general practice? *Fam Pract*. 1993;10:76-81.
 31. Dunham R. Nominal group technique : a users' guide. University of Wisconsin School of Business; 1998. [cited 2023 Jan 20]. Available from: <http://instruction.bus.wisc.edu/obdemo/readings/ngt.html>.
 32. Bokolo AJ. Exploring the adoption of telemedicine and virtual software for care of outpatients during and after COVID-19 pandemic. *Irish J Med Sci*. 2021;190:1-10.
 33. Kronenfeld JP, Penedo FJ. Novel coronavirus (COVID-19): telemedicine and remote care delivery in a time of medical crisis, implementation, and challenges. *Transl Behav Med*. 2021;11:659-63.
 34. Whaley CM, Pera MF, Cantor J, Chang J, Velasco J, Hagg H, et al. Changes in health services use among commercially insured US populations during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020;3:1-12.
 35. Chen EM, Andoh JE, Nwanyanwu K. Socioeconomic and demographic disparities in the use of telemedicine for ophthalmic care during the COVID-19 pandemic. *Ophthalmology*. 2022;129:15-25.
 36. Elam AR, Sidhom D, Ugoh P, Andrews C, De Lott L, Woodward M, et al. Disparities in eye care utilization during the COVID-19 pandemic. *Am J Ophthalmol*. 2022;233:163-70.
 37. Glintt. Associação Portuguesa de Administradores Hospitalares. Barómetro de saúde digital da adoção telessaúde e inteligência artificial. Lisboa: Serviços Partilhados do Ministério da Saúde; 2022.
 38. World Health Organization. Global strategy on digital health 2020-2025. Geneva: WHO ; 2021.
 39. Ministério da Saúde. CNTS. Teleconsulta: guia de boas práticas para profissionais e utentes. centro nacional de telessaúde. 2021. [cited 2023 Feb 26]. Available from: <https://www.cnts.min-saude.pt/2021/07/15/teleconsulta-guia-de-boas-praticas-para-profissionais/>.
 40. Oliveira Hashiguchi T. Bringing health care to the patient: an overview of the use of telemedicine in OECD countries. *OECD Heal Work Pap*. 2020;116:1-102.
 41. Leiras G, Arriaga M, Gaspar R, Raposo B, Domingos S. Implementing health literacy intelligence during COVI-19 outbreak. *Eur J Public Health*. 2020;30:ckaa165.566.
 42. Annaswamy TM, Verduzco-Gutierrez M, Frieden L. Telemedicine barriers and challenges for persons with disabilities: COVID-19 and beyond. *Disabil Health J*. 2020;13:1-3.
 43. Sun R, Blayney DW, Hernandez-Boussard T. Health management via telemedicine: learning from the COVID-19 experience. *J Am Med Informatics Assoc*. 2021;28:2536-40.
 44. Whaibeh E, Mahmoud H, Naal H. Telemental health in the context of a pandemic: the COVID-19 experience. *Curr Treat Options Psychiatry*. 2020;7:198-202.
 45. Hollander JE, Carr BG. Virtually perfect? Telemedicine for COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1679-81.
 46. Direção-Geral da Saúde. PENTS: plano estratégico nacional para a telessaúde 2019-2022. 2019. [cited 2022 Sep 23]. Available from: https://www.spms.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/11/PENTS_português.pdf.
 47. Direção-Geral da Saúde. Plano estratégico nacional para a telessaúde 2019-2022: Plano operacional 2021-2022. 2021. [cited 2022 Oct 06]. Available from: https://www.cnts.min-saude.pt/wp-content/uploads/2021/07/PENTS_2021_22-Julho42.pdf.
 48. Ftouni R, AlJardali B, Hamdanieh M, Ftouni L, Salem N. Challenges of telemedicine during the COVID-19 pandemic: a systematic review. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2022;22.
 49. Alaboudi A, Atkins A, Sharp B, Balkhair A, Alzahrani M, Sunbul T. Barriers and challenges in adopting Saudi telemedicine network: the perceptions of decision makers of healthcare facilities in Saudi Arabia. *J Infect Public Health*. 2016;9:725-33.
 50. Shaw J, Brewer LP, Veinot T. Recommendations for health equity and virtual care arising from the COVID-19 pandemic: narrative review. *JMIR Form Res*. 2021;5:1-12.
 51. Eze ND, Mateus C, Cravo Oliveira Hashiguchi T. Telemedicine in the OECD: an umbrella review of clinical and cost-effectiveness, patient experience and implementation. *PLoS One*. 2020;15:1-24.

Antidiabéticos Não Insulínicos na Abordagem da Hiperglicemia nos Doentes Hospitalizados por Doença Aguda Não Crítica

Non-Insulin Antidiabetic Agents in the Management of Hyperglycaemia of Non-Critical Hospitalized Patients

Sofia MONTEIRO LOPES^{1,2}, Ariana MAIA^{1,3}, Pedro MELO^{1,4}, Silvestre ABREU^{1,5}, Isabel PAIVA^{1,2}, Luísa BARROS^{1,2}
Acta Med Port 2024 Mar;37(3):207-214 • <https://doi.org/10.20344/amp.20858>

RESUMO

A hiperglicemia afeta mais de 30% dos adultos hospitalizados por doença não crítica e está associada a um risco aumentado de desfechos clínicos adversos. A insulino terapia é amplamente utilizada pela sua segurança e eficácia. Contudo, face à disponibilidade crescente de novos fármacos anti-diabéticos com benefícios além do controlo glicémico, surgem desafios quanto à sua utilização em contexto hospitalar. Este artigo tem como objetivo rever e sumarizar a evidência e as recomendações mais recentemente disponibilizadas sobre o papel dos antidiabéticos não insulínicos na gestão da hiperglicemia a nível hospitalar. A insulino terapia mantém-se como o método de eleição. Os inibidores da dipeptidil peptidase 4 podem ser considerados em casos de hiperglicemia ligeira a moderada, como alternativa ou de forma complementar à insulino terapia. Os agonistas dos recetores do *glucagon-like peptide 1* têm recentemente revelado resultados promissores, com elevada eficácia no controlo glicémico e risco baixo de hipoglicemia. Existem preocupações relativas ao risco acrescido de acidose com a metformina, sobretudo em casos de doença aguda, apesar de não existir evidência que suporte a sua suspensão em doentes selecionados e com relativa estabilidade clínica. Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 devem ser descontinuados em situações clínicas que possam predispor a cetoacidose, incluindo episódios de doença aguda. A utilização hospitalar das sulfonilureias e das tiazolidinedionas é desaconselhada.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus Tipo 2/tratamento farmacológico; Hiperglicemia/tratamento farmacológico; Hipoglicemiantes/uso terapêutico

ABSTRACT

Hyperglycaemia affects more than 30% of adults hospitalized for non-critical illness and is associated with an increased risk of adverse clinical outcomes. Insulin therapy is widely used for its safety and efficacy. However, given the growing availability of new drugs and new classes of antidiabetic agents with benefits beyond glycaemic control, challenges arise regarding their use in the hospital setting. This article aims to review and summarize the most recently available evidence and recommendations on the role of non-insulin antidiabetic agents in the management of hyperglycaemia in hospitalized patients. Insulin therapy remains the method of choice. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors can be considered in mild to moderate hyperglycaemia. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists have recently shown promising results, with high efficacy in glycaemic control and low risk of hypoglycaemia. There are concerns regarding the increased risk of acidosis with metformin use, especially in cases of acute illness, although there is no evidence to support its suspension in selected patients with relative clinical stability. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors should be discontinued in clinical situations that may predispose to ketoacidosis, including episodes of acute illness. The hospital use of sulfonylureas and thiazolidinediones is not advised.

Keywords: Diabetes Mellitus, Type 2/ drug therapy; Hyperglycemia/drug therapy; Hypoglycemia; Hypoglycemic Agents/therapeutic use

INTRODUÇÃO

Em 2021, a diabetes *mellitus* (DM) afetou um em cada cinco internamentos nos hospitais portugueses.^{1,2} O número de episódios em que a DM surge como diagnóstico principal ou associado aumentou 3,7% entre 2017 e 2021.¹ Adicionalmente, em 2021, os internamentos com DM como diagnóstico principal tiveram uma duração média de 10,7 dias, um valor superior à média dos internamentos no Serviço Nacional de Saúde (SNS), de 8,4 dias.²

Em estudos observacionais noutros países, estima-se que mais de 30% dos adultos apresentem hiperglicemia durante o período de internamento, definida por glicemia > 140 mg/dL.³

A hiperglicemia em doentes hospitalizados torna-se particularmente relevante por se associar a um pior prog-

nóstico, aumento do tempo de internamento, da morbimortalidade e dos custos de saúde.⁴⁻⁷

Pela sua eficácia, flexibilidade no ajuste posológico e vasta evidência de utilização, a insulino terapia mantém-se como tratamento de eleição na maioria dos casos de hiperglicemia a nível hospitalar.^{4,8}

No entanto, a insulino terapia requer experiência e conhecimentos técnicos da equipa de saúde,³ aumenta a variabilidade glicémica e implica vigilância frequente para evitar ou corrigir episódios de hipoglicemia.⁹

Tradicionalmente, as recomendações indicam a suspensão dos antidiabéticos não insulínicos (ADNI) em regime de internamento. Contudo, face à disponibilidade crescente de novas terapêuticas com diferentes mecanismos

1. Grupo de Estudos de Diabetes. Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Lisboa. Portugal.

2. Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.

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

4. Serviço de Endocrinologia. Unidade Local de Saúde de Matosinhos. Portugal.

5. Serviço Regional de Saúde da Região Autónoma da Madeira. Funchal. Portugal.

✉ Autor correspondente: Sofia Monteiro Lopes. 11979@chuc.min-saude.pt

Recebido/Received: 24/10/2023 - Aceite/Accepted: 16/01/2024 - Publicado Online/Published Online: 05/02/2024 - Publicado/Published: 01/03/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024



de ação e comodidade de administração, é cada vez mais frequente a admissão hospitalar de doentes tratados em ambulatório com diferentes classes de antidiabéticos, pelo que surgem desafios na sua utilização em contexto hospitalar.^{4,10,11}

Apesar de não estarem formalmente recomendados, os ADNI nem sempre são descontinuados, sobretudo a metformina.^{10,12-15} Um estudo retrospectivo publicado em 2015 incluiu 5439 doentes de 789 hospitais em Espanha, dos quais, 1000 tinham antecedentes de DM ou apresentavam hiperglicemia. Neste estudo, verificou-se que em 8,9% dos casos, foram prescritos agentes ADNI orais, principalmente a metformina (em 6,5%), seguida dos inibidores da dipeptidil peptidase 4 (iDPP4) (em 2,3%) e das sulfonilureias (em 1,2%).¹⁵

O presente artigo visa sumarizar a evidência e recomendações recentemente publicadas sobre a utilização de ADNI na abordagem da hiperglicemia em adultos hospitalizados por doença aguda não-crítica.

Esta revisão não se aplica a pessoas com diagnóstico de DM tipo 1 ou com ausência de reserva pancreática, situações particulares em que, pela insulinopenia apresentada, a insulinoterapia se torna mandatária.⁸

Os inibidores da alfa-glucosidase e as glinidas não serão mencionados nesta revisão pela ausência de estudos recentes em doentes hospitalizados, o que reflete a sua utilização cada vez mais residual no tratamento da DM em ambulatório e o facto de estarem gradualmente menos presentes no momento da admissão hospitalar.¹⁶

ANTIDIABÉTICOS NÃO INSULÍNICOS

Inibidores da dipeptidil peptidase 4

Os iDPP4 são fármacos seguros, com baixa taxa de efeitos adversos e baixo risco de hipoglicemia, mesmo perante agravamento da função renal.^{4,10}

Pasquel *et al* publicaram um ensaio clínico que incluiu 277 adultos hospitalizados, com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) previamente tratados com dieta, antidiabéticos orais ou insulinoterapia ($\leq 0,6$ U/kg/dia). Os pacientes foram distribuídos em dois grupos, para receberem tratamento com insulina basal e sitagliptina ou com insulina basal-bólus; nos dois grupos foi administrada insulina de correção quando glicemia > 140 mg/dL. Houve redução da glicemia média diária, sem diferenças entre os grupos. No grupo sob sitagliptina e insulina, o número de injeções diárias de insulina foi menor. Não houve diferenças entre grupos na ocorrência de hipoglicemia, hiperglicemia ou na proporção de registos glicémicos entre 70 - 180 mg/dL (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).¹⁷

Um ensaio clínico aleatorizado (RCT) que incluiu pessoas internadas com DM2, previamente tratadas com insu-

lina ($\leq 0,4$ U/kg/dia) ou com antidiabéticos orais, comparou a eficácia e segurança entre a sitagliptina e a insulinoterapia. Os valores médios de glicemia e a ocorrência de hipoglicemia foram semelhantes entre grupos. A dose diária total de insulina (DDT) foi menor nos doentes tratados com sitagliptina e insulina *versus* insulinoterapia basal-bólus (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).¹⁸

Outro estudo prospetivo incluiu pacientes com DM2 admitidos para realização de procedimento cirúrgico, previamente tratados com dieta, antidiabéticos orais ou insulinoterapia ($\leq 0,5$ U/kg/dia). O objetivo foi comparar a eficácia e segurança da linagliptina com insulinoterapia basal-bólus; nos dois grupos, foi administrada insulina de correção para glicemia > 140 mg/dL. Nos doentes com glicemia ocasional < 200 mg/dL, a glicemia média diária foi semelhante entre grupos, com menos eventos de hipoglicemia no grupo sob linagliptina. Contudo, nos doentes com glicemia ocasional ≥ 200 mg/dL, a glicemia média diária foi maior no grupo sob linagliptina. A percentagem de registos de glicemia entre 70 - 180 mg/dL foi semelhante entre grupos. Não houve diferença na dose de insulina de correção administrada (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).¹⁹

Em 2017, Garg *et al* publicaram um RCT que comparou a eficácia da saxagliptina com insulinoterapia basal-bólus em doentes internados. O estudo incluiu indivíduos com DM2 com hemoglobina glicada (HbA1C) $\leq 7,5\%$ previamente tratados com 1 ADNI ou com HbA1C $\leq 7,0\%$ previamente tratados com 2 ADNI. Nos dois grupos, foi administrada insulina de correção quando glicemia > 150 mg/dL. Não houve diferença entre grupos na glicemia média diária, na percentagem de hipoglicemia (< 70 mg/dL) ou de hiperglicemia (> 200 mg/dL). No grupo sob saxagliptina, o número de injeções diárias e a DDT foram menores (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).²⁰

Estes estudos mostram que, em contexto hospitalar, os iDPP4 – em particular a sitagliptina, linagliptina e saxagliptina – podem representar uma alternativa segura e eficaz aos esquemas de insulinoterapia fixos, com redução do número de injeções e da dose de insulina necessária e menor risco de hipoglicemia.⁴

Assim, em doentes com DM2 que, previamente ao internamento, apresentem hiperglicemia ligeira a moderada (definida como HbA1c recente $< 7,5\%$, glicemia plasmática persistentemente < 180 mg/dL e, se insulinotratados, com DDT $\leq 0,6$ U/kg/dia), pode ser considerada a utilização tanto de esquema fixo de insulinoterapia como de iDPP4 com insulina de correção.^{4,13,17,19,21} O esquema fixo de insulina define-se como a combinação de insulina de ação intermédia ou longa (insulina basal) e insulina de ação rápida

(administrada previamente às refeições ou como correção com base na glicemia capilar). No doente sob iDPP4 que apresente glicemia persistentemente superior a 180 mg/dL, deve adicionar-se esquema fixo de insulina.⁴

Apesar de os iDPP4 serem utilizados mesmo com disfunção renal, o ajuste de dose à função renal é necessário na maioria dos agentes desta classe farmacológica, nomeadamente a alogliptina, sitagliptina, saxagliptina e vildagliptina.

