

# AMP

ACTA  
MÉDICA  
PORTUGUESA

A Revista Científica da Ordem dos Médicos



12 | 24

Número 12  
Série II  
Lisboa

Volume 37  
Dezembro 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](mailto:secretariado@actamedicaportuguesa.com)

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

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

**AMP37(12) - Dezembro 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/normas-de-publicacao>

**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 Franklím 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 Vasculár da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

#### Carlos Sottomayor

Presidente do Colégio de Especialidade de Oncologia 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 Neuroradiologia 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 Patrícia 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 Durão

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 Cardiorrástica 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.

#### Luís Cadinha

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

#### Luís Lopes

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

#### Luís 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 Adicologia 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.

#### Sofia Vidigal e Almada

Representante do Colégio da Competência de Medicina Aeronáutica 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.



## Síndromes de Fadiga Pós-Infeção na Era da COVID Longa: O Caso da Encefalomielite Miálgica/Síndrome de Fadiga Crónica

### Post-Infection Fatigue Syndromes in the Era of Long COVID: The Case of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome

Nuno SEPÚLVEDA<sup>1,2</sup>, João MALATO<sup>2,3</sup>, João Carlos WINCK<sup>4,5</sup>, António VAZ CARNEIRO<sup>6</sup>, Joan SERRA HOFFMAN<sup>7</sup>, Jaime BRANCO<sup>8,9,10</sup>

Acta Med Port 2024 Dec;37(12):819-822 ▪ <https://doi.org/10.20344/amp.21845>

**Palavras-chave:** COVID-19/complicações; Síndrome de COVID-19 Pós-Aguda; Síndrome de Fadiga Crónica  
**Keywords:** COVID-19/complications; Fatigue Syndrome, Chronic; Post-Acute COVID-19 Syndrome

#### COVID longa como sequela da pandemia de COVID-19

Faz mais de quatro anos que a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o início da pandemia de COVID-19. Agora, a doença já não é considerada uma prioridade de saúde pública em Portugal. Contudo, este período de maior acalmia tem revelado um outro problema já reconhecido pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) e pela comunidade médica portuguesa: alguns indivíduos continuam a manifestar vários sintomas após a aparente resolução da infeção pelo novo coronavírus. Alguns desses indivíduos parecem entrar numa fase crónica dos seus sintomas. Quando a duração dos sintomas atinge a barreira dos três meses, esses indivíduos recebem um diagnóstico de 'COVID longa' ou de 'condição pós-COVID-19'.

O quadro clínico desses pacientes é bastante variável,<sup>1</sup> podendo prevalecer um cansaço persistente e profundo sem razão aparente e um mal-estar após atividades físicas, mentais e emocionais. Em particular, esse mal-estar pós-esforço (*post-exertional malaise* ou PEM) só desaparece ao fim de mais de 24 horas, o que sugere um processo lento de recuperação por parte do organismo. Os doentes de COVID longa podem também relatar a presença de cefaleias, problemas de concentração, perdas de memória, dispneia, entre outros sintomas.

#### COVID longa e as síndromes de fadiga pós-infeção

A COVID longa pode ser enquadrada na família das síndromes de fadiga pós-infeção (SFPI). Estas síndromes, tipicamente crónicas, podem ocorrer como uma sequela de um surto epidémico. As SFPI são frequentemente reporta-

das e investigadas pelas entidades de saúde oficiais, mas o seu interesse clínico e científico torna-se residual com o passar do tempo. Um exemplo ilustrativo dessa situação é a síndrome de fadiga crónica pós-Ébola que foi reportada após o surto de Ébola, na África Ocidental, entre 2014 e 2016. Em 2017, esta síndrome constava nos conhecidos relatórios *The Global Burden of Disease* (GBD),<sup>2</sup> tendo desaparecido dos relatórios mais recentes.<sup>3</sup>

A deteção destas síndromes torna-se problemática quando os seus casos ocorrem sem um forte enquadramento epidemiológico. Muitos casos parecem cair num limbo em que, apesar de ultrapassada a fase aguda da infeção, o paciente vai passando de especialista em especialista, sem que nenhum deles consiga estabelecer um diagnóstico concreto ou uma terapêutica adequada.

#### Encefalomielite miálgica/síndrome de fadiga crónica

Este limbo clínico é vivido diariamente por muitos pacientes de encefalomielite miálgica/síndrome de fadiga crónica (EM/SFC), uma das SFPI mais conhecidas.<sup>4</sup> Os escassos dados epidemiológicos para a EM/SFC apontam para uma origem infecciosa em cerca de 70% dos casos diagnosticados; os restantes 30% parecem ter sido desencadeados por exposições a químicos, cirurgias, situações profissionais desgastantes, entre outras.<sup>4</sup> Contudo, a atual evidência científica sugere que a EM/SFC tem uma origem autoimune, quando desencadeada por uma infeção.<sup>5</sup> Uma autoimunidade descontrolada foi também equacionada na patogénese da COVID longa.<sup>1</sup>

1. Faculty of Mathematics & Information Science. Warsaw University of Technology. Varsóvia. Polónia.
2. Centro de Estatística e Aplicações (CEAUL). Faculdade de Ciências. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.
3. Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.
4. Cardiovascular R&D Centre (UnIC). Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.
5. Unidade de Pneumologia. Instituto CUF Porto. Porto. Portugal.
6. Instituto de Saúde Baseada na Evidência (ISBE). Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.
7. Aliança Millions Missing. Lisboa. Portugal.
8. Departamento de Reumatologia. Unidade Local de Saúde de Lisboa Ocidental. Lisboa. Portugal.
9. Comprehensive Health Research Centre (CHRC). NOVA Medical School. Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa. Portugal.
10. NOVA Medical School. Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Nuno Sepúlveda. [nuno.sepulveda@pw.edu.pl](mailto:nuno.sepulveda@pw.edu.pl)

Recebido/Received: 21/05/2024 - Aceite/Accepted: 12/07/2024 - Publicado Online/Published Online: 07/10/2024 - Publicado/Published: 02/12/2024  
Copyright © Ordem dos Médicos 2024



Sendo o diagnóstico da EM/SFC feito a partir da exclusão de doenças conhecidas, juntamente com a satisfação de um conjunto de sintomas-chave (*vide* Tabela 1), é difícil conhecer a realidade epidemiológica da doença na população. Contudo, uma revisão sistemática dos estudos epidemiológicos publicados até agora sugere uma prevalência de 0,89% [95% CI = (0,60% - 1,33%)] utilizando o critério de diagnóstico acordado pela agência Centers for Disease Control and Prevention dos Estados Unidos da América (Tabela 1).<sup>6</sup> Estas estimativas, sendo extrapoladas para uma população residente de 10 467 366 habitantes em Portugal<sup>7</sup>, traduz-se num total de cerca de 93 160 [95% CI = (62 804 - 139 216)] pessoas afetadas no país.

Num contexto oficial, a OMS reconhece a EM/SFC como uma doença neurológica desde 1969. De acordo com o *International Classification of Diseases, 11<sup>th</sup> revision* (ICD-11), a doença está classificada dentro das doenças do

sistema nervoso, com o código 8E49, “síndrome de fadiga após infeção viral”. A doença também tem um reconhecimento oficial nos Estados Unidos da América, Austrália, Reino Unido e França. Em Portugal, a EM/SFC, conjuntamente com a fibromialgia, figuram no Plano Nacional Contra as Doenças Reumáticas de 2005, estando dentro das “síndromes de dor e fadiga crónicas”.