De acordo com o relatório público europeu de avaliação da Agência Europeia do Medicamento (EMA) relativo à saxagliptina²² e com o aviso de segurança publicado pela Food and Drug Administration (FDA), vários RCT demonstraram que a saxagliptina e a alogliptina podem associar-se a um aumento do risco de insuficiência cardíaca, sobretudo se existir doença renal concomitante.²³⁻²⁵ Assim, a suspensão destes fármacos deve ser considerada nos pacientes em risco de insuficiência cardíaca, devido ao maior risco de hospitalização associada.^{23,26}

A relação entre o tratamento com iDPP4 e o risco aumentado de pancreatite aguda permanece discutível.²⁷ A exclusão de pacientes com história prévia de pancreatite é uma limitação transversal aos estudos revistos. Nestes casos, a insulino terapia mantém-se como a abordagem mais segura para o controlo glicémico a nível hospitalar.^{10,18}

Agonistas dos recetores do *glucagon-like peptide 1*

O interesse na utilização dos agonistas dos recetores do *glucagon-like peptide 1* (arGLP-1) resulta de estes fármacos apresentarem outros efeitos benéficos além do controlo glicémico, em particular na redução de eventos cardiovasculares.^{10,26,28} Esta classe farmacológica tem sido cada vez mais utilizada em ambulatório, sendo já recomendada como uma das opções terapêuticas de primeira linha na DM2.²⁸

Recentemente, têm sido desenvolvidos estudos que comparam o controlo glicémico da insulino terapia com o dos arGLP-1 em doentes hospitalizados.

Um RCT que incluiu pessoas com DM2 comparou três abordagens para controlo glicémico perioperatório – liraglutide, insulina em perfusão ou insulina em bólus endovenosos. A mediana da glicemia 1 hora após o procedimento cirúrgico foi menor no grupo tratado com liraglutido, mas com aumento da ocorrência de náuseas. Não houve diferença no número de episódios hipoglicémicos (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).²⁹

Uma revisão sistemática que incluiu dois ensaios clínicos que compararam arGLP-1 com insulino terapia em doentes hospitalizados demonstrou uma redução absoluta no risco hipoglicémico [RR 0,09 (IC 95% 0,01 - 0,66)] e menor glicemia média diária (redução média de 15 mg/dL)

nos pacientes sob arGLP-1. Contudo, o tratamento com arGLP-1 associou-se a um risco seis vezes superior de náuseas/vómitos [RR 5,95 (IC 95% 1,07 - 33,03)].^{9,30-32} Nestes dois estudos, os autores ressaltam que os resultados não podem ser extrapolados para pacientes com patologia pancreática, em que a utilização dos arGLP-1 pode ser inapropriada, dado o potencial risco de pancreatite.^{9,31}

Um dos ensaios analisados na revisão supracitada, que incluiu adultos com DM2 submetidos a procedimentos cirúrgicos eletivos, comparou o tratamento com liraglutido *versus* insulino terapia. Nos dois grupos, administrou-se insulina prandial quando glicemia > 150 mg/dL. O tratamento com liraglutido associou-se a menor glicemia pós-prandial, menor necessidade de insulina adicional e menos eventos hipoglicémicos (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).⁹

A utilidade dos arGLP-1 tem sido também explorada no contexto da doença cerebrovascular. A hiperglicemia após isquemia cerebrovascular aguda é frequente³³ e cursa com pior prognóstico.³⁴ Com a insulino terapia, os benefícios neurológicos do controlo glicémico são em parte contrariados pelo risco de hipoglicemia iatrogénica.^{34,35} A elevada eficácia glicémica dos arGLP-1 associada ao baixo risco hipoglicémico tornam-nos potencialmente úteis neste contexto.

Um RCT de fase 2 que incluiu doentes com hiperglicemia após episódio agudo de isquemia cerebrovascular comparou a evolução a curto prazo em pacientes sob exenatido *versus* insulino terapia *standard*. Apesar de não se terem verificado diferenças na evolução das sequelas neurológicas a curto prazo, a frequência de hiperglicemia foi menor no grupo sob exenatido e não se registaram hipoglicemias. Em 4,0% dos doentes sob exenatido foram reportadas náuseas/vómitos. Os arGLP-1 poderão representar uma alternativa eficaz, mais segura e mais simples do que a insulino terapia após episódio agudo de isquemia cerebrovascular (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).³⁶

Assim, a revisão da literatura reforça a elevada eficácia glicémica dos arGLP-1, incluindo no período pós-prandial,⁹ com baixo risco hipoglicémico.^{4,13,30,34} Os arGLP-1 associam-se, contudo, à ocorrência consideravelmente aumentada de náuseas/vómitos.^{10,30}

Apesar destes resultados promissores, em particular com a utilização de liraglutido ou exenatido, é necessária mais evidência com ensaios de maior escala, de modo a concluir sobre o benefício da utilização hospitalar deste grupo farmacológico,^{10,13} nomeadamente em contexto perioperatório, em que os efeitos secundários gastrointestinais podem revelar-se mais problemáticos.

Apesar de não haver causalidade claramente

estabelecida,³⁷ em pacientes com antecedentes de pancreatite, deve ser evitada a utilização deste grupo farmacológico.¹⁰

Outro aspeto a considerar é o desenvolvimento recente de arGLP-1 semanais, cuja duração de ação mais duradoura se prolonga durante a hospitalização, mesmo com administração prévia ao internamento.¹⁰

Inibidores do cotransportador de sódio-glicose do tipo 2

Em conjunto com os arGLP-1, os inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (iSGLT2) mudaram o paradigma do controlo em ambulatório da DM2. Além do seu esquema posológico simples, permitiram a evolução de uma abordagem maioritariamente glucocêntrica para objetivos mais abrangentes, incluindo a prevenção de eventos cardiovasculares, da progressão da doença renal e da hipoglicemia.^{10,26}

Contudo, a utilização dos iSGLT2 levanta preocupações relativas à sua segurança – sobretudo pelo risco acrescido de cetoacidose diabética (CAD) euglicémica, depleção de volume e lesão renal aguda – condicionando a sua utilização em pacientes internados.^{4,13,38,39}

Num estudo observacional que incluiu dados de 173 episódios de efeitos adversos dos iSGLT2, as infeções micóticas foram a complicação mais frequentemente descrita. A CAD representou a segunda complicação mais comum, sendo que em 98% dos casos ocorreram em pacientes hospitalizados (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).⁴⁰

Apesar de vários RCT^{41,42} descreverem baixas taxas de CAD em pessoas com DM2, esta mantém-se a principal preocupação associada à utilização dos iSGLT2.

Segundo o aviso de segurança lançado pela FDA em 2015, corroborado pela comunicação divulgada pela EMA em 2016, alguns dos fatores que predisõem a cetoacidose incluem: febre, redução da ingestão calórica e desidratação por doença aguda ou contexto perioperatório, insulinopenia e alcoolismo. Estas duas agências reguladoras recomendam a descontinuação dos iSGLT2 em caso de suspeita de cetoacidose (p. ex., presença de clínica sugestiva ou de cetonemia/cetonúria) e sugere ainda a sua descontinuação temporária em situações que possam predispor a cetoacidose, tais como o jejum prolongado, doença aguda ou o período perioperatório.^{39,43,44}

Atualmente, a utilização dos iSGLT2 para controlo glicémico a nível hospitalar é ainda experimental.¹⁰ Os dados sobre a sua segurança e eficácia em doentes hospitalizados são limitados, sendo ainda difícil de definir o equilíbrio entre os riscos e os benefícios associados.³⁹

Em 2017, Gerards *et al* publicaram um ensaio randomizado que incluiu doentes hospitalizados por exacerbação

aguda de doença pulmonar obstrutiva crónica, que teve como objetivo avaliar o efeito da dapagliflozina na hiperglicemia induzida pela corticoterapia. A dapagliflozina não foi superior ao placebo no controlo da hiperglicemia, quando adicionada à medicação antidiabética do domicílio (metformina e/ou sulfonilureias e/ou insulina) (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).⁴⁵

Em 2021, Huang *et al* publicaram um estudo coorte, que incluiu pacientes com DM2 hospitalizados, comparando os iSGLT2 com iDPP4. Os resultados mostraram eficácia glicémica semelhante e sugeriram segurança na utilização dos iSGLT2 – sem diferenças na taxa de mortalidade ou ocorrência de cetonemia ou acidose (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).⁴⁶

A American Diabetes Association recomenda que, até se obter melhor esclarecimento sobre a sua segurança e eficácia no controlo da hiperglicemia,^{4,26} a utilização dos iSGLT2 por rotina em doentes internados não está recomendada.²⁶ No caso de procedimentos cirúrgicos eletivos, a sua suspensão deve ser considerada nos três dias prévios (quatro dias no caso da ertugliflozina).²⁶

A utilização dos iSGLT2 com outros intuitos além do controlo glicémico, nomeadamente na hospitalização por insuficiência cardíaca descompensada ou evento cardiovascular agudo, constitui um tópico que transcende o âmbito desta revisão.

Biguanidas

A metformina constitui um dos fármacos de primeira linha no tratamento da DM2 e é um dos mais prescritos a nível global.^{27,47} No entanto, a sua utilização é geralmente desaconselhada em casos de aumento do metabolismo anaeróbio (sépsis, hipoxia), redução da *clearance* de creatinina (disfunção renal), redução da *clearance* de ácido láctico (doença hepática) ou etilismo crónico, pelo risco de acidose metabólica.^{10,13,47} Efetivamente, vários relatos de caso descrevem episódios de acidose associada à metformina em pacientes com estes fatores de risco (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).⁴⁷

A FDA recomenda a descontinuação da metformina quando a taxa de filtração glomerular (TFG) é inferior a 30 mL/min/1,73m² e ponderar a sua descontinuação para valores entre 30 - 45 mL/min/1,73 m².⁴³

Assim, relativamente à utilização deste fármaco em meio hospitalar, existem preocupações quanto à ocorrência de acidose, que se considera ser mais provável em contexto de doença aguda.⁴

Apesar destas preocupações, vários estudos suportam que em doentes selecionados – com relativa estabilidade

clínica, na ausência de lesão renal ou de patologia aguda que se associe a risco acrescido de acidose metabólica – a sua utilização poderá ser segura.

Uma revisão sistemática de Cochrane que incluiu 347 estudos realizados em adultos com DM2 comparou a metformina com placebo ou com outros agentes antidiabéticos, não tendo havido diferenças no risco de acidose láctica entre grupos. Porém, importa referir que os critérios de exclusão numa percentagem importante dos estudos abrangeram: lesão renal, doença hepática e idade superior a 65 anos (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).⁴⁸

O estudo COSMIC avaliou o risco de acidose láctica ou outros eventos adversos graves associados à metformina em adultos com DM2. Os critérios de inclusão abrangeram ausência de lesão renal, doença hepática ou história prévia de acidose metabólica. Não houve diferenças na ocorrência de efeitos adversos graves entre indivíduos tratados com metformina ou com outros antidiabéticos (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).⁴⁹

Um estudo retrospectivo publicado em 2019 avaliou o controlo glicémico em adultos com DM hospitalizados e sob nutrição entérica (n = 40; 97,5% com DM2). Os doentes incluídos foram tratados com metformina ou insulina. Os alvos glicémicos (108 - 216 mg/dL) foram atingidos em 66% dos doentes sob metformina. Ao contrário da insulino-terapia, o tratamento com metformina não cursou com eventos hipoglicémicos (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).⁵⁰

Apesar de, na ausência de fatores de risco para a ocorrência de acidose láctica, não existir evidência que suporte a sua suspensão na admissão hospitalar de forma generalizada,^{10,13,27} a utilização de metformina carece ainda de estudos prospetivos randomizados, pelo que as conclusões sobre a sua eficácia e segurança são maioritariamente obtidas de forma indireta²⁷ e as recomendações existentes não defendem o seu uso neste âmbito.^{13,47}

No caso de procedimentos cirúrgicos eletivos, a American Diabetes Association sugere a suspensão deste fármaco.²⁶

Sulfonilureias

A hipoglicemia é um efeito adverso frequente do tratamento com sulfonilureias,⁵¹ cada vez mais reconhecido na terapêutica da DM em contexto de ambulatório.⁵² A nível hospitalar, o risco de hipoglicemia é também relevante por se associar a aumento da mortalidade e da duração do internamento.^{53,54}

Um estudo observacional retrospectivo comparou a ocorrência de hipoglicemia em adultos com DM (n = 866)

sob tratamento com insulina, sulfonilureia ou combinação de insulina e sulfonilureia, durante o período de internamento. Em 31,8% dos casos, os episódios hipoglicémicos ocorreram no grupo sob sulfonilureia em monoterapia. Não houve diferença no número de hipoglicemias entre os grupos. A maioria das hipoglicemias ocorreu no período noturno (65% dos casos), com uma frequência relativa maior no grupo sob sulfonilureias (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).⁵²

Um estudo retrospectivo publicado em 2017 teve como objetivo identificar fatores de risco associados à ocorrência de hipoglicemia em pacientes com DM internados (n = 9584). No grupo com eventos hipoglicémicos, era mais frequente o tratamento com sulfonilureias. Outros preditores de hipoglicemia em meio hospitalar incluíram idade superior a 75 anos e a admissão hospitalar urgente (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).⁵⁵

Os resultados de um estudo caso-controlo que incluiu adultos tratados com sulfonilureia durante o período de internamento (117 casos definidos pela ocorrência de hipoglicemia; 117 controlos sem registo de hipoglicemia) mostraram que 19% dos doentes sob sulfonilureia experienciaram pelo menos um evento hipoglicémico. Alguns dos preditores de hipoglicemia incluíram idade igual ou superior a 65 anos, TFG \leq 30 mL/min/1,73 m² e terapêutica concomitante com insulina (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).⁵⁴

Um estudo de coorte retrospectivo avaliou o risco de readmissão hospitalar em mais de 2 milhões de indivíduos com DM2 sob tratamento prévio com sulfonilureias *versus* outros agentes antidiabéticos orais. A taxa de readmissão hospitalar foi maior nos pacientes sob sulfonilureia (21,2% vs 16,1%; $p = 0,017$), com um risco superior em cerca de 30% de reinternamento nos doentes sob sulfonilureia em monoterapia (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).⁵³

A utilização hospitalar das sulfonilureias parece representar um fator de risco para a ocorrência de hipoglicemia e de readmissão hospitalar, sobretudo em doentes idosos, com lesão renal, sob insulino-terapia concomitante ou após admissão urgente.^{13,53–55} Além disso, acrescem outros fatores de risco para hipoglicemia inerentes ao internamento, como a eventual necessidade de pausa alimentar.^{4,10}

A Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care alerta para o risco de os episódios hipoglicémicos secundários às sulfonilureias serem frequentemente prolongados e difíceis de reverter, com eventual necessidade de infusão contínua de glucose.⁵¹

Assim, a evidência existente sugere que os riscos são

superiores aos benefícios, pelo que a utilização de sulfonilureias é geralmente desaconselhada a nível hospitalar.⁴

Tiazolidinedionas

A utilização das tiazolidinedionas no tratamento da DM tem vindo a diminuir substancialmente na última década.⁷

Este grupo farmacológico associa-se a risco aumentado de retenção de fluídos. Raskin *et al* descrevem um RCT que avaliou a eficácia e segurança da rosiglitazona quando adicionada à insulino-terapia, no tratamento da DM2 em ambulatório. Foi comparado o tratamento com insulina e rosiglitazona *versus* insulina e placebo. Apesar da ocorrência significativa de edema, o controlo glicémico foi melhor nos grupos sob rosiglitazona (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20858/15301>).⁵⁶

O tempo de latência até se observarem efeitos anti-hiperglicemiantes e se atingirem os alvos glicémicos (entre semanas a meses) e a predisposição das tiazolidinedionas para retenção de fluídos, com risco acrescido de agudização de insuficiência cardíaca, tornam este grupo farmacológico desaconselhado na abordagem da hiperglicemia no contexto hospitalar.^{4,6,13}

DISCUSSÃO

Apesar de as recomendações existentes refletirem a intenção de avanço relativamente à possibilidade de utilização de ADNI a nível hospitalar, a maioria baseia-se na opinião de peritos, devido à escassez de ensaios clínicos aleatorizados.

Com exceção da insulina, existe pouca evidência sobre a eficácia e segurança da abordagem terapêutica da hiperglicemia em indivíduos hospitalizados,³⁹ pelo que a insulino-terapia se mantém como opção preferencial na maioria dos casos.

No entanto, vários estudos acerca da utilização dos iDPP4 em contexto hospitalar são inovadores no sentido em que exploram uma opção terapêutica complementar ou alternativa à insulina num subgrupo de doentes internados com DM2 bem controlada, salvaguardando as situações de maior risco de insuficiência cardíaca, em que a sua suspensão deve ser considerada.²⁶

Uma das vantagens desta abordagem é a redução da dose de insulina necessária e a simplificação dos esquemas de administração com maior conforto para o doente. Outra vantagem na introdução dos iDPP4 é a possibilidade de mitigar os eventos de hipoglicemia e reduzir a variabilidade glicémica, que está associada a pior prognóstico.^{20,27}

Ensaio clínicos recentes sobre a utilização dos ar-GLP-1 em meio hospitalar mostram também resultados potencialmente promissores, pela sua eficácia elevada no controlo glicémico, associada a baixo risco de hipoglicemia

e esquemas de administração mais simples, comparativamente com a insulino-terapia. Contudo, é necessária mais evidência de modo a concluir sobre o benefício da sua utilização.^{10,13}

Apesar das preocupações relativas à utilização da metformina em meio hospitalar, vários estudos descritos suportam que, em doentes selecionados e com relativa estabilidade clínica, este fármaco não se associa de forma significativa a aumento do risco de acidose, pelo que não existe evidência que suporte a sua suspensão de forma generalizada. Por outro lado, a utilização de metformina carece de estudos prospetivos randomizados em casos de maior risco, como na disfunção renal. Até então, as recomendações existentes não são favoráveis à utilização da metformina em doentes hospitalizados.

Relativamente aos iSGLT2, as recomendações publicadas pela American Diabetes Association em 2023 indicam que, até se obter melhor esclarecimento sobre a sua segurança e eficácia no controlo da hiperglicemia,^{4,26} a utilização dos iSGLT2 em doentes internados não está recomendada.^{7,26} A FDA recomenda ainda a descontinuação temporária dos iSGLT2 em situações clínicas que possam predispor a cetoacidose, que incluem episódios de doença aguda ou o período perioperatório.

A utilização das sulfonilureias associa-se à ocorrência de hipoglicemia e de readmissão hospitalar, pelo que a sua utilização é geralmente desaconselhada em doentes internados.

Da mesma forma, a utilização hospitalar das tiazolidinedionas é também desaconselhada, pelo risco acrescido de retenção de fluídos e agudização de insuficiência cardíaca.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

SML: Aquisição, recolha e tratamento dos dados, redação do trabalho e aprovação da versão final.

AM: Redação do trabalho e aprovação da versão final.

PM, SA, IP, LB: Revisão crítica 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

PM: Investigador principal em ensaios clínicos

promovidos pela Novo Nordisk. Teve apoio para participação em reuniões científicas: AstraZeneca, Novo Nordisk, Medinfar, Servier.

IP: Investigadora Principal de ensaio clínico promovido pela Novo Nordisk.

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

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: factos e números – o ano de 2019, 2020 e 2021 – relatório anual do observatório nacional da diabetes 03/2023. 10ª ed. Lisboa: Letra Solúvel – Publicidade e Marketing, Lda; 2023.
2. Direção-Geral da Saúde. Programa nacional para a diabetes: desafios e estratégias 2023. Lisboa: DGS; 2023.
3. Godinho C, Jordão A, Dias A, Lopes A, Duarte A, Carvalho D, et al. Recomendações conjuntas da Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD) / Sociedade Portuguesa de Medicina Interna (SPMI) sobre a abordagem e tratamento da hiperglicemia em internamento (não crítico). Rev Port Diabetes. 2015;10:127-46.
4. Korytkowski MT, Muniyappa R, Antinori-Lent K, Donihi AC, Drincic AT, Hirsch IB, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized adult patients in non-critical care settings: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107:2101-28.
5. Evans NR, Dhatariya KK. Assessing the relationship between admission glucose levels, subsequent length of hospital stay, readmission and mortality. Clin Med. 2012;12:137-9.
6. Roberts A, James J, Dhatariya K. Joint British Diabetes Societies (JBDS) for inpatient care. management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care Group. Diabet Med. 2018;35:1011-7.
7. Pasquel FJ, Lansang MC, Dhatariya K, Umpierrez GE. Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9:174-88.
8. Horton WB. Inpatient management of diabetes and hyperglycemia. In: Rodriguez-Saldana J, editors. The diabetes textbook. Cham: Springer; 2019: 655-68.
9. Kaneko S, Ueda Y, Tahara Y. GLP1 receptor agonist liraglutide is an effective therapeutic option for perioperative glycemic control in type 2 diabetes within Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocols. Eur Surg Res. 2018;59:349-60.
10. Galindo RJ, Dhatariya K, Gomez-Peralta F, Umpierrez GE. Safety and efficacy of inpatient diabetes management with non-insulin agents: an overview of international practices. Curr Diab Rep. 2022;22:237-46.
11. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al. American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. Diabetes Care. 2004;27:553-91.
12. Montejano L, Vo L, McMorrow D. Transitions of care for people with type 2 diabetes: utilization of antihyperglycemic agents pre- and post-hospitalization. Diabetes Ther. 2016;7:91-103.
13. Pasquel FJ, Fayfman M, Umpierrez GE. Debate on insulin vs non-insulin use in the hospital setting-is it time to revise the guidelines for the management of inpatient diabetes? Curr Diab Rep. 2019;19:65.
14. Bishay RH, Meyerowitz-Katz G, Chandrakumar D, Jayaballa R, Hng TM, Mclean M, et al. Evaluating the diabetes-cardiology interface: a glimpse into the diabetes management of cardiology inpatients in western Sydney's 'diabetes hotspot' and the establishment of a novel model of care. Diabetol Metab Syndr. 2018;10:90.
15. Ena J, Gómez-Huelgas R, Romero-Sánchez M, Gaviria AZ, Calzada-Valle A, Varela-Aguilar JM, et al; Diabetes and Obesity Working Group of the Spanish Society of Internal Medicine. Hyperglycemia management in patients admitted to internal medicine in Spain: a point-prevalence survey examining adequacy of glycemic control and guideline adherence. Eur J Intern Med. 2015;26:392-8.
16. Heaton PC, Desai VC, Kelton CM, Rajpathak SN. Sulfonylurea use and

FONTES DE FINANCIAMENTO

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

- the risk of hospital readmission in patients with type 2 diabetes. BMC Endocr Disord. 2016;16:4.
17. Pasquel FJ, Gianchandani R, Rubin DJ, Dungan KM, Anzola I, Gomez PC, et al. Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5:125-33.
 18. Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D, Jacobs S, Wesorick DH, Newton C, et al. Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study. Diabetes Care. 2013;36:3430-5.
 19. Vellanki P, Rasouli N, Baldwin D, Alexanian S, Anzola I, Urrutia M, et al; Linagliptin Inpatient Research Group. Glycaemic efficacy and safety of linagliptin compared to a basal-bolus insulin regimen in patients with type 2 diabetes undergoing non-cardiac surgery: a multicentre randomized clinical trial. Diabetes Obes Metab. 2019;21:837-43.
 20. Garg R, Schuman B, Hurwitz S, Metzger C, Bhandari S. Safety and efficacy of saxagliptin for glycemic control in non-critically ill hospitalized patients. BMJ Open Diabetes Res Care. 2017;5:e000394.
 21. Pérez-Belmonte LM, Gómez-Doblas JJ, Millán-Gómez M, López-Carmona MD, Guijarro-Merino R, Carrasco-Chinchilla F, et al. Use of linagliptin for the management of medicine department inpatients with type 2 diabetes in real-world clinical practice (lina-real-world study). J Clin Med. 2018;7:271.
 22. European Medicines Agency. Vipidia: EPAR - Product Information. Committee for Medicinal Products for Human Use; First published: 15/10/2013; Last updated: 21/07/2023. [consultado 2024 jan 12]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vipidia-epar-product-information_en.pdf.
 23. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. 2014. [consultado 2023 jul 15]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-adds-warnings-about-heart-failure-risk-labels-type-2-diabetes>.
 24. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013;369:1327-35.
 25. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. SAVOR-TIMI 53 steering committee and investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013;369:1317-26.
 26. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al, on behalf of the American Diabetes Association. 16. Diabetes Care in the hospital: standards of care in diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46:S267-78.
 27. Koufakis T, Mustafa OG, Zebekakis P, Kotsa K. Oral antidiabetes agents for the management of inpatient hyperglycaemia: so far, yet so close. Diabet Med. 2020;37:1418-26.
 28. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al, on behalf of the American Diabetes Association. 9. pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46:S140-57.
 29. Polderman JA, van Steen SC, Thiel B, Godfried MB, Houweling PL, Hollmann MW, et al. Peri-operative management of patients with type-2 diabetes mellitus undergoing non-cardiac surgery using liraglutide, glucose-insulin-potassium infusion or intravenous insulin bolus

- regimens: a randomised controlled trial. *Anaesthesia*. 2018;73:332-9.
30. Seisa MO, Saadi S, Nayfeh T, Muthusamy K, Shah SH, Firwana M, et al. A systematic review supporting the endocrine society clinical practice guideline for the management of hyperglycemia in adults hospitalized for noncritical illness or undergoing elective surgical procedures. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107:2139-47.
 31. Fayfman M, Galindo RJ, Rubin DJ, Mize DL, Anzola I, Urrutia MA, et al. A randomized controlled trial on the safety and efficacy of exenatide therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42:450-6.
 32. Seisa MO. Supplement for systematic review supporting the Endocrine Society Clinical Practice Guideline for the management of hyperglycemia in adults hospitalized for non-critical illness or undergoing elective surgical procedures. Figshare. Posted April 28, 2022. [consultado 2023 set 09]. Disponível em: https://figshare.com/articles/journal_contribution/Hyperglycemia_Supplement-docx/19668861/2
 33. Muller C, Cheung NW, Dewey H, Churilov L, Middleton S, Thijs V, et al. Treatment with exenatide in acute ischemic stroke trial protocol: a prospective, randomized, open label, blinded end-point study of exenatide vs. standard care in post stroke hyperglycemia. *Int J Stroke*. 2018;13:857-62.
 34. Mustafa OG, Whyte MB. The use of GLP-1 receptor agonists in hospitalised patients: an untapped potential. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35:e3191.
 35. Bellolio MF, Gilmore RM, Ganti L. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;CD005346.
 36. Bladin C, Cheung N, Dewey H, Churilov L, Middleton S, Thijs V, et al. Treatment of hyperglycaemia in acute stroke: results from the trial of exenatide in acute ischaemic stroke (TEXAIS). *Eur Stroke J*. 2022;7:S546-88.
 37. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al, on behalf of the American Diabetes Association. 8. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46:S128-39.
 38. Thiruvankatarajan V, Meyer EJ, Nanjappa N, Van Wijk RM, Jesudason D. Perioperative diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: a systematic review. *Br J Anaesth*. 2019;123:27-36.
 39. Koufakis T, Mustafa OG, Ajan RA, Garcia-Moll X, Zebekakis P, Dimitriadis G, et al. The use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in the inpatient setting: Is the risk worth taking? *J Clin Pharm Ther*. 2020;45:883-91.
 40. Patakfalvi L, Brazeau AS, Dasgupta K. Physician experiences with sodium-glucose cotransporter (SGLT2) inhibitors, a new class of medications in type 2 diabetes, and adverse effects. *Prim Health Care Res Dev*. 2018;20:e50.
 41. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28.
 42. Erondü N, Desai M, Ways K, Meininger G. Diabetic ketoacidosis and related events in the canagliflozin type 2 diabetes clinical program. *Diabetes Care*. 2015;38:1680-6.
 43. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. FDA; 2017. [consultado 2023 jul 04]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-revises-warnings-regarding-use-diabetes-medicine-metformin-certain>.
 44. European Medicines Agency. EMA confirms recommendations to minimise ketoacidosis risk with SGLT2 inhibitors for diabetes. Committee for Medicinal Products for Human Use; 2016. [consultado 2024 jan 12]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/sglt2-inhibitors>.
 45. Gerards MC, Venema GE, Patberg KW, Kross M, Potter van Loon BJ, Hageman IMG, et al. Dapagliflozin for prednisone-induced hyperglycaemia in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1306-10.
 46. Huang W, Whitelaw J, Kishore K, Neto AS, Holmes NE, Marhoon N, et al. The comparative epidemiology and outcomes of hospitalized patients treated with SGLT2 or DPP4 inhibitors. *J Diabetes Complications*. 2021;35:108052.
 47. Pasquel FJ, Klein R, Adigweme A, Hinedi Z, Coralli R, Pimentel JL, et al. Metformin-associated lactic acidosis. *Am J Med Sci*. 2015;349:263-7.
 48. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD002967.
 49. Cryer DR, Nicholas SP, Henry DH, Mills DJ, Stadel BV. Comparative outcomes study of metformin intervention versus conventional approach the COSMIC Approach Study. *Diabetes Care*. 2005;28:539-43.
 50. Sarfo-Adu BN, Hendley JL, Pick B, Oyibo SO. glyceimic control during enteral tube feeding in patients with diabetes mellitus. *Cureus*. 2019;11:e3929.
 51. The Association of British Clinical Diabetologists. The hospital management of hypoglycaemia in adults with diabetes mellitus. The Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care (JBDS-IP); 2023. [consultado 2023 jul 07]. Disponível em: https://abcd.care/sites/default/files/site_uploads/JBDS_Guidelines_Current/JBDS_01_Hypo_Guideline_with_QR_code_January_2023.pdf.
 52. Rajendran R, Kerry C, Rayman G; MaGIC Study Group. Temporal patterns of hypoglycaemia and burden of sulfonylurea-related hypoglycaemia in UK hospitals: a retrospective multicentre audit of hospitalised patients with diabetes. *BMJ Open*. 2014;4:e005165.
 53. Heaton PC, Desai VC, Kelton CM, Rajpathak SN. Sulfonylurea use and the risk of hospital readmission in patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2016;16:4.
 54. Deussenberry CM, Coley KC, Korytkowski MT, Donihi AC. Hypoglycemia in hospitalized patients treated with sulfonylureas. *Pharmacotherapy*. 2012;32:613-7.
 55. Stuart K, Adderley NJ, Marshall T, Rayman G, Sitch A, Manley S, et al. Predicting inpatient hypoglycaemia in hospitalized patients with diabetes: a retrospective analysis of 9584 admissions with diabetes. *Diabet Med*. 2017;34:1385-91.
 56. Raskin P, Rendell M, Riddle MC, Dole JF, Freed MI, Rosenstock J; Rosiglitazone Clinical Trials Study Group. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:1226-32.