Na prática, os profissionais de saúde, incluindo médicos de família, tendem a desconfiar da existência da EM/SFC como entidade clínica verdadeira,<sup>8</sup> mesmo no Reino Unido onde há um maior reconhecimento da doença. Como tal, os planos de tratamentos são amiúde virados para a gestão da saúde mental dos pacientes, tais como a terapia cognitivo-comportamental modificada ou a terapia do exercício gradual. A terapia cognitivo-comportamental modificada parece trazer alguns benefícios para os pacientes a curto-prazo (e.g., redução dos níveis de ansiedade), mas não a

**Tabela 1** – Três critérios internacionalmente reconhecidos para o diagnóstico de EM/SFC que assentam em duas condições de base: (i) redução da capacidade ou mesmo total incapacidade em executar atividades (profissionais, educacionais ou pessoais) que eram passíveis de serem executadas antes do início da doença; (ii) fadiga que persiste por mais de seis meses, que não seja resultante de um esforço excessivo (por exemplo, excesso de trabalho), que não existia antes do início da doença, e que não possa ser explicada por uma outra doença conhecida.

Critério de diagnóstico (país)	Descrição
Centers for Disease Control and Prevention (EUA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Presença de pelo menos quatro sintomas dentro dos seguintes oito sintomas-chave: (i) perturbações no sono que não conducentes à recuperação da fadiga ou à resolução dos sintomas; (ii) odinofagia (dores de garganta); (iii) sintomas de gripe; (iv) gânglios linfáticos dolorosos; (v) problemas de memória recente ou de concentração; (vi) mialgias (dores musculares); (vii) dores em múltiplas articulações sem tumefação ou eritema visíveis; (viii) mal-estar após esforço.</li> </ul>
<i>Canadian Consensus Criteria</i> (Canadá)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mal-estar após esforço em que os sintomas podem agravar-se após um esforço físico, mental, físico ou emocional;</li> <li>Perturbações no sono que não leva à recuperação da fadiga ou à resolução dos sintomas;</li> <li>Presença de dor (muscular, articular ou cefaleia);</li> <li>Pelo menos dois sintomas dentro dos seguintes: (i) confusão mental (obnubilação mental ou <i>brain fog</i>); (ii) problemas de memória recente e de concentração; (iii) desorientação; (iv) dificuldade em processar a informação; (v) distúrbios na capacidade sensorial e perceptiva;</li> <li>Pelo menos um sintoma de no mínimo dois dos seguintes domínios: (i) autonómico (e.g., intolerância ortostática, problemas urinários); (ii) neuro-endócrino (extremidades frias, dificuldade na regulação da temperatura corporal); (iii) imunológico (e.g., odinofagia ou adenopatias dolorosas).</li> </ul>
National Academy of Medicine (EUA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Redução da capacidade ou mesmo total incapacidade em executar atividades (profissionais, educacionais ou pessoais) que eram passíveis de serem executadas antes do início da doença;</li> <li>Fadiga que persiste por mais de seis meses, que não seja resultante de um esforço excessivo (por exemplo, excesso de trabalho), que não existia antes do início da doença;</li> <li>Mal-estar após esforço onde os sintomas podem agravar-se após um esforço físico, mental ou emocional;</li> <li>Perturbações no sono que não leva à recuperação da fadiga ou à resolução dos sintomas;</li> <li>Presença de um problema cognitivo (e.g., dificuldade em pensar, recordar, formar ou mesmo verbalizar um pensamento) ou de intolerância ortostática (e.g., desmaio, náusea) ou ambos.</li> </ul>

longo prazo. Por sua vez, a terapia de exercício gradual, após um período de recomendação pelo National Institute for Clinical Excellence do Reino Unido, é atualmente desaconselhada pela mesma instituição, pela possibilidade de provocar PEM. Em Portugal, existem orientações para o diagnóstico e para a prática clínica em COVID longa desde 2022 (norma número 002/2022 do SNS), o que não se passa para a EM/SFC. Para colmatar esta ausência de orientações, sugerimos a criação de uma norma baseada nas práticas consensuais de diagnóstico e de tratamento produzidas pela Rede Europeia em EM/SFC (EUROMENE) em 2021.<sup>9</sup>

A mesma descrença na existência da EM/SFC tem, também, fortes repercussões fora do âmbito da prática clínica. Em termos científicos, uma das repercussões vem dos relatórios GBD que têm como principal objetivo estimar o impacto de doenças e lesões em métricas de saúde, tais como a taxa de mortalidade, a qualidade de vida ajustada pela idade, ou os anos de vida ajustados pela incapacitação. Por sua vez, as estimativas destas métricas guiam os decisores políticos no financiamento, na afetação de recursos e nas políticas a seguir nos sistemas nacionais de saúde. O relatório mais atual contabiliza 371 doenças/lesões catalogadas, no qual a COVID longa parece estar representada na categoria “*Other COVID-19 outcomes*”.<sup>3</sup> Qualquer menção a EM/SFC está ausente desse relatório.

A ausência da EM/SFC deste relatório de grande disseminação torna a condição invisível para o mundo. Esta invisibilidade leva à simples desconsideração do impacto direto da doença na vida dos pacientes bem como do impacto ‘técnico’ em métricas ligadas à qualidade de vida, ao grau de incapacitação, ou mesmo tempo de sobrevivência. A mesma invisibilidade também conduz à situação de inexistência de políticas sociais ou de saúde pública (e.g., aposentação por invalidez ou a criação de clínicas especializadas neste tipo de doenças complexas) que sirvam de apoio aos indivíduos afetados e às suas famílias.<sup>10</sup>

### Uma janela de esperança para os pacientes de COVID longa e EM/SFC

Nos passados dias 3 e 4 de abril de 2024, ocorreu em Lisboa a primeira conferência internacional dedicada aos avanços clínicos e científicos em COVID longa e EM/SFC. Esta conferência inédita teve a peculiaridade de ter sido organizada por pacientes e voluntários, a que se juntaram espontaneamente clínicos e investigadores de prestígio internacional na partilha do seu conhecimento [Fig. 1 do Apêndice 1 (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/21845/15531>)]. A sugestão principal da conferência

foi a criação de um centro especializado nacional, focado no diagnóstico, na gestão clínica e na investigação de EM/SFC e outras SFPI.

Existe, portanto, evidência científica disponível para criar normas de orientação clínica de diagnóstico e de tratamento para EM/SFC em Portugal. A criação dessas normas e a sua divulgação no SNS são então uma prioridade na resposta às necessidades específicas deste grupo clínico.

### CONTRIBUTO DOS AUTORES

NS: Redação do rascunho, revisão de literatura, revisão crítica do manuscrito.

JM, JCW, AVC, JMF, JB: Revisão de literatura, redação e revisão crítica do manuscrito.

Todos autores aprovaram a versão final a ser publicada.