Doença de Hansen: Apresentação Incomum de uma Doença Antiga

Hansen's Disease: An Unusual Manifestation of an Ancient Disease

Mário FERREIRA¹, Carlos GRIJÓ², Joana PAULO¹, Marta FONSECA¹, Zélia NEVES¹
Acta Med Port 2024 Mar;37(3):215-219 • <https://doi.org/10.20344/amp.20599>

RESUMO

A doença de Hansen, vulgarmente conhecida como lepra, é uma doença infecciosa causada por *Mycobacterium leprae*. Sendo rara nos países desenvolvidos, configura uma doença de importação cada vez mais frequente considerando o fluxo migratório de países onde é endémica. Apresentamos o caso de um homem de 21 anos que recorreu ao serviço de urgência por poliartralgias de caráter aditivo envolvendo grandes articulações, pápulas e placas eritematosas nos membros com bolhas e necrose central e febre com calafrio com uma semana de evolução. Foi realizada biópsia cutânea que revelou infiltrado neutrofilico com granulomas de distribuição perineural e baciloscopia com deteção de bacilos ácido-álcool resistentes. Foi estabelecido o diagnóstico de DH multibacilar com reação lepromatosa tipo 2 (eritema nodoso leproso), apresentando melhoria clínica sob corticoterapia. O eritema nodoso leproso cursa habitualmente com lesões dolorosas, configurando uma apresentação atípica de lepra, sobretudo na presença de bolhas e necrose, tomando este diagnóstico altamente desafiante. O estigma social é frequentemente limitativo na aceitação da doença e adesão ao tratamento.

Palavras-chave: Artralgias; Eritema Nodoso; Lepra; *Mycobacterium leprae*

ABSTRACT

Hansen's disease, commonly known as leprosy, is an infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*. Being rare in developed countries, it is an increasingly common imported disease due to the migratory flow from countries where it is endemic. We present the case of a 21-year-old man who went to the emergency department with complaints of additive polyarthralgia involving large joints, papules, and erythematous plaques on the limbs with bullae and central necrosis and fever with chills for one week. Skin biopsy was performed revealing neutrophilic infiltrate with perineural granulomas. The baciloscopia detected acid-alcohol resistant bacilli. The diagnosis of multibacillary HD with type 2 lepromatous reaction (erythema nodosum leprosum - ENL) was established, showing clinical improvement under corticosteroid therapy. ENL usually presents with painful lesions, being an atypical presentation of leprosy, especially in the presence of bullae and necrosis, making diagnosis difficult and challenging. Social stigma is often present making it difficult to accept the disease as well as adherence to treatment.

Keywords: Arthralgia; Erythema Nodosum; Leprosy; *Mycobacterium leprae*

INTRODUÇÃO

A lepra associa-se à infeção crónica por bacilos do complexo *Mycobacterium leprae*, envolvendo primariamente a pele e nervos periféricos.¹⁻³ Contrariamente ao senso comum, não é uma doença de elevada contagiosidade e o tratamento é eficaz, exigindo, porém, diagnóstico e abordagem precoce por forma a evitar complicações e sequelas.^{3,4}

DESCRIÇÃO DO CASO

Homem, 21 anos, de nacionalidade Brasileira e residente em Portugal há dois anos, pedreiro, foi admitido no serviço de urgência por poliartralgias de caráter aditivo e simétrico envolvendo grandes e médias articulações, nomeadamente tibiotársicas, joelhos, cotovelos e metacarpofalângicas, com duas semanas de evolução. Referia febre com calafrio, astenia, anorexia e sudorese noturna. Negava cefaleia, odinofagia, dor abdominal, alteração das características da urina ou fezes, viagens recentes, comportamentos sexuais de risco, consumo de produtos artesanais, contacto com animais selvagens, picada de insetos ou carraças. Negava história de doença ou terapêutica habitual, apurando-se hábitos tabágicos e consumo ocasional de cámbis.

À admissão apresentava-se orientado, febril, normotenso, eupneico, evidenciando sinais inflamatórios e dor intensa das articulações tibiotársicas, joelhos, cotovelos e metacarpofalângicas (Fig. 1), flutuação à palpação da interlinha genicular e sinais de entesopatia aquiliana bilateral.

Ao exame neurológico salientava-se pé esquerdo pendente com diminuição assimétrica da força muscular na dorsiflexão (grau 4/5), sem outros défices focais, hipostesia ou ingurgitamento nervoso periférico. Destacavam-se pápulas e placas eritematosas de conformação circular e bordo bem definido, dolorosas, com bolhas e necrose central, sem descolamento epidérmico (sinal de Nikolsky), de distribuição simétrica nas superfícies articulares afetadas, nomeadamente joelhos e cotovelos. Não se identificaram alterações oftalmológicas, adenopatias ou alterações ao exame anorectal.

Do estudo destacava-se eletrocardiograma em ritmo sinusal, radiografia tórax e ecografia abdominal sem alterações e ecocardiograma transtorácico negativo para endocardite. Analiticamente, apresentava leucocitose $15,4 \times 10^9$ com neutrofilia $12\,400 / \text{mm}^3$, PCR elevada ($31,9 \text{ mg/dL}$) e citocolestase hepática sem hiperbilirrubinemia.

1. Medicina III. Hospital Fernando Fonseca. Amadora, Portugal.

2. Serviço de Medicina Interna. Centro Hospitalar Universitário de São João. Porto, Portugal.

✉ Autor correspondente: Mário Ferreira. mario.a.ferreira@hff.min-saude.pt

Recebido/Received: 26/08/2023 - Aceite/Accepted: 16/01/2024 - Publicado Online/Published Online: 25/01/2024 - Publicado/Published: 01/03/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024





Figura 1 – Pápulas e placas nas pernas, edema bímaleolar e placa eritematosa com bolhas e necrose central no joelho direito



Figura 2 – Joelho direito ao segundo (A) e sétimo (B) dia de corticoterapia. Observa-se melhoria significativa dos aspetos inflamatórios, regressão parcial de placas e máculas com cicatrizes residuais.

A nível das serologias virais, autoimunidade, doseamento de ECA e IGRAs, destava-se apenas elevação ligeira dos níveis de ECA (73,47 mcg/L; N < 40 mcg/L) e fator reumatóide (16 U/mL; N < 14 U/mL). Foi pedida colaboração de Dermatologia, tendo sido realizada biópsia cutânea para estudo histopatológico, imunofluorescência e microbiologia. Após colheita de hemoculturas e urocultura iniciou antibioterapia empírica com ceftriaxone 2 g/dia.

Após oito dias de antibioterapia sem resposta clínica significativa, e considerando a hipótese de dermatose neutrofilica (síndrome de Sweet), iniciou prednisolona 40 mg/dia PO com evolução favorável, resolução das queixas articulares e febre, melhoria significativa dos sinais inflamatórios cutâneos e cicatrizes residuais (Fig. 2) e redução sustentada de parâmetros inflamatórios.

As biópsias realizadas ao décimo dia de internamento revelaram intenso infiltrado inflamatório linfocitário com granulomas não-caseosos de distribuição perineural e presença de bacilos ácido-álcool resistentes (BAAR) (Figs. 3 e 4). Foi efectuada baciloscopia no exsudado nasal e linfa dos lóbulos auriculares que confirmou presença de BAAR, estabelecendo-se o diagnóstico de lepra, forma multibacilar com reacção imunológica tipo 2 (eritema nodoso leproso).

O doente teve alta ao décimo sétimo dia de internamento sob corticoterapia oral, referenciado a consulta especí-

fica de Dermatologia, não tendo iniciado antibióticos por abandono daquela consulta.

DISCUSSÃO

A maioria dos casos de lepra são provenientes de países em vias de desenvolvimento, encontrando-se o Brasil entre os países que mais casos reportam, a par da Índia, Indonésia, Nepal e Bangladesh.^{1,2}

A DH afeta igualmente ambos os sexos, sendo a forma lepromatosa duas vezes mais frequente nos homens.⁴ Apresenta pico de incidência na segunda e terceira décadas de vida, sendo rara em crianças.⁵ Relativamente à sua via de transmissão, a hipótese mais aceite relaciona-se com o contacto com secreções orais ou nasais de um indivíduo infectado, admitindo-se também transmissão por vetores.⁴⁻⁶

O diagnóstico de lepra exige pelo menos um dos seguintes critérios: perda de sensibilidade numa área hipopigmentada ou eritematosa da pele; nervo periférico ingurgitado com perda de sensibilidade ou diminuição da força do músculo por ele inervado; presença de BAAR na baciloscopia.^{3,7}

Ridley e Jopling classificaram a DH conforme a resposta do hospedeiro à infecção: forma tuberculóide, associada a forte resposta imunitária e menor carga bacilar;

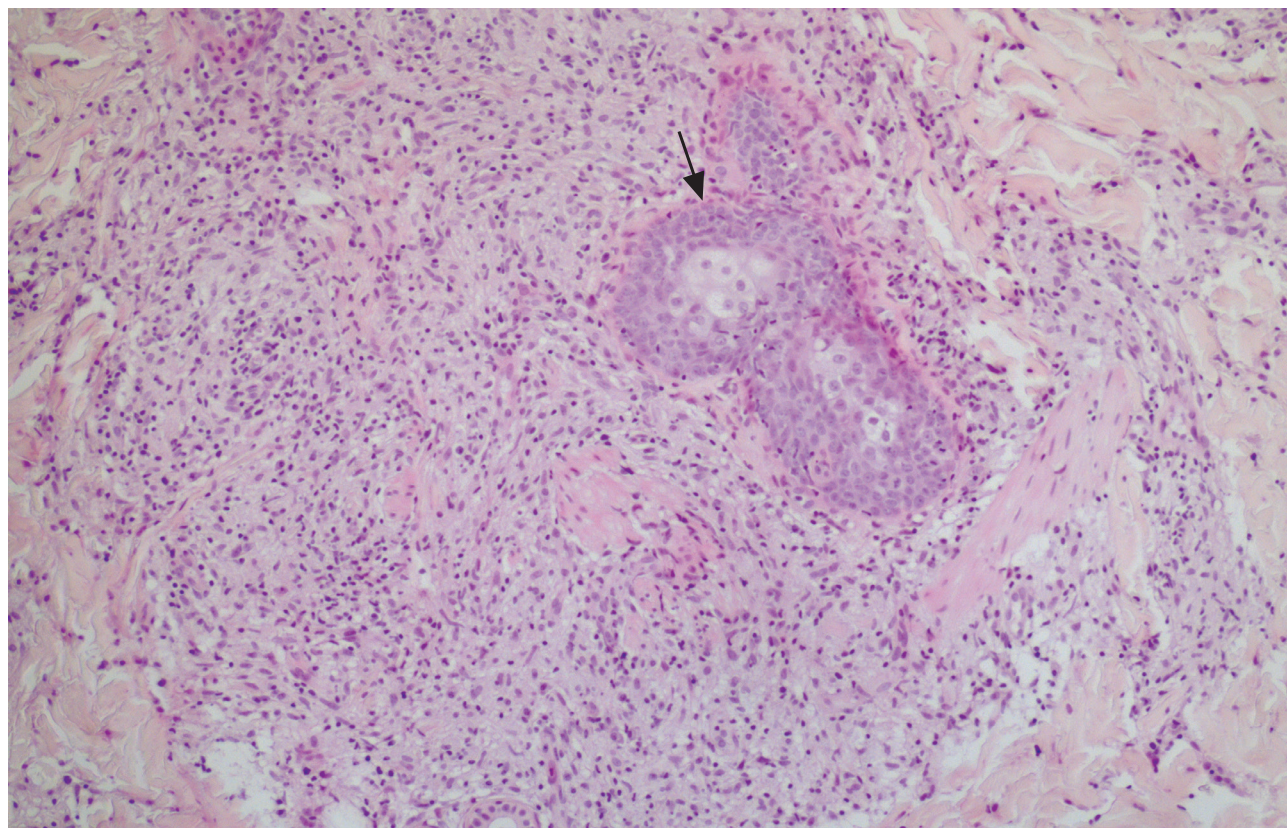


Figura 3 – Microfotografia da derme evidenciando infiltrado linfocitário perifolicular (seta). Hematoxilina-eosina, 100x