### 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

NS recebeu bolsas ou contratos da União Europeia, PvSTATEM e da Polish National Agency for Academic Exchange; recebeu apoio do Centro de Estatística e Aplicações da Universidade de Lisboa para participar na *1st International Conference on the Clinical and Scientific Advances in ME/CFS and Long COVID*; é presidente da Secção de Biometria da Sociedade Portuguesa de Estatística.

JM recebeu apoio do Centro de Estatística e Aplicações da Universidade de Lisboa para participar na *International ME/CFS Research Conference*; recebeu um fundo de viagem para oradores internacionais para participar na NGSchool 2022.

JSH é cofundador da Aliança Millions Missing.

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

### FONTES DE FINANCIAMENTO

NS e JM foram parcialmente financiados por fundos nacionais através da Fundação para a Ciência e a Tecnologia no âmbito do projeto UIDB/00006/2020 (<https://doi.org/10.54499/UIDB/00006/2020>).

## REFERÊNCIAS

1. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21:133-46.
2. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet.* 2018;392:1789-858.
3. Ferrari AJ, Santomauro DF, Aali A, Abate YH, Abbafati C, Abastabar H, et al. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021. *Lancet.* 2024;403:2133-61.
4. Rivera MC, Mastronardi C, Silva-Aldana CT, Arcos-Burgos M, Lidbury BA. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a comprehensive review. *Diagnostics.* 2019;9:91.
5. Blomberg J, Gottfries CG, Elfaitouri A, Rizwan M, Rosén A. Infection elicited autoimmunity and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an explanatory model. *Front Immunol.* 2018;9:229.
6. Lim EJ, Ahn YC, Jang ES, Lee SW, Lee SH, Son CG. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Transl Med.* 2020;18:100.
7. Instituto Nacional de Estatística. Estatísticas demográficas: 2022. Lisboa: INE; 2023. p. 19.
8. Pheby DF, Araja D, Berkis U, Brenna E, Cullinan J, de Korwin JD, et al. A literature review of GP knowledge and understanding of ME/CFS: a report from the socioeconomic working group of the European Network on ME/CFS (EUROMENE). *Medicina.* 2021;57:1-17.
9. Nacul L, Authier FJ, Scheibenbogen C, Lorusso L, Helland IB, Martin JA, et al. European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EUROMENE): expert consensus on the diagnosis, service provision, and care of people with ME/CFS in Europe. *Medicina.* 2021;57:510.
10. Ūstūnkaya T, Machin R. Hidden from sight: why the complexity of ME/CFS needs to be recognised by policy makers. *People, Place and Policy.* 2021;15:91-9.



# Schizophreniform Disorder Related Hospitalizations: A Clinical and Demographic Analysis of a National Hospitalization Database

## Hospitalizações por Perturbação Esquizofreniforme: Uma Análise Clínica e Demográfica de uma Base de Dados Nacional

Inês TEIXEIRA DA CUNHA<sup>1</sup>, Celeste SILVEIRA<sup>2</sup>, Alberto FREITAS<sup>3</sup>, Manuel GONÇALVES PINHO<sup>4,5</sup>  
Acta Med Port 2024 Dec;37(12):823-830 ▪ <https://doi.org/10.20344/amp.21714>

### ABSTRACT

**Introduction:** Schizophreniform disorder manifests itself with similar symptoms to schizophrenia, but it is distinguished from the latter by its shorter duration, varying between at least one and six months. This study aimed to describe and analyze schizophreniaform disorder related hospitalizations in a national hospitalization database.

**Methods:** We planned a descriptive retrospective study using a nationwide hospitalization database containing all hospitalizations registered in Portuguese mainland public hospitals from 2008 to 2015. Hospitalizations with a primary diagnosis of schizophreniaform disorder were selected based on the International Classification of Diseases version 9, Clinical Modification (ICD-9-CM) code of diagnosis 295.4x. Data regarding birth date, sex, residence address, diagnoses, length of stay, discharge status, and hospital charges were obtained. Comorbidities were analyzed using the Charlson Index Score. Independent Sample *t* tests were performed to assess differences in continuous variables with a normal distribution and Mann-Whitney-U tests when no normal distribution was registered.

**Results:** In Portuguese mainland public hospitals, a total of 594 hospitalizations with a primary diagnosis of schizophreniaform disorder occurred during the eight-year study period. Most, 72.1% (n = 428), were observed in male patients. The mean age at admission was 34.34 years in male patients and 40.19 years in female patients. The median length of stay was 17.00 days and in-hospital mortality was 0.5% (n = 3). Only 6.1% (n = 36) of the hospitalization episodes had one or more registered comorbidities. Forty-one readmissions were documented.

**Conclusion:** Hospitalizations with a primary diagnosis of schizophreniaform disorder occur more frequently in young male patients. This is, to the best of our knowledge, the first nationwide study analyzing all hospitalizations due to this diagnosis in Portugal.

**Keywords:** Hospitalization; Psychotic Disorders

### RESUMO

**Introdução:** A perturbação esquizofreniforme manifesta-se com sintomas semelhantes aos da esquizofrenia, mas distingue-se desta pela sua duração mais curta, que varia entre um e seis meses. O objetivo deste estudo foi descrever e analisar as hospitalizações por perturbação esquizofreniforme numa base de dados nacional de internamentos.

**Métodos:** Planeámos um estudo retrospectivo, utilizando uma base de dados de hospitalizações a nível nacional, contendo todos os internamentos registados em hospitais públicos de Portugal Continental entre 2008 e 2015. As hospitalizações com diagnóstico primário de perturbação esquizofreniforme foram selecionadas com base no código de diagnóstico 295.4x da Classificação Internacional de Doenças versão 9, Modificação Clínica (CID-9-CM). Foram obtidos dados relativos à data de nascimento, ao sexo, à zona de residência, aos diagnósticos, à duração do internamento (*length of stay*), ao estado de alta e às despesas hospitalares. As comorbilidades foram analisadas com recurso à pontuação do índice de Charlson. Foram efetuados testes *t* para amostras independentes para avaliar diferenças em variáveis contínuas com distribuição normal e testes Mann-Whitney-U quando esta distribuição não foi registada.

**Resultados:** Nos hospitais públicos de Portugal Continental, ocorreu um total de 594 internamentos com o diagnóstico primário de perturbação esquizofreniforme durante o período de oito anos selecionado. A maioria, 72,1% (n = 428), estava associada a doentes do sexo masculino. A idade média de admissão foi de 34,34 anos nos homens e de 40,19 anos nas mulheres. A mediana do *length of stay* foi de 17,00 dias e a mortalidade intra-hospitalar foi de 0,5% (n = 3). Apenas 6,1% (n = 36) dos episódios de internamento tinham uma ou mais comorbilidades registadas. Foram documentados 41 reinternamentos.

**Conclusão:** As hospitalizações com o diagnóstico principal de perturbação esquizofreniforme ocorrem mais frequentemente em doentes jovens do sexo masculino. Tanto quanto é do conhecimento dos autores, este é o primeiro estudo de âmbito nacional que analisa todos os internamentos por este diagnóstico em Portugal.

**Palavras-chave:** Hospitalização; Perturbações Psicóticas

1. Faculty of Medicine. Universidade do Porto. Porto. Portugal.
2. Psychiatry Service. Unidade Local de Saúde São João. Porto. Portugal.
3. CINTESIS@RISE. Department of Community Medicine, Information and Health Decision Sciences (MEDCIDS). Faculty of Medicine. Universidade do Porto. Porto. Portugal.
4. CINTESIS@RISE. Department of Clinical Neurosciences and Mental Health. Faculty of Medicine. Universidade do Porto. Porto. Portugal.
5. Department of Psychiatry and Mental Health. Unidade Local de Saúde Tâmega e Sousa. Penafiel. Portugal.

✉ Autor correspondente: Inês Teixeira da Cunha. [inestcunha08@hotmail.com](mailto:inestcunha08@hotmail.com)

Recebido/Received: 23/04/2024 - Aceite/Accepted: 24/07/2024 - Publicado Online/Published Online: 06/09/2024 - Publicado/Published: 02/12/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024



## KEY MESSAGES

- Schizophreniform disorder manifests itself with similar symptoms to schizophrenia. These two entities are distinguished by temporal criteria, with schizophreniform disorder's duration from onset being between one and six months.
- We found that, in Portugal, between 2008 and 2015, hospitalizations with a primary diagnosis of schizophreniform disorder occurred mainly in young male patients.
- Despite the existence of various limitations, this paper managed to describe and detail the clinical and sociodemographic trends of these patients.

## INTRODUCTION

Psychosis can be defined as a clinical syndrome, composed of symptoms related to a change in the perception of reality. It can occur in a wide range of conditions, and therefore, the differential diagnosis of the first episode of psychosis includes psychiatric disorders as well as nonpsychiatric medical conditions that cause secondary psychosis.<sup>1-3</sup>

Initially proposed by Gabriel Langfeldt in 1939 in the book "The Schizophreniform States", the term 'schizophreniform psychosis' referred to a group of psychoses similar to schizophrenia, but with a better prognosis.<sup>4</sup> Afterwards, in 1980, the term 'schizophreniform disorder' appeared for the first time in the American psychiatric nomenclature, in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3<sup>rd</sup> edition (DSM-3).<sup>5</sup> This diagnostic category meant to include patients with good-prognosis, nonaffective psychosis who could not yet be diagnosed with schizophrenia, since the symptoms lasted less than six months.<sup>6</sup>

Since then, many studies have questioned the validity of schizophreniform disorder as a distinct diagnostic entity.<sup>6,7</sup>

A review of the literature on schizophreniform disorder by Strakowski concluded that "the vast majority of patients diagnosed with schizophreniform disorder go on to develop other psychiatric syndromes", such as schizophrenia or schizoaffective disorder. Even though there were patients who exhibited recovery consistent with the original diagnosis, the author stated that this subgroup was composed of a very small percentage of people, since "the rate of schizophreniform disorder has been observed to be less than 5% of all patients with a first episode of psychosis".<sup>6,8,9</sup>

The fact that this entity revealed itself to be so unstable led to it being considered as having no diagnostic value.<sup>7</sup> Moreover, since the main concern was generally related to the alternative diagnosis that the patient would later acquire, the use of this term in clinical practice was considered to provide little prognostic information.<sup>6</sup>

Strakowski, who proposed replacing this diagnosis with "psychosis not otherwise specified", claimed the term 'schizophreniform' was suggestive of a possibly wrong association with schizophrenia, potentially leading to inappropriate treatment.<sup>6</sup>

At the moment, it is still possible to find this diagnosis in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5<sup>th</sup> edition, text revision (DSM-5-TR).<sup>10</sup> However, it is not present in the current International Classification of Diseases, 11<sup>th</sup> edition (ICD-11),<sup>11</sup> or in the International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> edition (ICD-10),<sup>12</sup> despite having appeared in the International Classification of Diseases, 9<sup>th</sup> Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM).<sup>13</sup> In ICD-10, the diagnoses of schizophreniform disorder and brief psychotic disorder are replaced by acute and transient psychotic disorders.<sup>14</sup>

According to the DSM-5-TR, psychotic disorders such as schizophrenia and schizophreniform disorder "are defined by abnormalities in one or more of the following five domains: delusions, hallucinations, disorganized thinking (speech), grossly disorganized or abnormal motor behavior (including catatonia) and negative symptoms".<sup>10</sup> These two entities are distinguished by temporal criteria, with schizophreniform disorder's duration from onset being between one and six months.<sup>3</sup>

In the literature, the difference between sexes in first-episode psychosis is a controversial topic.<sup>15</sup> While some authors claim that schizophreniform disorder affects mostly men, others argue that this entity affects both sexes equally.<sup>16,17</sup> Its age of onset is between 18 and 24 years old for men and between 24 and 35 years old for women.<sup>18</sup> The incidence rate is currently higher in developing countries.<sup>19</sup>

This disorder disturbs people's daily lives and has a huge impact on their performance at work or school, leading to a higher risk of depression and suicide.<sup>20-22</sup>

Furthermore, research also shows that "psychotic disorders are considered to be the most expensive mental illnesses in terms of costs of care per patient".<sup>23</sup>

Even though many studies have been developed to describe psychotic disorders, their focus usually consists of schizophrenia, consequently, there is not enough evidence available about schizophreniform disorder trends.

In Portugal, to our knowledge, no study has yet been carried out on schizophreniform disorder hospitalizations at a national level. Therefore, the primary aim of this study



was to analyze schizophreniform disorder hospitalizations in a nationwide administrative database. The secondary aims consisted of describing and detailing the clinical and sociodemographic trends of these patients.

## METHODS

### Study design

A descriptive retrospective observational study was carried out using a database provided by Administração Central do Sistema de Saúde I.P. (ACSS).

### Setting

The study included information from all schizophreniform disorder hospitalizations registered in Portuguese mainland public hospitals from 2008 to 2015.

### Participants

In Portugal, most hospitalizations in all medical specialties take place in the public sector (approximately 70%).<sup>24</sup> Therefore, all patients admitted to public hospitals between 2008 and 2015 were included in this study. This was the selected time interval since, until 2008, some psychiatric hospitals were excluded from the database because they were not regarded as acute care level hospitals.

The identification of hospitalizations with a primary diagnosis of schizophreniform disorder was based on the International Classification of Diseases version 9, Clinical Modification (ICD-9-CM) code of diagnosis 295.4x.

The database does not have an identification variable for each patient. Therefore, we carried out an anonymous identification process through a sequential count of matching cases based on three variables: date of birth, residence address and sex.

### Variables and statistical methods

For each patient hospitalized with a primary diagnosis of schizophreniform disorder, we gathered data about birth date, sex, residence address, diagnoses, length of stay (LoS), discharge status and hospital charges.

Categorical variables were described as absolute values and relative frequencies. The variable 'age' was presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD). Length of stay was described using median and interquartile range (IQR).

For the variables 'sex', 'age', 'LoS' and 'in-hospital mortality', we performed a subgroup analysis dividing the patients into two groups – the first group was aged 40 years or younger and the second group was aged older than 40 years old. This analysis was executed, taking into account that acute episodes of schizophrenia are more common up to the age of 40 and thinking of schizophreniform disorder as a potential diagnosis prior to a diagnosis of schizophrenia.