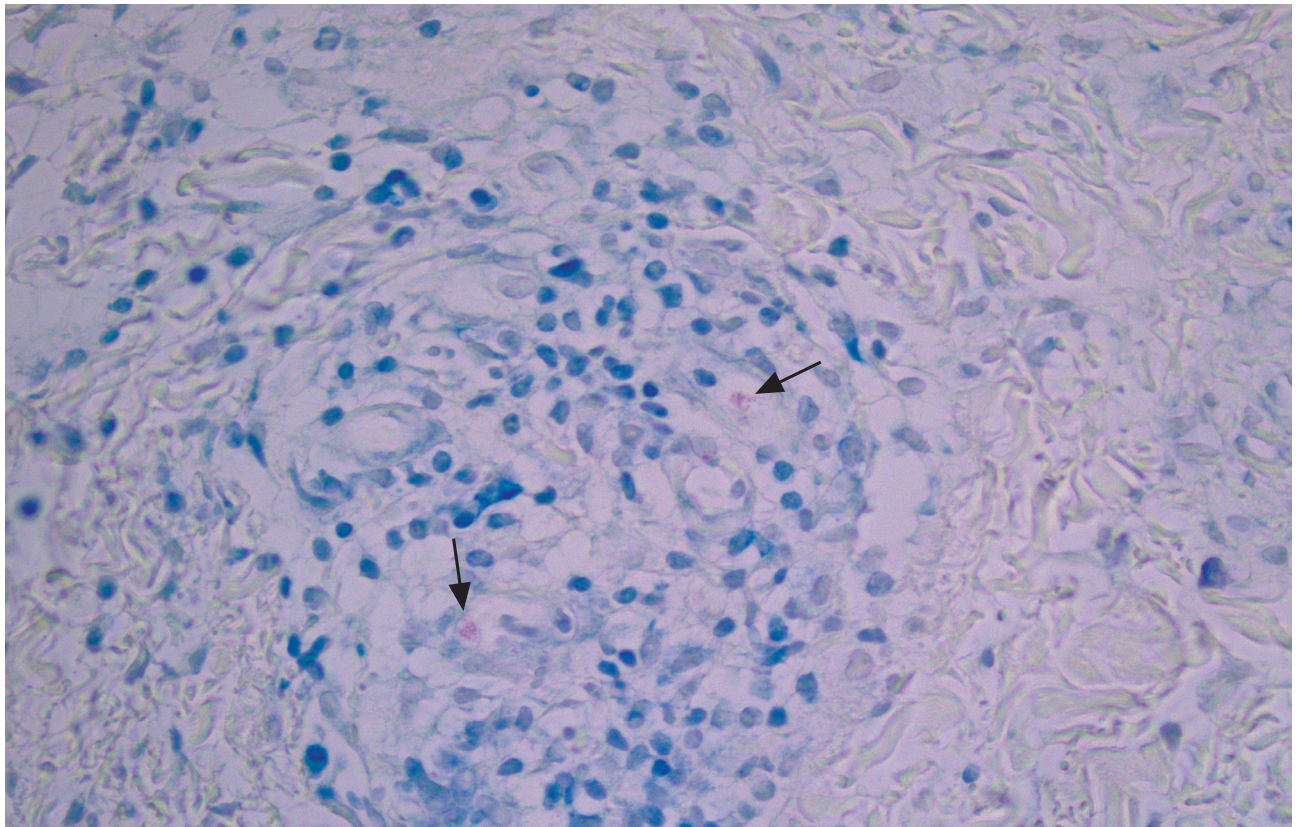


Figura 4 – Microfotografia evidenciando bacilos ácido-álcool resistentes (setas). Ziehl-Neelsen, 400x

e forma lepromatosa, associada a resposta imunitária ténue e maior carga bacilar, lesões mais graves e geralmente simétricas.^{3,8} Há ainda formas intermédias designadas como formas *borderline*-lepromatosa, *borderline-borderline* e *borderline-tuberculóide*.^{2,4}

Vários padrões de resposta imunológica podem preceder, acompanhar ou suceder a lepra, levando a atrasos diagnósticos, elevada morbidade ou interpretação errónea como falência terapêutica. No decurso da doença pode ocorrer resposta imunológica tipo 1 (de hipersensibilidade ou tipo IV) caracterizada por exacerbação de lesões cutâneas pré-existentes ou nevrite; reação tipo 2 (eritema nodoso leproso, mediada por imunocomplexos ou tipo III), com pápulas eritematosas eventualmente ulcerativas nas superfícies extensoras dos membros e na face, descritas sobretudo após início de terapêutica antibacilar. A apresentação inaugural de lepra com eritema nodoso leproso necrótico, como neste caso, é infrequente e atípica.^{5,9} O diagnóstico diferencial envolveu exclusão de fenómeno de Lucio (apresentação rara e severa) caracterizado por lesões ulceradas, dolorosas e generalizadas com frequente sobreinfecção e evolução para sépsis. O diagnóstico é histológico, demonstrando necrose isquémica da epiderme, elevada carga bacilar e proliferação endotelial com formação

de trombos, assemelhando-se a quadro vasculítico.

A hipótese de infeção gonocócica disseminada, evocada pelo quadro febril de dermatoartrite aguda, foi excluída pela escassa resposta à terapêutica antibiótica e resultados microbiológicos negativos. A ausência de história sugestiva de infeção gastro-intestinal ou génito-urinária recente tornou a hipótese de artrite reactiva menos provável. Foi ainda equacionada a hipótese de síndrome de Sweet, uma dermatose neutrofílica frequentemente acompanhada de febre alta. O estudo histológico e baciloscopia compatíveis estabeleceram o diagnóstico de lepra.

A Organização Mundial da Saúde recomenda uma abordagem terapêutica multifarmacológica combinada com dapsona, clofazimina e rifampicina por seis a 12 meses, dependendo da carga bacilar identificada.⁷ Habitualmente a resposta à terapêutica antibacilar é demorada e pode exigir corticoterapia prolongada. O ENL deve ser abordado consoante a exuberância clínica, optando-se por tratamento sintomático nos casos ligeiros ou ciclos curtos de corticoterapia oral se se verificar maior envolvimento cutâneo ou febre. Nos casos graves ou refratários, a talidomida revelou elevada eficácia, sendo o tratamento de escolha.⁹

O diagnóstico de lepra deve ser equacionado na presença de lesões cutâneas sugestivas refratárias à

terapêutica, especialmente em indivíduos provenientes de áreas endêmicas. O estigma social encontra-se ainda muito presente e é frequentemente limitativo na aceitação da doença e adesão ao tratamento.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

MFe: Redação e revisão crítica do manuscrito.

CG, JP, ZN: Revisão da literatura e redação do manuscrito.

MFo: Revisão da literatura, redação e revisão crítica 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.

REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde. Global leprosy update, 2018: moving towards a leprosy-free world. *Weekly Epidemiological Record*. 2019;94:389-412.
2. Máquina A, Catarino A, Silva L, Catorze G, Ferreira L, Viana I. Lepra: da antiguidade aos nossos tempos. *Port J Derm Venereol*. 2019;77:323-38.
3. Scollard D, Stryjewska B, Dacso M. Leprosy: epidemiology, microbiology, clinical manifestations and diagnosis. Up-to-date. 2019. [consultado 2023 dez 01]. Disponível em: www.uptodate.com/contents/leprosy-epidemiology-microbiology-clinical-manifestations-and-diagnosis.
4. Ramos-e-Silva M, Ribeiro de Castro MC. Mycobacterial infections. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editors. *Dermatology*. 4ª ed. Amsterdam: Elsevier; 2018. p.1296-303.
5. Gelbert RH. Leprosy. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 20ª ed. New York: McGraw Hill Education; 2018. p.1259-66.
6. Bloom BR, Grosset JH, Lechat MF, Due LK, Nkinda SJ, Rao CK, et al. WHO Expert Committee on Leprosy. *World Heal Organ Tech Rep Ser*. 2012;768:7-50
7. Organização Mundial da Saúde. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy. Geneve: WHO; 2017.
8. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr*. 1966;34:255-73.
9. Kamath S, Vaccaro SA, Rea TH, Ochoa MT. Recognizing and managing the immunologic reactions in leprosy. *J Am Dermatol*. 2014;71:795-803.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

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

CONSENTIMENTO DO DOENTE

Obtido.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse 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.

Trigeminal Trophic Syndrome: An Exuberant Case

Síndrome Trófica do Trigémio: Um Caso Exuberante

Miguel SANTOS-COELHO^{✉1}, Mafalda PESTANA¹, Íris M. BRITO²
Acta Med Port 2024 Mar;37(3):220-221 • <https://doi.org/10.20344/amp.20357>

Keywords: Skin Ulcer; Trigeminal Nerve Injuries
Palavras-chave: Traumatismos do Nervo Trigémio; Úlcera Cutânea



Figure 1 – Left nasal ala ulcer at the time of diagnosis (1.0 x 0.5 cm) (A) and a few months later (3.0 x 2.0 cm), following increased psychological stress and skin manipulation (B).

A 47-year-old woman presented with a 1.0 x 0.5 cm ulcer in the left nasal ala. One month earlier, she suffered a medullary ischemic stroke and developed left facial paresis and anesthesia. A punch biopsy revealed ulceration, dermal fibrosis, and a neutrophilic infiltrate. Tissue cultures were negative. A diagnosis of trigeminal trophic syndrome (TTS) was made.

During the following year, significant worsening due to stress with increased skin manipulation was noted. A multidisciplinary approach (Plastic Surgery, Psychiatry) and the use of topical chloramphenicol, occlusive dressings, systemic gabapentin, doxycycline, tapentadol, and amitripty-

line led to gradual improvement.

Trigeminal trophic syndrome is a self-inflicted entity, secondary to central (stroke), or peripheral (ablation, herpes zoster) causes of trigeminal damage.^{1,2} Any trigeminal distribution can be affected, and the differential diagnosis includes non-melanoma skin cancer, pyoderma gangrenosum and factitious dermatitis.^{3,4}

Occlusive dressings to limit skin manipulation and treatment with carbamazepine or amitriptyline^{1,3,5} are essential for ulcer healing. Facial reconstruction may be offered to patients able to refrain from self-manipulation.

1. Serviço de Dermatovenereologia. Hospital de Santo António dos Capuchos. Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central. Lisboa. Portugal.

2. Serviço de Cirurgia Plástica e Reconstrutiva. Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Miguel Santos-Coelho. mcoelho.derma@gmail.com

Recebido/Received: 13/07/2023 - Aceite/Accepted: 27/09/2023 - Publicado Online/Published Online: 05/01/2024 - Publicado/Published: 01/03/2024
Copyright © Ordem dos Médicos 2024



AUTHOR CONTRIBUTIONS

MSC: Conception and design of the work; acquisition, analysis, and interpretation of data for the work; drafting the work and reviewing it critically for important intellectual content; final approval of the version to be published.

MP: Acquisition, analysis, and interpretation of data for the work; drafting the work and reviewing it critically for important intellectual content; final approval of the version to be published.

IMB: Acquisition, analysis, and interpretation of data for the work; reviewing the work critically for important intellectual content; 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 Helsinki Declaration of the World Medical Association updated in 2013.

REFERENCES

1. Rashid RM, Khachemoune A. Trigeminal trophic syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:725-31.
2. Moreiras Arias N, Sopena B, Sainz Gaspar L. Trigeminal trophic syndrome after ischaemic stroke. *Med Clin.* 2022;158:38-9.
3. Palanisamy A, Rajappavu SD, Kothandapany S. Trigeminal trophic syndrome. *An Bras Dermatol.* 2017;92:593-4.
4. Segovia González M, Martina L, García García JF, González González A, Benito Duque P. Trigeminal trophic syndrome: an unusual nasal ulceration. A case report and review of the literature. *J Tissue Viability.* 2022;31:369-71.
5. Khan AU, Khachemoune A. Trigeminal trophic syndrome: an updated review. *Int J Dermatol.* 2019;58:530-7.

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.

Green Colored Plasma in a Patient with Breast Cancer

Plasma Verde numa Doente com Cancro da Mama

Keywords: Breast Neoplasms; Methylene Blue; Plasma
Palavras-chave: Azul de Metileno; Neoplasias da Mama; Plasma

A 46-year-old female patient was electively admitted to our hospital for a sentinel lymph node biopsy, tumorectomy, and mastopexy (breast lift). During surgery, an accidental needle stick injury occurred, and because the patient was the exposure source, screening for blood-transmitted diseases was required. In our laboratory, the sample was centrifuged, and its distinctive appearance surprised us – blood plasma was dark green (Fig. 1). Typically, due to several pigments – bilirubin, carotenoids, hemoglobin, and iron transferrin – blood plasma is yellow.¹

After reviewing the patient's medical record, we excluded factors previously described as common causes for greenish blood plasma due to associated high levels of ceruloplasmin: pregnancy, oral contraceptive use, rheumatoid arthritis, *Pseudomonas aeruginosa* infection, and sulfonamide drugs.^{1,2} Our main hypothesis was that, as reported in other cases, the methylene blue (MB) injected subdermally before surgery, for potential sentinel node mapping in the presence of breast cancer, entered the bloodstream,

causing green plasma.^{3,4} In fact, MB has also been previously described as a cause of green urine.⁵

After centrifugation, the patient was tested for human immunodeficiency virus 1 and 2 antigen (Ag) and antibodies (Ab), hepatitis B virus (HBV) surface Ag and Ab, HBV core Ab, hepatitis C virus Ab. Since it was the usual procedure, screening was performed on *Allinity*[®] (Abbott Laboratories, IL, USA), an automated compact immunoassay analyzer system with chemiluminescent detection technology. In this case, the results did not reflect interferences between MB and these immunoassays, nor have they previously been reported. Nonetheless, MB has been known to interfere with pulse oximetry and methemoglobin readings, mimicking oxygen desaturation without true hypoxemia due to an overlap in its peak absorption wavelength.³

Both in clinical and laboratory routine practice, it is important to be aware of the frequent causes of unsuitable blood samples for testing. Quickly ruling out benign changes in plasma appearance, as the one reported, may prevent superfluous sample analysis and repeated blood sample collection.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

DC: Iconography, conception, investigation and drafting of the work.

IM: Drafting and critical review of the work.

LJC: Scientific description, drafting and critical review of the work.

LRCG, MCK: Critical review of the work.

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.