Comorbidities were analyzed using the Charlson Index Score.<sup>25</sup>

Independent sample *t* tests were performed to assess differences in continuous variables with a normal distribution and Mann-Whitney-U tests when no normal distribution was registered. A significance level of 0.05 was considered.

To analyze the evolution of the number of hospitalizations over time, we performed a linear regression between the variables 'year' and 'number of hospitalizations per year'.

To obtain the mean direct estimated cost of each hospitalization, we calculated the mean of the variable 'hospital charges'.

All data was analyzed using IBM SPSS Statistics TM® v29 for MacOS®.

### Data sources

To calculate hospitalization charges, expenditure tables related to the Portuguese National Health Service hospital reimbursements, defined by a governmental decree in 2009 (in Diário da República),<sup>26</sup> were used. These costs were estimated by implementing a diagnosis-related groups (DRG)-based budget allocation model.

The number of Portuguese inhabitants was obtained in Instituto Nacional de Estatística (INE) reports, to determine hospitalization rates per 100 000 inhabitants.

### Data access and cleaning methods

For this analysis, we used a database including anonymized data from all schizophreniform disorder's hospitalizations registered in Portuguese public hospitals from 2008 to 2015. There were no missing data concerning the analyzed variables.

### Ethical considerations

The study design was approved by the Ethical Committee of the Faculty of Medicine, University of Porto (220/CE-FMUP/2023).

## RESULTS

In Portuguese public hospitals, between 2008 and 2015, there was a total of 594 hospitalizations with a primary diagnosis of schizophreniform disorder, comprising a total of 553 patients.

The majority of these hospitalizations occurred in male patients (72.1%; *n* = 428), while, in terms of age at admission, female patients were older than male patients, with a mean age of 40.19 vs 34.34, respectively (*p* < 0.001). Individuals aged between 31 and 50 years old had the biggest percentage of hospitalizations (43.3%; *n* = 257), followed by those between 18 and 30 years old (35.0%; *n* = 208) and between 51 and 70 years old (13.5%; *n* = 80). Also, 6.7%

of the hospitalizations belonged to patients under 18 years old ( $n = 40$ ) and the remaining 1.5% to those older than 70 years old ( $n = 9$ ). Women had a median LoS of 20.00, while men had a median LoS of 16.50. The difference between the median LoS in the two sexes was not statistically significant ( $p = 0.050$ ). In-hospital mortality was 0.5%, with the occurrence of three deaths. Patients with fatal outcomes were all aged over 45 and two of them had registered comorbidities (Table 1).

Another analysis dividing the patients into two groups – first group aged 40 years or younger and the second group aged older than 40 – revealed that 65.3% ( $n = 388$ ) of the hospitalizations occurred in the first group and 34.7% ( $n = 206$ ) in the second. In the first group, most patients were male (78.6%;  $n = 305$ ) and the mean age at admission was 27.71 for men and 27.53 for women. Additionally, the difference between the median LoS in both sexes (17.00 in male patients vs 20.00 in female patients) was not statistically significant ( $p = 0.068$ ). Regarding the group of people aged over 40, 59.7% ( $n = 123$ ) of the hospitalizations occurred in male patients and the remaining 40.3% ( $n = 83$ ) in female patients. A mean age at admission of 50.78 for men and 52.86 for women was registered. Once again, there were no statistically significant differences ( $p = 0.280$ ) between the median LoS in both sexes (16.00 in men vs 19.00 in women). It is also worth mentioning that, between the two groups, the difference between the median LoS was not statistically significant ( $p = 0.718$ ) (Table 2).

Between 2008 and 2015, forty-one readmissions were registered. 92.7% ( $n = 38$ ) of these belonged to male pa-

tients; 48.8% ( $n = 20$ ) of the readmissions occurred in patients aged between 18 and 30 years old and 43.9% ( $n = 18$ ) in patients aged between 31 and 50 years old. There was one patient included in the 51 - 70 age group and two individuals older than 70 years old. No underaged patients were readmitted. There were no statistically significant differences regarding the median LoS between men and women ( $p = 0.352$ ). Furthermore, there were also no differences concerning the median LoS in primary hospitalizations versus readmissions ( $p = 0.416$ ).

To analyze the evolution of the number of admissions over the entire study period, a linear regression between the variables year and number of hospitalizations per year was performed, which was not statistically significant ( $r = 0.322$ ;  $p = 0.436$ ). 2015 was the year with the most patients admitted to Portuguese public hospitals (17.3%;  $n = 103$ ), which equals 1.04 hospitalizations per 100 000 inhabitants. This year was also the one in which the mean age of the hospitalized patients was higher (39.26) and with the shortest median LoS (12.00) (Table 3).

Only 6.1% ( $n = 36$ ) of the hospitalization episodes had one or more registered comorbidities. The mean Charlson Comorbidity Index Score between all patients was 0.08. Most of the individuals (91.6%) were non-smokers.

The mean direct estimated cost of each hospitalization was €3598.48.

## DISCUSSION

This study aimed to analyze schizophreniform disorder hospitalizations in a nationwide administrative database,

**Table 1** – Sociodemographic and clinical characteristics of schizophreniform disorder hospitalizations in Portugal between 2008 and 2015

				p-value
<b>Hospitalizations (n)</b>	594			
<b>Patients (n)</b>	553			
<b>Sex (n; %)</b>				
<b>Male</b>	428; 72.1%			
<b>Female</b>	166; 27.9%			
<b>Age (years)</b>	<b>Male</b>	<b>Female</b>	<b>Total</b>	
<b>Mean (SD)</b>	34.34 (12.898)	40.19 (15.353)	35.98 (13.867)	< 0.001
<b>Age group (years)</b>	<b>Male (n; %)</b>	<b>Female (n; %)</b>	<b>Total (n; %)</b>	
<b>&lt; 18</b>	26; 6.1	14; 8.4	40; 6.7	
<b>18 - 30</b>	172; 40.2	36; 21.7	208; 35.0	
<b>31 - 50</b>	186; 43.5	71; 42.8	257; 43.3	
<b>51 - 70</b>	39; 9.1	41; 24.7	80; 13.5	
<b>&gt; 70</b>	5; 1.2	4; 2.4	9; 1.5	
<b>Length of stay (days)</b>	<b>Male</b>	<b>Female</b>	<b>Total</b>	
<b>Median ± IQR</b>	16.50 (8.00; 27.00)	20.00 (10.00; 29.25)	17.00 (8.00; 28.00)	0.050
<b>In-hospital mortality (n; %)</b>	3; 0.5			

**Table 2** – Data analysis dividing the patients into two groups: first group aged 40 years or younger and second group aged older than 40

	Age ≤ 40 years old			p-value	Age > 40 years old			p-value
	Male	Female	Total		Male	Female	Total	
<b>Hospitalizations (n)</b>	388				206			
<b>Sex (n; %)</b>								
<b>Male</b>	305; 78.6%				123; 59.7%			
<b>Female</b>	83; 21.4%				83; 40.3%			
<b>Age (years)</b>	<b>Male</b>	<b>Female</b>	<b>Total</b>		<b>Male</b>	<b>Female</b>	<b>Total</b>	
<b>Mean (SD)</b>	27.71 (6.745)	27.53 (7.503)	27.67 (6.905)		50.78 (9.305)	52.86 (9.665)	51.62 (9.483)	
<b>Length of stay (days)</b>	<b>Male</b>	<b>Female</b>	<b>Total</b>		<b>Male</b>	<b>Female</b>	<b>Total</b>	
<b>Median ± IQR</b>	17.00 (8.00; 28.00)	20.00 (13.00; 30.00)	17.00 (9.00; 28.00)	0.068	16.00 (7.00; 27.00)	19.00 (8.00; 29.00)	18.00 (7.00; 28.00)	0.280
<b>p-value</b> (comparison between both groups)				0.718				
<b>In-hospital mortality (n; %)</b>	0; 0				3; 1.5			

describing and detailing the clinical and sociodemographic trends of these patients.