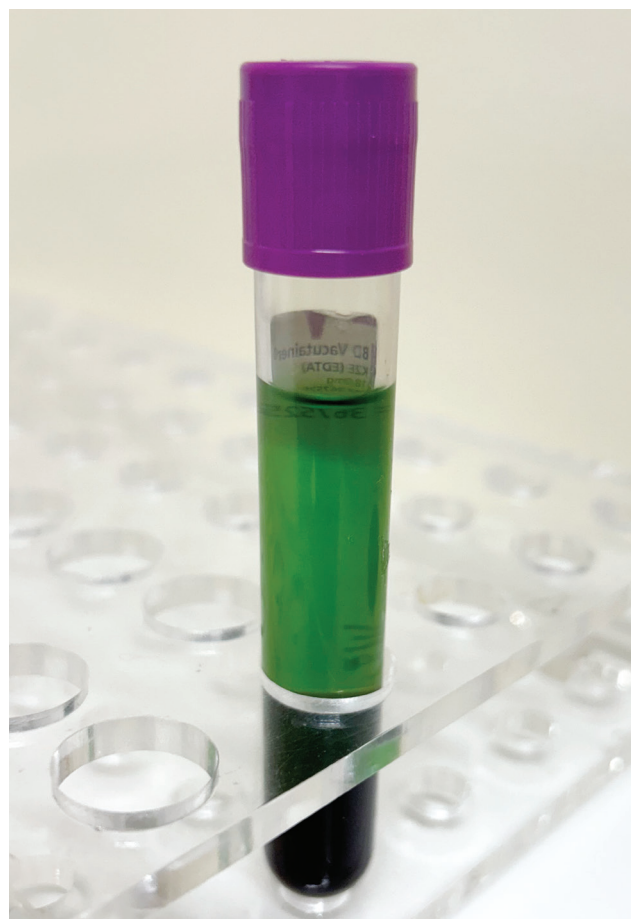


Figure 1 – Green blood plasma after sentinel lymph node biopsy

REFERENCES

1. Elkassabany NM, Meny GM, Doria RR, Marcucci C. Green plasma-revisited. *Anesthesiology*. 2008;108:764-5.
2. Pai S, Hasan Z, Jena M. Green colored plasma discovered in a male blood donor: a cause for concern? *Glob J Transfus Med*. 2020;5:93-5.
3. López-Gómez V, Moreno-Martínez A, Varela-Durán M. Green blood plasma from a patient with breast cancer after sentinel lymph node biopsy. *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35:983-4.
4. Presa AR, Garcia S, Cadinha S, Sousa MJ. Hypersensitivity reaction to patent blue dye. *Rev Port Imunoalergol*. 2023;31:163-7.
5. Koratala A, Leghrouz M. Green urine. *Clin Case Rep*. 2017;5:549-50.

Diana CIBELE^{✉1}, Inês MOREIRA¹, Lídia JACQUES COSTA¹, Luciana RICCA GONÇALVES¹, Maria do Carmo KOCH¹

1. Serviço de Imunohemoterapia. Centro Hospitalar Universitário São João. Porto. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Diana Cibebe. dianacibelegoncalves@gmail.com

Recebido/Received: 07/11/2023 - **Aceite/Accepted:** 07/12/2023 - **Publicado Online/Published Online:** 29/01/2024 - **Publicado/Published:** 01/03/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024

<https://doi.org/10.20344/amp.20909>



Safety of a mRNA COVID-19 Vaccine in Patients with Indolent Systemic Mastocytosis

Segurança de uma Vacina COVID-19 mRNA em Doentes com Mastocitose Sistémica Indolente

Keywords: COVID-19/immunology; COVID-19 Vaccines; Mastocytosis; Systemic/immunology; RNA, Messenger

Palavras-chave: COVID-19/imunologia; Mastocitose Sistémica/imunologia; RNA Mensageiro; Vacinas contra a COVID-19

Mastocytosis is an abnormal clonal mast cell hyperplasia that can involve many organs. Symptoms, when present, can range from flushing to anaphylaxis (as high as 49% in some cohorts) and the most common triggers include venom stings, drugs and food.¹ The report of allergic reactions with coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccines has led to growing concern about their safety, especially in high-risk populations, such as patients with systemic mastocytosis.^{2,3} Until now, data concerning the tolerance of COVID-19 vaccination in patients with mastocytosis remains limited.³⁻⁵

We conducted a retrospective descriptive analysis of patients with indolent systemic mastocytosis referred to our Allergy and Clinical Immunology Department, between June 2021 and February 2022, for COVID-19 vaccination. Patients were divided into two groups according to their risk of allergic reaction: low/moderate-risk (no history of severe allergic reaction, with or without a history of allergic disease) and high-risk (history of any severe allergic reaction). All patients were premedicated with 60 mg of oral prednisolone 24 hours and one hour prior to inoculation, and with an oral antihistamine one hour before vaccine administration. Low/moderate-risk patients were monitored for 30 minutes after vaccine inoculation. A peripheral venous access was placed in high-risk patients, who remained under medical surveillance for 60 minutes.

A total of 45 patients were included in the analysis (Table 1): 64.4% were female, with a mean age of 48.8 years (range: 22 - 85).

Since this was a retrospective observational analysis of clinical records in which patients were not identified, no application was made to the ethics committee. Informed consent was waived since no experimental study was carried

out, and we used a prophylaxis protocol similar to others instituted for other high-risk situations, in which patients are not expected to sign informed consent to take prophylaxis.

The median tryptase level was 15.6 ng/mL (range: 4.3 - 185 ng/mL); 11 (24.4%) were in the high-risk group (eight with history of anaphylaxis to hymenoptera venom and three with prior drug anaphylaxis). Low/moderate-risk and high-risk groups had similar median levels of serum tryptase (15.5 vs 16.6 ng/mL, $p = 0.932$). All patients received the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine and a total of 118 doses were administered (24.6% in the high-risk group). No adverse events, including allergic reactions, after vaccine inoculation were recorded during the surveillance period.

Our data showed that with pre-medication, patients with indolent systemic mastocytosis can be safely vaccinated against COVID-19, even when there is an increased risk of allergic reactions (24.4% of our patients). This is consistent with other series reported in the literature.³⁻⁵ In our population, there were no reactions to the vaccine for a follow-up period of 30 - 60 minutes, which is different from other series but might be explained by the use of high-dose prednisone.^{3,5} The limitations of our study include its retrospective nature and small sample size, as well as the fact that there was only one type of vaccine included.

AWARDS AND PREVIOUS PRESENTATIONS

This study was presented as a poster at the EAACI Hybrid Congress 2022, from July 1st - 3rd of July, Prague, Czech Republic.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors contributed equally to this manuscript.

PROTECTION OF HUMANS AND ANIMALS

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

DATA CONFIDENTIALITY

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

Table 1 – Patient characteristics

	Patient characteristics	
	Low/moderate-risk group	High-risk group
Number of patients, n (%)	34 (75.6%)	11 (24.4%) -8 hymenoptera venom anaphylaxis -3 drug anaphylaxis
Female patients, n (%)	22 (64.7%)	7 (63.6%)
Age, mean years	47	54.5
Serum tryptase, mean, ng/mL	15.5	16.6
Doses of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine, n (%)	89 (75.4%)	29 (24.6%)
Adverse reactions	0	0

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. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34:283-95.
2. Shimabukuro T, Nair N. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *JAMA.* 2021;325:780.
3. Rama TA, Moreira A, Castells M. mRNA COVID-19 vaccine is well tolerated in patients with cutaneous and systemic mastocytosis with mast cell activation symptoms and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147:877-8.
4. Giannetti MP, Olivieri F, Godwin G, Weller E, Nicoloso-SantaBarbara J, Bonadonna P, et al. Outcomes of COVID-19 vaccination in 323 patients with clonal and non-clonal mast cell activation disorders. *Allergy.* 2023;78:301-4.
5. Kaakati R, Khokhar D, Akin C. Safety of COVID-19 vaccination in patients with mastocytosis and monoclonal mast cell activation syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:3198-9.

Joana GOUVEIA¹, Maria Alexandra RODRIGUES², Iolanda FERNANDES^{2,3,4}, Renata CABRAL^{3,4,5}, Helena FALCÃO¹

1. Serviço de Imunoalergologia. Centro Hospitalar Universitário de Santo António. Porto. Portugal.

2. Serviço de Dermatologia. Centro Hospitalar Universitário de Santo António. Porto. Portugal.

3. Consulta Multidisciplinar de Linfomas Cutâneos e Mastocitoses. Centro Hospitalar Universitário de Santo António. Porto. Portugal.

4. Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

5. Serviço de Hematologia. Centro Hospitalar Universitário de Santo António. Porto. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Joana Gouveia. joanamngouveia@gmail.com

Recebido/Received: 22/10/2023 - **Aceite/Accepted:** 11/12/2023 - **Publicado/Published:** 01/03/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024

<https://doi.org/10.20344/amp.20851>



Letter to the Editor Regarding “A Prospective Study of Patients with Persistent Symptoms after SARS-CoV-2 Infection Referred to Physical Medicine and Rehabilitation”

Carta ao Editor Sobre o Artigo “Um Estudo Prospectivo de Doentes com Sintomas Persistentes após Infecção por SARS-CoV-2 Referenciados à Medicina Física e Reabilitação”

Keywords: COVID-19; Quality of Life; Portugal; Post-Acute COVID-19 Syndrome

Palavras-chave: COVID-19; Portugal; Qualidade de Vida; Síndrome Pós-COVID-19

Dear Editor,

We read with great interest the article by Romano *et al* that reported the prevalence of persistent COVID-19 symptoms and their effects on health-related quality of life (HR-QoL) in hospitalized patients referred to a Physical Medicine and Rehabilitation unit. Importantly, the authors analyzed the impact of a personalized home exercise rehabilitation program on patients' physical condition and HR-QoL. Given the resurgence of COVID-19 cases² and the scarcity of long-term COVID-19 data from Portuguese centers, we commend the authors for their valuable contribution to this topic and offer some complementary insights from our own research.³

In Romano *et al* work, 74 patients were assessed approximately 54 days after symptom onset and 70% of patients reported long-COVID-19 symptoms.¹ In our study, 157 patients were systematically assessed at three-, six- and nine-months post-hospital discharge.³ Similarly, 66.5% of patients experienced long-COVID-19 symptoms at the three-month mark, with fatigue being the most frequently reported symptom (59.2%).³

Both studies used the EuroQoL-5D questionnaire to assess HR-QoL. Surprisingly, and regardless of disease severity or demographic characteristics, both Romano *et al* study and ours found a negative impact on HR-QoL attributed to long-COVID-19.^{1,3} Our data depicted that 65.8% of patients experienced impairment in at least one EuroQoL-5D domain at the three month-assessment (Fig. 1A).³ In comparison, HR-QoL impairment ranged from 26% in the pain/discomfort to 44% in mobility and anxiety/depression domains in their work.¹ Fernandes *et al* further validated these findings in the Portuguese population, as HR-QoL impairment was reported in about 64% of COVID-19 patients

in a median time of 55 days after ICU discharge.⁴

The clinical relevance of Romano *et al* work becomes evident by demonstrating that a home exercise plan adapted to the patients' functional level was associated with a statistically significant improvement in physical condition, activities of daily living and in every EuroQoL-5D domain in patients reporting a low to moderate HR-QoL impairment during the first assessment.¹ This is especially pertinent considering that we found a persistent decline in HR-QoL over nine months in symptomatic patients, with more than half of patients experiencing ongoing functional impairment (Figs. 1A and B).³ Therefore, improving physical condition through rehabilitation could offer a promising approach for enhancing HR-QoL in these patients.

The persistence of long COVID coupled with its clear association with HR-QoL impairment, underscores the urgency of addressing this public health concern. Both studies highlight the need for comprehensive follow-up protocols for discharged COVID-19 patients.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors contributed equally to this manuscript.

PROTECTION OF HUMANS AND ANIMALS

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

DATA CONFIDENTIALITY

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

COMPETING INTERESTS

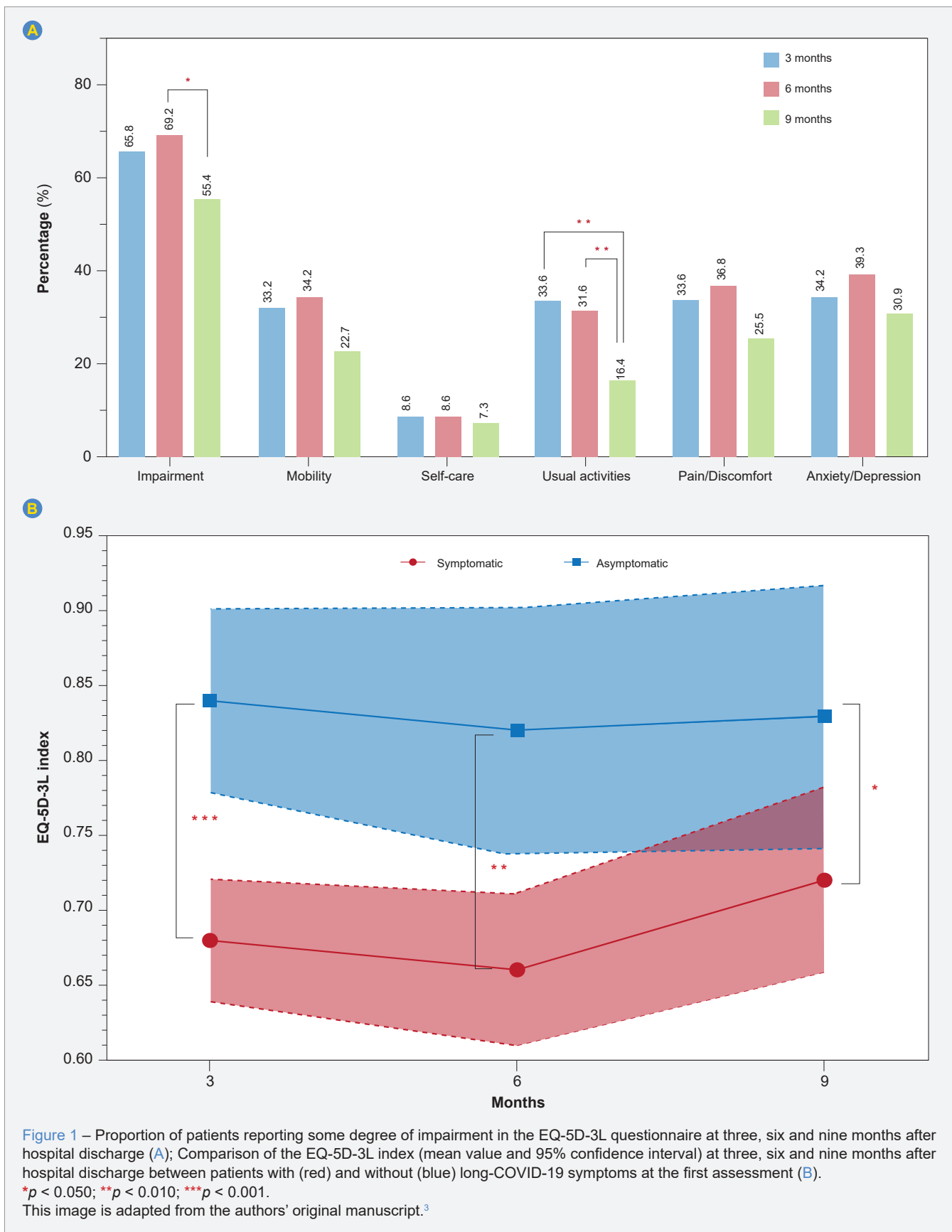
The authors have declared that no competing interests exist.

FUNDING SOURCES

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

REFERENCES

- Romano J, Ribeiro P, Alberto J, Almeida P, Dantas D. A prospective study of patients with persistent symptoms after SARS-CoV-2 infection referred to physical medicine and rehabilitation. *Acta Med Port.* 2023;10:639-46.
- World Health Organization. COVID-19 weekly epidemiological update, edition 155, 10 August 2023. [cited 2023 Oct 12]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/372267>.
- Gaspar P, Dias M, Parreira I, Gonçalves HD, Parlato F, Maione V, et al. Predictors of long-COVID-19 and its impact on quality of life: longitudinal analysis at 3, 6 and 9 months after discharge from a Portuguese centre. *Acta Med Port.* 2023;10:647-60.
- Fernandes J, Fontes L, Coimbra I, Paiva JA. Health-related quality of life in survivors of severe COVID-19 of a university hospital in Northern Portugal. *Acta Med Port.* 2021;34:601-7.



Mariana DIAS✉¹, Pedro GASPAR^{1,2}

1. Internal Medicine Department. Hospital Santa Maria. Unidade Local de Saúde de Santa Maria. Lisbon. Portugal.

2. Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisbon. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Mariana Dias. dias.mariana@campus.ul.pt

Recebido/Received: 20/08/2023 - **Aceite/Accepted:** 13/12/2023 - **Publicado Online/Published Online:** 14/02/2024 - **Publicado/Published:** 01/03/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024

<https://doi.org/10.20344/amp.20573>



Nódulo de Irmã Maria José Associado a Adenocarcinoma do Reto

Sister Mary Joseph Nodule from Colorectal Cancer

Palavras-chave: Neoplasias Colorectais; Nódulo de Irmã Maria-José
Keywords: Colorectal Neoplasms; Sister Mary Joseph's Nodule

Caro Editor,

O nódulo de Irmã Maria José (NIMJ) corresponde a uma metástase periumbilical associada a neoplasias viscerais. É um achado clínico raro (1% - 3% das neoplasias), mas importante, não só por poder constituir a manifestação inicial da doença, mas também por poder alterar o prognóstico do doente, já que é um sinal de estadiamento avançado de malignidade.^{1,2} O nódulo é geralmente de consistência firme, irregular, podendo apresentar-se fissurado ou ulcerado, com conteúdo exsudativo.³ A maioria está associada a neoplasias primárias do trato gastrointestinal (35% - 65%) e genitourinário (12% - 35%). Outros locais reportados, menos frequentes, são o pulmão, pâncreas, fígado, vesícula biliar, mama, rim, pênis, próstata e testículo.⁴ As hipóteses mais aceites para a disseminação do carcinoma metastático para a região umbilical incluem a disseminação contígua de carcinoma peritoneal, disseminação hematogénica ou linfática (sobretudo no carcinoma pancreático).²

Apresentamos o caso de um doente de 80 anos, seguido em consulta de Oncologia por adenocarcinoma do reto, estenosante, com estadiamento imagiológico III-C

(T4aN2aM0), que foi proposto para quimiorradioterapia neoadjuvante, e que em caso de resposta favorável, teria indicação para cirurgia curativa. Foi referenciado à consulta de Dermatologia por placa periumbilical indolor com um mês de evolução, detetada durante o exame objetivo em consulta, e que não foi descrita nos exames imagiológicos de estadiamento. À observação, identificava-se um nódulo de consistência dura coberto por placa infiltrativa (Fig. 1). Perante os achados clínicos e atendendo aos antecedentes do doente, foi colocada como hipótese diagnóstica de metástase cutânea umbilical associada ao adenocarcinoma do reto (sinal do NIMJ). Neste sentido, foi realizada biópsia da placa umbilical para exame histológico, que foi compatível com adenocarcinoma de origem intestinal. Atendendo a estes resultados, o estadiamento do doente foi alterado para IV-A, estando proposto atualmente para quimiorradioterapia para controlo do tumor primário, seguido de quimioterapia paliativa.

A presença do NIMJ indica uma neoplasia em estágio avançado com mau prognóstico, na grande maioria dos casos sem possibilidade de cirurgia curativa, e com uma esperança média de vida de 10 meses.² Com este caso clínico, pretendemos reforçar a importância que o exame físico tem na medicina moderna, e lembrar um sinal clínico clássico que pode constituir a manifestação inicial de neoplasia, cuja presença alterou o prognóstico do nosso doente, bem como o plano terapêutico da doença.



Figura 1 – Placa eritematoviolácea, infiltrativa, com superfície ulcerada, de bordos irregulares e limites bem definidos, localizada na região periumbilical

CONTRIBUTO DOS AUTORES

JR: Recolha dos dados clínicos, revisão bibliográfica, elaboração do manuscrito.

AS: Elaboração e revisão do manuscrito.

JA: Revisão 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.

REFERÊNCIAS

1. Ullery BW, Wachtel H, Raper SE. Sister Mary Joseph's nodule presenting as large bowel obstruction: a case report and brief review of the literature. *J Gastrointest Surg.* 2013;17:1832-5.
2. Dar IH, Kamili MA, Dar SH, Kuchaai FA. Sister Mary Joseph nodule-a case report with review of literature. *J Res Med Sci.* 2009;14:385-7.
3. Dubreuil A, Domp martin A, Barjot P, Louvet S, Leroy D. Umbilical metastasis or Sister Mary Joseph's nodule. *Int J Derm.* 1998;37:7-13.
4. Tso S, Brockley J, Recica H, Ilchysyn A. Sister Mary Joseph's nodule: an unusual but important physical finding characteristic of widespread internal malignancy. *Br J Gen Pract.* 2013;63:551-2.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

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

CONSENTIMENTO DO DOENTE

Obtido.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse 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.

José RAMOS^{✉1}, António MAGARREIRO SILVA¹, João ALVES¹

1. Serviço de Dermatologia e Venereologia. Hospital Garcia de Orta. Almada. Portugal.

✉ Autor correspondente: José Ramos. jalramos@campus.ul.pt

Recebido/Received: 31/08/2023 - Aceite/Accepted: 18/12/2023 - Publicado Online/Published Online: 12/02/2024 - Publicado/Published: 01/03/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024

<https://doi.org/10.20344/amp.20628>



Carta ao Editor – “Recomendações na Abordagem do Doente com Hidradenite Supurativa”: A Importância da Colaboração com Doenças Infeciosas

Letter to the Editor – “Guidelines for Management of Patients with Hidradenitis Suppurativa”: The Importance of Collaboration with Infectious Diseases

Palavras-chave: Hidradenite Supurativa/cirurgia; Hidradenite Supurativa/diagnóstico; Hidradenite Supurativa/tratamento

Keywords: Hidradenitis Suppurativa/diagnosis; Hidradenitis Suppurativa/surgery; Hidradenitis Suppurativa/therapy

Caro Editor,

Foi com entusiasmo que analisamos o artigo de Cabete *et al.*¹ uma explicação global e abordagem concisa da hidradenite supurativa (HS). Trata-se de uma patologia subdiagnosticada e com importante impacto clínico-social.

Observámos com interesse a importância da multidisciplinaridade na abordagem destes doentes. Contudo, foi com surpresa que notámos a ausência da referência às Doenças Infeciosas como uma especialidade que pode contribuir para a gestão de doentes candidatos a tratamento com agentes biológicos.

De facto, estas terapêuticas, eficazes em diversas doenças, como é o caso da HS, podem associar-se ao desenvolvimento e/ou reativação de infeções potencialmente graves, sendo os exemplos mais paradigmáticos a reativação de tuberculose (TB), de infeção por vírus da hepatite B (VHB) e por vírus varicela-zoster (VVZ).^{2,3}

Outro fator a ter em conta é a análise do plano de vacinação individual e a adequação às terapêuticas biológicas propostas, assim como a realização de vacinas que poderão estar contraindicadas ou com eficácia reduzida após o início dessas terapêuticas.^{2,3}

Adicionalmente, e uma vez que a antibioterapia constitui uma das opções de primeira linha em termos de tratamento da HS, pode também ter interesse a colaboração da especialidade de Doenças Infeciosas numa perspetiva de *stewardship* antibiótica (programa que apoia o uso apropriado de antibióticos, reduzindo a emergência de resistências, ao mesmo tempo que minimiza efeitos secundários e custos).

Relativamente aos agentes biológicos referidos no artigo, adaptámos do protocolo de Valdoleiros, *et al.*⁴ e da norma de orientação clínica europeia de Reinwald, *et al.*⁵ as principais implicações do uso destes fármacos (Tabela 1).

Tabela 1 – Terapêuticas biológicas e risco de infeção e recomendações da sua gestão adaptado de Valdoleiros *et al.*⁴ e de Reinwald *et al.*⁵

Categoria/ Fármaco(s)	Aumento do risco global de infeção	Risco aumentado de infeção por VVZ	Risco aumentado de reativação VHB	Risco aumentado de TB
Anti-TNF-α (infliximab, adalimumab)	Possível Suspender, pelo menos temporariamente, na presença de infeção grave	Resultados contraditórios	Sim Rastreio: Recomendado	Sim Rastreio: Recomendado
Anti-IL-17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab)	Minor Aumento do risco de infeção por <i>Candida</i> (a maioria limitada a envolvimento mucocutâneo ligeiro a moderado, não requerendo interrupção do fármaco)	Não	Não Rastreio: Não estritamente necessário	Incerto (risco teórico de progressão de TBIL) Rastreio: Recomendado
Anti-IL-23 (ustekinumab, guselkumab, risankizumab)	Minor	Sim (provavelmente baixo)	Sim (provavelmente baixo) Rastreio: Recomendado	Incerto (risco teórico de progressão de TBIL) Rastreio: Recomendado
Anti-IL-1 (anakinra)	Modesto/Major (dependendo da população) Decisão cuidadosa sobre a descontinuação do fármaco em caso de infeção	Não	Não Rastreio: Não estritamente necessário	Incerto (risco teórico de progressão de TBIL) Rastreio: Recomendado
Inibidores da JAK (tofacitinib, upadacitinib, baricitinib, povorcitinib)	Major	Sim	Sim Rastreio: Recomendado	Sim Rastreio: Recomendado

VHB: vírus da hepatite B; VVZ: vírus varicela-zoster; TB: tuberculose; TBIL: tuberculose infeção latente.

1. Fonte: Parcialmente adaptado de Valdoleiros SR, Furtado I, Silva C, Correia Gonçalves I, Santos Silva A, Vasconcelos O, et al. Prevenção e tratamento de infeções na terapêutica de doenças autoimunes. Acta Med Port. 2021;34:469-83 e de Reinwald M, Silva JT, Mueller NJ, Fortún J, Garzoni C, de Fijter JW, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Intracellular signaling pathways: tyrosine kinase and mTOR inhibitors). Clin Microbiol Infect. 2018;24:S53-70, com autorização da Elsevier.

Na experiência do nosso serviço, em contexto de consulta de prevenção e tratamento de infeções em doente sob imunomoduladores e/ou imunossuppressores, o serviço de Dermatologia foi responsável, durante o ano de 2022, pela referenciação de 29,0% (n = 306) de doentes, sendo que destes 14,1% (n = 43) foi por HS. Relativamente a estes, 72,1% (n = 31) encontravam-se sob agente biológico (67,4% n = 29 sob adalimumab; 4,7% n = 2 sob secukinumab) e os restantes em perspetiva de iniciar ou já sem uso deste tipo de terapêuticas por melhoria clínica. Dos 43 doentes avaliados, 27,9% (n = 12) realizaram tratamento de TB infeção latente e foi proposta a otimização de vacinação: anti-VHB em 41,9% (n = 18); anti-vírus hepatite A em 34,9% (n = 15); antipneumocócica com Pn13 em 86,0% (n = 37) e Pn23 em 88,4% (n = 38); anti-SARS-CoV-2 e anti-gripal em 100,0% (n = 43). Não foram efetuados diagnósticos de doenças de etiologia infecciosa durante o seguimento.

Assim, concluímos com o alerta sobre os riscos infecciosos que estas terapêuticas podem ter em doentes com HS. A avaliação pela especialidade de Doenças Infecciosas poderá ajudar a mitigar estes riscos, devendo ser recomendada para garantir a segurança e a eficácia do tratamento com agentes biológicos.

REFERÊNCIAS

1. Cabete J, Aparício Martins I, Recomendações na abordagem do doente com hidradenite supurativa. *Acta Med Port.* 2023;36:133-9.
2. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/ acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:619-44.
3. Baddley JW, Cantini F, Goletti D, Gómez-Reino JJ, Mylonakis E, San-Juan R, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- α agents). *Clin*

CONTRIBUTO DOS AUTORES

JM: Pesquisa bibliográfica, revisão dos dados da consulta, elaboração do manuscrito.

IF, TT, ALV, MAA: 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.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse 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.

4. Microbiol Infect. 2018;24:S10-20.
4. Valdoeiros SR, Furtado I, Silva C, Correia Gonçalves I, Santos Silva A, Vasconcelos O, et al. Prevenção e tratamento de infeções na terapêutica de doenças autoimunes. *Acta Med Port.* 2021;34:469-83.
5. Reinwald M, Silva JT, Mueller NJ, Fortún J, Garzoni C, de Fijter JW, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Intracellular signaling pathways: tyrosine kinase and mTOR inhibitors). *Clin Microbiol Infect.* 2018;24:S53-70.

João MATOS^{✉1}, Isabel FURTADO¹, Tiago TORRES², António Ludgero VASCONCELOS¹, Miguel ARAÚJO ABREU¹

1. Serviço de Doenças Infecciosas. Centro Hospitalar Universitário de Santo António. Porto. Portugal.

2. Serviço de Dermatologia. Centro Hospitalar Universitário de Santo António. Porto. Portugal.

✉ Autor correspondente: João Matos. u14127@chporto.min-saude.pt

Recebido/Received: 09/10/2023 - Aceite/Accepted: 16/11/2023 - Publicado Online/Published Online: 16/02/2024 - Publicado/Published: 01/03/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024

<https://doi.org/10.20344/amp.20788>



O Papel da Psiquiatria na Avaliação Multidisciplinar do Tratamento Cirúrgico da Obesidade

The Role of Psychiatry in the Multidisciplinary Evaluation of Surgical Treatment for Obesity

Palavras-chave: Cirurgia Bariátrica; Obesidade/cirurgia; Psiquiatria; Saúde Mental

Keywords: Bariatric Surgery; Mental Health; Obesity/surgery; Psychiatry

Em Portugal, cerca de 17,7% da população sofre de obesidade, uma taxa de prevalência superior aos 16,5% apurados na restante Europa.¹

O impacto da obesidade em termos psicológicos é ainda pouco claro. Com efeito, a obesidade encontra-se associada a um aumento do risco de perturbação psíquica, dado o seu impacto funcional e na qualidade de vida. Não obstante, também as perturbações mentais (e a iatrogenia de alguns dos seus tratamentos) podem precipitar e perpetuar o aumento de peso.² Deste modo, esta associação entre obesidade e doença mental deve ser tida em conta na avaliação multidisciplinar do tratamento cirúrgico da obesidade.