Schizophreniform disorder manifests itself similarly to schizophrenia but is distinguished from the latter by temporal criteria. It is an entity still not well conceptualized, suffering many changes throughout the various classification systems. Consequently, there is a scarcity of studies on this topic.

We gathered a total of 594 hospitalizations, corresponding to 553 patients, in Portuguese mainland public hospitals, between 2008 and 2015. Most of these (72.1%) belonged to male patients. The mean age at admission in men was 34.34 vs 40.19 in female patients. Individuals aged between 31 and 50 years old had the highest percentage of hospitalizations. The median LoS was 20.00 in women and 16.50 in men. In-hospital mortality was 0.5%. Forty-one readmissions were documented, 92.7% of these in males. Between 2008 and 2015, we observed an increase in the number of hospitalizations, much at the expense of the number of admissions in 2015. Only 6.1% of the hospitalization episodes had one or more registered comorbidities. The mean direct

estimated cost of each hospitalization was €3598.48.

Our findings showed that, in Portugal, between 2008 and 2015, hospitalizations with a primary diagnosis of schizophreniform disorder occurred mainly in male patients, which supports the thesis that this entity affects mostly men and not both sexes equally.<sup>16</sup>

As for age at admission, schizophreniform disorder's age of onset is between 18 and 24 years old for men and 24 and 35 years old for women.<sup>18</sup> This was not the case in our results, with individuals aged between 31 and 50 years old having the biggest percentage of hospitalizations. The mean age at admission in male patients was 34.34, while it was 40.19 in female patients. The large number of patients over the age of 40 (as shown in Table 2) could be explained by errors inherent to the database. Additionally, considering that two-thirds of patients with this diagnosis are eventually diagnosed with schizophrenia or schizoaffective disorder, and bearing in mind that, in schizophrenia, late-onset (after the age of 40) is common in women, this could be another reason for the high number of patients in this age group.<sup>10</sup>

**Table 3** – Sociodemographic and clinical characteristics of schizophreniform disorder hospitalizations per year

Year	Hospitalizations (n; %)	Hospitalizations per 100 000 inhabitants	Mean age (years)	Median LoS (days)
<b>2008</b>	64 (10.8)	0.64	35.17	17.00
<b>2009</b>	83 (14.0)	0.83	34.12	20.00
<b>2010</b>	72 (12.1)	0.72	35.18	21.00
<b>2011</b>	63 (10.6)	0.63	35.02	20.00
<b>2012</b>	81 (13.6)	0.81	34.31	20.00
<b>2013</b>	70 (11.8)	0.70	36.14	17.50
<b>2014</b>	58 (9.8)	0.59	37.84	16.00
<b>2015</b>	103 (17.3)	1.04	39.26	12.00
<b>Total</b>	594	N.A.	35.98	17.00

Nevertheless, women were significantly older at admission, a fact that is in line with what is reported in other studies. To better illustrate this, a study found that, among patients with a first episode of schizophrenia/schizophreniform disorder, women had a later age of onset (approximately four years later than men).<sup>16</sup>

Given that acute episodes of schizophrenia are more common up to the age of 40 and thinking of schizophreniform disorder as a potential diagnosis prior to a diagnosis of schizophrenia, we performed a sub-analysis, dividing the patients into two age groups: under 40, and over 40 years old. In the first group, the mean age at admission was 27.71 for men and 27.53 for women. Therefore, analyzing only this subgroup, the mean age at admission is closer to what is expected in this diagnostic entity. Despite this, the difference between the mean age of female and male patients vanished when only patients aged 40 years or younger were taken into consideration (Table 2).

Since in the literature schizophreniform disorder is often grouped together with schizophrenia or other psychotic disorders, there is a scarcity of studies solely on this topic.<sup>14</sup> This lack of knowledge makes it difficult to compare the data obtained here with information previously provided by other authors.

Still, a study on the prevalence of institutionalized and noninstitutionalized people with schizophrenia in Denmark showed that male sex was associated with higher relapse rates.<sup>27</sup> Also, another study found that women had shorter hospitalizations.<sup>28</sup> Our study demonstrated that most readmissions occurred in men. Nonetheless, we could not find any statistically significant differences between the median LoS in both sexes.

A total of 41 readmissions were documented, which corresponds to 6.9% of all hospitalizations. Since this is a diagnosis with a limited timeframe (between one and six months), this percentage of readmissions could be explained by the occurrence of misdiagnosis or coding errors at the time of readmission.

During the study period, in-hospital mortality was 0.5%. These three deaths occurred in patients older than 50 years old and two of them had other comorbidities. Consequently, it is not possible to conclude whether these fatal events were associated with the underlying psychiatric disease.

The mean direct estimated cost of each hospitalization was €3598.48, a value similar to the one that was found in a study that analyzed schizophrenia hospitalizations in Portugal.<sup>29</sup>

The presented discrepancies can be explained by the existence of limitations in this study.

First of all, since this analysis was made using an administrative database, the quality of the data here presented is influenced by the reliability of the information registered by

the clinician, as well as the accuracy of the diagnostic and coding processes. Hence, this could lead to the occurrence of an information bias.

In Portugal, during the period included in this study, even though ICD-10 was already in use in clinical practice, ICD-9-CM was still being used, so there may also have been errors in the transition between these classification systems.

Furthermore, as only hospitalized patients were selected, and these tend to be more severe cases than the ones who do not need hospitalization, a selection bias may have occurred.

The unit of analysis in this study was the hospitalization and not the patient. Therefore, the fact that readmitted patients are included in the calculations more than once may create some bias in the results, which is another limitation.

The database did not have a variable for substance abuse. Given that this is a frequent cause of secondary psychosis, it would be important to have this information to assess diagnostic accuracy.<sup>30</sup>

Like previously mentioned, the fact that schizophreniform disorder is often grouped with other disorders in previous studies makes it difficult to understand whether our results are in line with the reality found in the bibliography.

By carrying out this study, we were able to analyze a nationwide administrative database of hospitalizations in patients with a primary diagnosis of schizophreniform disorder, describing and detailing their clinical and sociodemographic trends. Nevertheless, given the limitations of the study and the fact that it focuses on a limited period between 2008 and 2015, it is possible that the data does not represent the current Portuguese situation regarding schizophreniform disorder's hospitalizations.

Considering the limitations of the study, in order to better understand the characteristics of this disorder, it would be pertinent to carry out new studies including other variables in the analysis, such as secondary causes of psychosis and the treatment used in each patient.

Despite the limitations mentioned above, this study presents itself with several strengths.

First of all, to our knowledge, it is the first retrospective study on schizophreniform disorder hospitalizations at a national level in Portugal.

Furthermore, by using an administrative database, we were able to gather a large sample and to analyze a large set of variables, evaluating a series of outcomes.

This has helped to provide a comprehensive overview of the trends of this diagnosis in Portugal, which is a great advantage of using large databases.

Overall, schizophreniform disorder is an entity that is still not well conceptualized, and that has undergone changes throughout the various classification systems. For this

reason, the attempt to generalize these results must be made with caution. More epidemiologically based studies with more restrictive classification criteria are therefore needed.

## CONCLUSION

We concluded that hospitalizations with this primary diagnosis occur mainly in young male patients. This disorder is accompanied by a major economic impact and a huge burden of illness, which highlights the need for early intervention in these cases.

Despite its limitations, the use of large administrative databases in healthcare provides a broad view of a particular diagnosis, proving to be advantageous in descriptive studies such as this one. Further studies are needed to better understand the characteristics of this disorder and its translation to a clinical setting.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

ITC, AF, MGP: Study design, statistical analysis, writing and critical review of the manuscript.

CS: Study design, writing and critical review of the manuscript.

All authors approved the final version to be published.

## REFERENCES

- Skikic M, Arriola JA. First episode psychosis medical workup: evidence-informed recommendations and introduction to a clinically guided approach. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2020;29:15-28.
- Gaebel W, Zielasek J. Focus on psychosis. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17:9-18.
- Schrimpf LA, Aggarwal A, Lauriello J. Psychosis. *Continuum*. 2018;24:845-60.
- Langfeldt G. Definition of "schizophreniform psychoses". *Am J Psychiatry*. 1982;139:703.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental health disorders*. 3<sup>rd</sup> ed. Washington: APA; 1980.
- Strakowski SM. Diagnostic validity of schizophreniform disorder. *Am J Psychiatry*. 1994;151:815-24.
- Zarate CA Jr., Tohen M, Land ML. First-episode schizophreniform disorder: comparisons with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2000;46:31-4.
- Bromet EJ, Schwartz JE, Fennig S, Geller L, Jandorf L, Kovaszny B, et al. The epidemiology of psychosis: the Suffolk County Mental Health Project. *Schizophr Bull*. 1992;18:243-55.
- Strakowski SM, Tohen M, Stoll AL, Faedda GL, Mayer PV, Kolbrener ML, et al. Comorbidity in psychosis at first hospitalization. *Am J Psychiatry*. 1993;150:752-7.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental health disorders*. 5<sup>th</sup> ed. Washington: APA; 2022.
- World Health Organization. *International statistical classification of diseases and related health problems*. 11<sup>th</sup> ed.. Geneva: WHO; 2019.
- World Health Organization. *International statistical classification of diseases and related health problems*. 10<sup>th</sup> ed.. Geneva: WHO; 2016.
- World Health Organization. *International statistical classification of diseases and related health problems*. 9<sup>th</sup> ed.. Geneva: WHO; 2009.
- Benazzi F. Outcome of schizophreniform disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2003;5:192-6.
- Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophr Res Treatment*. 2012;2012:916198.
- Segarra R, Ojeda N, Zabala A, Garcia J, Catalan A, Eguiluz JI, et al. Similarities in early course among men and women with a first episode of schizophrenia and schizophreniform disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2012;262:95-105.
- Kendler KS, Walsh D. Schizophreniform disorder, delusional disorder and psychotic disorder not otherwise specified: clinical features, outcome and familial psychopathology. *Acta Psychiatr Scand*. 1995;91:370-8.
- Moini J, LoGalbo A, Ahangari R. Chapter 18: Schizophrenic disorders. In: *Foundations of the Mind, Brain, and Behavioral Relationships Understanding Physiological Psychology*. Cambridge: Academic Press; 2023. p.305-17.
- Sautter F, McDermott B, Garver D. The course of DSM-III-R schizophreniform disorder. *J Clin Psychol*. 1993;49:339-44.
- Crumlish N, Whitty P, Kamali M, Clarke M, Browne S, McTigue O, et al. Early insight predicts depression and attempted suicide after 4 years in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;112:449-55.
- Jäger M, Riedel M, Schmauss M, Pfeiffer H, Laux G, Naber D, et al. Depression during an acute episode of schizophrenia or schizophreniform disorder and its impact on treatment response. *Psychiatry Res*. 2008;158:297-305.
- Troisi A, Pasini A, Bersani G, Di Mauro M, Ciani N. Negative symptoms and visual behavior in DSM-III-R prognostic subtypes of schizophreniform disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 1991;83:391-4.
- Rössler W, Salize HJ, van Os J, Riecher-Rössler A. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15:399-409.
- Instituto Nacional de Estatística. *Estatísticas de Saúde 2017*. Lisboa: INE; 2019.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-83.
- Portugal. Order nr. 132/2009. *Official Gazette, Series 1*, nr. 21 (2009/01/30). p.660-758.
- Uggerby P, Nielsen RE, Correll CU, Nielsen J. Characteristics and

- predictors of long-term institutionalization in patients with schizophrenia. Schizophr Res. 2011;131:120-6.
28. Usall J, Araya S, Ochoa S, Busquets E, Gost A, Marquez M, et al. Gender differences in a sample of schizophrenic outpatients. Compr Psychiatry. 2001;42:301-5.
29. Gonçalves-Pinho M, Ribeiro JP, Freitas A. Schizophrenia related hospitalizations - a big data analysis of a national hospitalization database. Psychiatr Q. 2021;92:239-48.
30. Stralin P, Hetta J. Substance use disorders before, at and after first episode psychosis hospitalizations in a young national Swedish cohort. Drug Alcohol Depend. 2020;209:107919.



## Aphasia Screening Test (TeRAp): Construction and Validation for European Portuguese

### Teste de Rastreio de Afasia (TeRAp): Construção e Validação para o Português Europeu

José FONSECA<sup>1,2,3</sup>, Filipa MIRANDA<sup>4</sup>, Beatriz STEIN<sup>4</sup>, Carolina MARUTA<sup>1,5</sup>  
*Acta Med Port* 2024 Dec;**37(12):831-837** ▪ <https://doi.org/10.20344/amp.22233>

#### ABSTRACT

**Introduction:** Aphasia is a common acquired language disorder following stroke or other brain injuries. However, it is not always easy to make a differential diagnosis with another communication disorder. Communication assessment in acute phases of the stroke, when the patient is bedridden or when there is no time for a more in-depth assessment, needs to be done with a formal screening test that has normative data. The aim of this study was to develop the Aphasia Screening Test (TeRAp) in digital format (appWeb) and present its clinimetric values.

**Methods:** A screening test (TeRAp) was built in appWeb format that assesses the main areas of language processing and automatically provides a diagnostic hypothesis. A group of people with aphasia was evaluated and their performance was compared with three control groups, one of healthy people and two groups of people with neurological conditions, one with dysarthria and the other with mild cognitive impairment.

**Results:** Ceiling values were obtained in all the tests. Sensitivity values of 1 and specificity values of 0.99 were obtained for the presence of aphasia.