Atendendo ao exposto, qual será então o papel da Psiquiatria neste tratamento?

Preliminarmente, o objetivo da avaliação psicossocial não se prende com aferição diagnóstica; pretende-se assegurar e promover a segurança e eficácia do tratamento cirúrgico, mediante a identificação de potenciais vulnerabilidades individuais e elaboração de um plano de tratamento personalizado.³ Tendo em conta estas premissas, e de acordo com a Norma Orientadora da Direção-Geral de Saúde para este contexto,⁴ esta avaliação é realizada através de uma entrevista semiestruturada, que pode ser concretizada por um psiquiatra e/ou por um psicólogo. Com efeito, e de acordo com esta norma, a competência para a avaliação dos doentes e emissão de pareceres relativos à sua progressão no processo cirúrgico é atribuída a ambos os profissionais, sem distinção.

Depreende-se que, para o cumprimento da norma, a intervenção que é esperada do psiquiatra e a que é esperada do psicólogo são sobreponíveis, sendo frequente que

ambos os profissionais participem simultaneamente nesta avaliação multidisciplinar. No entanto, é evidente que a função do primeiro pode adquirir um caráter complementar, nomeadamente, para aferir contraindicações psiquiátricas para a realização desta cirurgia, diagnosticar perturbações psiquiátricas pré e pós-cirúrgicas que podem condicionar os resultados do tratamento, e na monitorização de eventuais efeitos iatrogénicos dos psicofármacos, entre outros aspetos. Tendo em conta a escassez de recursos humanos existentes no Serviço Nacional de Saúde, nomeadamente de ambos os profissionais de saúde mental visados, parece fazer sentido que a intervenção da Psiquiatria na avaliação destes indivíduos surja apenas num segundo tempo, se necessário e de forma complementar, ao invés de haver uma duplicação de tarefas.

A literatura é diminuta e as orientações existentes são vagas, razões pelas quais é imperativo unir esforços para abordar de forma mais diligente estas ambiguidades. Assim, é importante fomentar a discussão entre os profissionais desta área de modo a melhorar a sua articulação na abordagem peri-operatória destes doentes.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

SNM: Revisão da literatura e elaboração do manuscrito.

CAR, JM, AS: Revisão crítica 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.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse 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. Pordata. Taxa de obesidade – “em que países há maior e menor percentagem de pessoas, com 18 ou mais anos, com excesso de peso segundo o índice de massa corporal (IMC)?”. [consultado 2023 out 02]. Disponível em: <https://www.pordata.pt/europa/taxa+de+obesidade-3542-5044>.
2. Abiri B, Hosseinpanah F, Banihashem S, Madinehzad SA, Valizadeh M. Mental health and quality of life in different obesity phenotypes: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes*. 2022;20:63.
3. Sogg S, Friedman KE. Getting off on the right foot: the many roles of the psychosocial evaluation in the bariatric surgery practice. *Eur Eat Disord Rev*. 2015;23:451-6.
4. Direção-Geral da Saúde. Orientação n.º 028/2012 de 31/12/2012 da DGS - Boas práticas na abordagem do doente com obesidade elegível para cirurgia bariátrica. Lisboa: DGS; 2012.

Sofia NEVES MARTINS✉¹, Carolina AFONSO ROMANO¹, Joana MIRANDA^{1,2}, Ana SAMOUÇO^{1,2}

1. Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental. Centro Hospitalar Tâmega e Sousa. Penafiel. Portugal.

2. Centro de Tratamento Cirúrgico da Obesidade. Centro Hospitalar Tâmega e Sousa. Penafiel. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Sofia Neves Martins. sofianevesmartins444@gmail.com

Recebido/Received: 17/10/2023 - **Aceite/Accepted:** 20/11/2023 - **Publicado Online/Published Online:** 26/02/2024 - **Publicado/Published:** 01/03/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024

<https://doi.org/10.20344/amp.20828>



Identificar os Portadores de Hemoglobinopatia em Portugal: Desafios Atuais e Reflexão desde a Perspetiva dos Cuidados de Saúde Primários

Identifying Haemoglobinopathy Carriers in Portugal: Challenges and Considerations from a Primary Health Care Perspective

Palavras-chave: Cuidados de Saúde Primários; Hemoglobinopatia/diagnóstico; Portugal

Keywords: Hemoglobinopathies/diagnosis; Portugal; Primary Health Care

Caro Editor,

Considerámos interessante o estudo publicado por Santos *et al*.¹ Conforme salientado, os cuidados de saúde primários têm um papel importante nos programas de rastreio e o caso das hemoglobinopatias não é exceção.

Doentes com formas graves de hemoglobinopatias têm geralmente elevada morbidade.^{2,3} Embora a melhoria na prestação de cuidados médicos (devida ao progresso científico, mas também ao investimento nos sistemas de saúde),² tenha um importante papel na redução desta morbimortalidade, a prevenção e deteção precoce dos portadores assintomáticos continuam a ser medidas centrais na gestão do problema.^{2,3}

As hemoglobinopatias mantêm-se como um problema de saúde pública, com maior difusão nas últimas décadas, em consequência do aumento de movimentos migratórios das regiões historicamente identificadas como endémicas para outras áreas geográficas.^{2,4,5} Estudos publicados nos últimos anos, embora concordantes no aumento do número de doentes com hemoglobinopatia,^{2,4,5} expõem dúvidas sobre a verdadeira magnitude do problema, prevalência nos países europeus estudados, capacidade de resposta sanitária e impacto social e financeiro atual e futuro.^{2,4}

Em Portugal, a última orientação relativa à prevenção das formas graves de hemoglobinopatias é a Circular Normativa de 2004,⁶ que aconselha o rastreio de hemoglobinopatias nas mulheres em idade reprodutiva perante alterações no hemograma, mas também em mulheres (ou

parceiros) provenientes dos distritos de Beja, Évora, Faro, Leiria, Santarém e Setúbal ou imigrantes de países com alta prevalência de doença (países africanos, subcontinente indiano, Timor, Brasil e provenientes da Europa de Leste e Ásia), independentemente dos valores analíticos. No entanto, o artigo de Santos *et al*.¹ vem apontar para uma prevalência atual de portadores de talassemia sem diferença significativa a nível nacional. Esta evidência, aliada à crescente expressão da população imigrante⁷ leva-nos a refletir mais seriamente sobre a necessidade de um modelo de rastreio universal e inclusivo, com o objetivo de evitar diagnósticos apenas em fases tardias.⁸

Tendo em conta o exposto, consideramos essencial a atualização da Circular⁶ e a sensibilização de todos os profissionais, independentemente do distrito de atividade. A deteção precoce dos adultos portadores e sobretudo a identificação e aconselhamento genético dos casais em risco deve ser encarada como uma prioridade.

É importante também salientar que em algumas regiões do país existe dificuldade no acesso aos cuidados de saúde, em particular às consultas pré-concepcional e de Saúde Materna, o que dificulta a aplicação das recomendações. O projeto em curso de inclusão do rastreio da drepanocitose no Rastreio Neonatal⁹ é uma medida importante, que poderá ajudar a atuar precocemente sobre as complicações da doença e a minimizar o impacto da falta de rastreio e aconselhamento genético pré-natal.¹⁰

CONTRIBUTO DOS AUTORES

Todas as autoras colaboraram na escrita e revisão do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

As autoras declaram não ter conflitos de interesse 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

- Santos D, Barreto M, Kislaya I, Mendonça J, Machado MP, Lopes P, et al. Prevalence rate of thalassemia carriers among individuals with microcytosis or hypochromia in Portugal. *Acta Med Port.* 2023;36:467-74.
- Martínez PA, Angastiniotis M, Eleftheriou A, Gulbis B, Pereira MM, Petrova-Benedicts R, et al. Haemoglobinopathies in Europe: health & migration policy perspectives. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:97.
- World Health Organization. Executive Board, 118th Session. Thalassemia and other haemoglobinopathies: document EB118/5. Geneva: WHO; 2006.
- van Vliet ME, Kerkhoffs JL, Hartevel CL, Houwink EJ. Hemoglobinopathy prevention in primary care: a reflection of underdetection and difficulties with accessibility of medical care, a quantitative study. *Eur J Hum Genet.* 2022;30:790-4.
- Cataldo F. Immigration and changes in the epidemiology of hemoglobin disorders in Italy: an emerging public health burden. *Ital J Ped.* 2012;38:32.
- Direção-Geral da Saúde. Prevenção das formas graves de hemoglobinopatia: Circular Normativa n.º 18/DSMIA, de 07/09/2004. Lisboa: DGS; 2004.
- Lopes SM, Machado R. Relatório de imigração, fronteiras e asilo 2022. Lisboa: Serviço de Estrangeiros e Fronteiras; 2023.
- Costa SM, Sobral M, Delgado G. Hemoglobinopatias em Portugal e a intervenção do médico de família. *Rev Por Med Ger Fam.* 2016;32:416-24.
- Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Rastreio Neonatal: 83.436 recém-nascidos estudados em 2022. [consultado 2023 nov 12]. Disponível em: <https://www.insa.min-saude.pt/rastreio-neonatal-83-436-recem-nascidos-estudados-em-2022/>.
- Lobitz S, Telfer P, Cela E, Allaf B, Angastiniotis M, Johansson CB, et al. Newborn screening for sickle cell disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference. *Br J Haematol.* 2018;183:648-60.

Marta RAINHO✉¹, Elisa MELO FERREIRA¹

1. Medicina Geral e Familiar. Unidade de Saúde Familiar Luísa Todi. Unidade Local de Saúde da Arrábida. Setúbal. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Marta Rainho. marta.rainho4@gmail.com

Recebido/Received: 14/10/2023 - **Aceite/Accepted:** 22/12/2023 - **Publicado Online/Published Online:** 19/02/2024 - **Publicado/Published:** 01/03/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024

<https://doi.org/10.20344/amp.20812>



Intervenção no Consumo de Álcool durante a Gravidez em Portugal

Intervention in Alcohol Consumption during Pregnancy in Portugal

Palavras-chave: Aconselhamento; Complicações na Gravidez; Consumo de Álcool; Gravidez; Portugal

Keywords: Alcohol Drinking; Counseling; Portugal; Pregnancy; Pregnancy Complications

O consumo de álcool durante a gravidez está associado a diversas complicações obstétricas e neonatais, sendo a principal causa prevenível de doenças do neurodesenvolvimento, tais como a síndrome alcoólica fetal.¹

Não existe quantidade, *timing* ou tipo de bebida alcoólica considerados seguros durante a gravidez, e mesmo a ingestão inferior a 70 g por semana encontra-se associada a um risco aumentado de complicações. Os fatores de risco para manutenção do consumo de álcool durante a gravidez são: idade materna avançada, estado socioeconómico precário, estar solteira, número de filhos, hábitos tabágicos ativos, gravidez não desejada, e um ambiente familiar disfuncional.²

Alguns estudos sugerem que a gravidez é um período de oportunidade para ajudar as mulheres com consumos problemáticos de álcool, com uma média de redução de risco de 70% a 80%, independentemente do trimestre, número de gestações anteriores, história pessoal de perturbação do uso de álcool (PUA) e risco genético.³

Em Portugal, estimou-se que 14,6% das mulheres que mantinham ingestão de álcool mesmo após saberem que estavam grávidas correspondiam a um grupo de risco para desenvolvimento de PUA.⁴ Segundo o Consórcio Português de Dados Obstétricos, 'alcoólismo recente' foi reportado em 297 de um total de 27 377 nascimentos em 2022 (correspondendo a 1,08% dos nascimentos em Portugal).⁵ É de referir que não é claro o que este termo traduz, e se tem como implicação ações de aconselhamento ou referência para estas mulheres.

Mesmo assim, a maioria dos autores admite que o consumo de álcool durante a gravidez é subreportado, o que significa que estes números não correspondem à real dimensão do problema.

O Programa Nacional para Vigilância da Gravidez de Baixo Risco da Direção-Geral da Saúde defende como estratégia para esta problemática disponibilizar intervenções psicossociais para a cessação do consumo de álcool e

referenciar para ajuda especializada as grávidas que não são capazes de abandonar os consumos.

Porém, constata-se que os poucos programas terapêuticos disponíveis em Portugal para esta população têm um número reduzido de doentes a frequentá-los quando consideramos os números previamente referidos. Tal leva-nos a questionar se estes casos estão a ser consistentemente identificados, se as doentes resistem à referência proposta, se não estão a ser devidamente referenciadas para estruturas especializadas, ou se podemos admitir um conjunto de todos estes fatores. O impacto das consequências do consumo de álcool na gestação é grande, pelo que todos os médicos devem estar atentos a esta problemática e agir, o mais precocemente possível, reforçando-se a referência pela parte de Obstetrícia e Medicina Geral e Familiar às unidades de tratamento especializadas dos casos refratários à interrupção do consumo de álcool. Devem ser ainda tidas em conta estratégias para aumentar a sensibilização da comunidade médica para o tema, através da sua divulgação na literatura, e a criação de sessões de informação dirigidas aos profissionais de saúde.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

IMP: Pesquisa bibliográfica e esboço do manuscrito.

IV, VN: Revisão crítica do manuscrito.

JT: Conceção do trabalho e revisão crítica 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 interesse 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

- Williams JF, Smith VC. Fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics*. 2015;136:e1395-406.
- O'Keeffe LM, Kearney PM, McCarthy FP, Khashan AS, Greene RA, North RA, et al. Prevalence and predictors of alcohol use during pregnancy: findings from international multicentre cohort studies. *BMJ Open*. 2015;5: e006323.
- Edwards AC, Ohlsson H, Svikis DS, Sundquist J, Sundquist K, Kendler KS. Protective effects of pregnancy on risk of alcohol use disorder. *Am J Psychiatry*. 2019;176:138-45.
- Carapinha L, Ribeiro C, Lavado E, Castro M, Ribeiro C, Barata A, et al. O consumo de álcool na gravidez. Lisboa: Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências; 2015. [consultado 2023 jun 19]. Disponível em: https://www.sicad.pt/BK/EstatisticalInvestigacao/EstudosConcluidos/Lists/SICAD_ESTUDOS/Attachments/157/Relatorio_Divulgacao_EstudoAlcoolGravidez.pdf.
- Consórcio Português de Dados Obstétricos. Dados. 2021. [consultado 2023 jun 19]. Disponível em: <https://cpdo.virtualcare.pt/dados-obstetricos/>.

Inês MATOS PEREIRA^{✉1}, Inês VIDÓ¹, Violeta NOGUEIRA¹, Joana TEIXEIRA¹

1. Unidade de Alcoologia e Novas Dependências. Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa. Lisboa. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Inês Matos Pereira. inesdmpereira@gmail.com

Recebido/Received: 04/12/2023 - **Aceite/Accepted:** 05/01/2023 - **Publicado Online/Published Online:** 28/02/2024 - **Publicado/Published:** 01/03/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024

<https://doi.org/10.20344/amp.21059>





PubMed



www.actamedicaportuguesa.com