**Conclusion:** An online aphasia screening test was developed, with excellent sensitivity and specificity results, which can be used by any health professional.

**Keywords:** Aphasia/diagnosis; Portugal; Psychometrics; Reproducibility of Results; Surveys and Questionnaires

#### RESUMO

**Introdução:** A afasia é uma perturbação adquirida da linguagem muito frequente após uma lesão cerebral, mas nem sempre é fácil fazer o diagnóstico diferencial com outra perturbação da comunicação. A avaliação da comunicação nas fases agudas do AVC, quando o doente está acamado ou quando não há tempo para uma avaliação mais aprofundada, deverá ser feita com um teste de rastreio formal do qual se tenha dados normativos. O objetivo deste estudo foi desenvolver o Teste de Rastreio de Afasia (TeRAp) em formato digital (appWeb) e apresentar os seus valores clinimétricos.

**Métodos:** Foi construído um teste de rastreio (TeRAp), em formato appWeb, que avalia as principais áreas do processamento da linguagem e fornece automaticamente uma hipótese de diagnóstico. Foi avaliado um grupo de pessoas com afasia e o seu desempenho foi comparado com três grupos de controlo, um de pessoas saudáveis e dois grupos de pessoas com patologias neurológicas, um com disartria e outro com défice cognitivo ligeiro.

**Resultados:** Foram obtidos valores de tecto em todos os testes. Foram obtidos valores de sensibilidade de 1 e de especificidade de 0,99 para a presença de afasia.

**Conclusão:** Desenvolveu-se um teste de rastreio da afasia, em formato *online*, com excelentes resultados de sensibilidade e especificidade, que poderá ser utilizado por qualquer profissional de saúde.

**Palavras-chave:** Afasia/diagnóstico; Inquéritos e Questionários; Portugal; Psicometria; Reprodutibilidade dos Resultados

#### KEY MESSAGES

- An aphasia screening test has been developed in an online format that quickly and concisely assesses speech, naming, auditory comprehension, repetition, reading, and writing.
- Clinimetric data on the sensitivity and specificity of the test are presented, based on the assessment of four groups of individuals: healthy, with stroke aphasia, dysarthria, and mild cognitive impairment.

#### INTRODUCTION

Aphasia is a communication disorder that affects a person's ability to speak, understand speech, read, and write and, consequently, their quality of life. It is typically caused by damage to the language centers of the brain, often as a result of stroke, traumatic brain injury, or other neurological conditions.<sup>1</sup>

Prevalence studies indicate that aphasia affects approximately one in every 250 people worldwide. The likelihood of developing aphasia increases with age, particularly in individuals over 65 years old. However, it can also occur in younger populations due to factors such as head trauma or neurological diseases.<sup>2,3</sup>

1. Language Research Laboratory. Centro de Estudos Egas Moniz. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisbon. Portugal.

2. Medical School. Universidade Politécnica de Setúbal. Setúbal. Portugal.

3. Alcoitão Medical School. Alcabideche. Portugal.

4. Neurology Department. Unidade Local de Saúde Santa Maria. Lisbon. Portugal.

5. Católica Research Centre for Psychological, Family and Social Wellbeing. Universidade Católica Portuguesa. Lisbon. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** José Fonseca. [jfonseca@medicina.ulisboa.pt](mailto:jfonseca@medicina.ulisboa.pt)

**Recebido/Received:** 26/08/2024 - **Aceite/Accepted:** 09/10/2024 - **Publicado/Published:** 02/12/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024



Aphasia significantly increases the cost of post-stroke patient care due to extended hospital stays<sup>4</sup> and higher rates of discharge to rehabilitation centers compared to patients without aphasia.<sup>5</sup>

Several prognostic factors can influence the outcome of aphasia. These factors include the size and location of the brain lesion, the individual's overall health and cognitive status, the presence of additional neurological deficits, the initial severity of aphasia,<sup>6-8</sup> the timeliness of intervention,<sup>9</sup> and the presence and quality of speech and language therapy. Research indicates that intensive therapy, as well as ongoing support, can significantly improve long-term communication outcomes for individuals with aphasia.<sup>10</sup>

Post-stroke language intervention has been found to help optimize patient outcomes; consequently, an accurate aphasia diagnosis is crucial to ensure patients receive the rehabilitation they require.<sup>11</sup>

Early assessment and intervention during the acute phase of aphasia are crucial for optimal language recovery.<sup>9</sup> After the initial screening assessment carried out by the neurology, internal medicine, or neurosurgery clinician during the acute phase of a neurological event, it is essential to be referred for a formal and extensive assessment by a speech therapist to characterize the diagnosis, the severity of the aphasia, and develop a personalized therapeutic plan.

Understanding the definition, prevalence, need for acute evaluation, and prognostic factors of aphasia is vital for providing effective care and support to individuals affected by this challenging communication disorder, increasing their quality of life.<sup>12</sup>

A wide range of language tests are currently used in post-stroke care.<sup>13</sup> Stroke scales, such as the European Stroke Scale (ESS)<sup>14</sup> and the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS),<sup>15</sup> quantify acute stroke severity and include subtest items that evaluate acute language functioning. These measures are used to provide information for decision-making on the treatment of hyperacute stroke, and also to identify patients with aphasia. However, they have not been specifically validated for this purpose and do not allow differentiating diagnoses between aphasic and non-aphasic stroke populations. Aphasia screening tests have been developed in order to overcome the difficulties experienced by doctors and speech therapists when carrying out a detailed language assessment in bedridden patients or when time is limited.

The development of new technologies allows for continuous access to validated assessment tools through a smartphone, which provides a significant added value compared to traditional clinical assessment using small tests with objects that have not been validated for this purpose and, as such, are highly dependent on the clinician's experi-

ence and subject to a much higher error rate.

Brief screening tests such as the Frenchay Aphasia Screening Test<sup>16</sup> and the Language Screening Test<sup>17</sup> have been specifically designed to assess post-stroke language performance. Such language assessments typically evaluate a narrow range of language abilities, frequently omitting reading and writing tasks. Consequently, they are not considered suitable for use in isolation for diagnostic purposes.

In Portugal, the two validated brief aphasia assessment tests – the Bedside Language Aphasia Screening Test<sup>18,19</sup> and the Aphasia Rapid Test<sup>20,21</sup> – have some limitations, such as a reduced assessment of discourse and no assessment of naming in the first test, and no assessment of spontaneous or induced speech and writing in the latter.

This study aimed to develop the Aphasia Screening Test (TeRAp) in digital format (appWeb) and present its clinimetric (statistical measures that ensure that the instrument is valid and reliable and prove the quality of the study) values.

### Description of the appWeb TeRAp

After individual registration on the TeRAp website (<https://app.terap-e.pt/>), clinicians must create a patient record to save assessment data for future comparison with later reassessments. If the user does not want to save this data, they only need to create a patient record once. Saved data is only visible to the clinician who entered it.

The test begins with a speech assessment by describing a picture (Fig. 1). After the description, the evaluator determines whether the speech is aphasic, dysarthric/apraxic or normal. This decision should be based on the attached table with the most common characteristics in the three types of pathological speech, in the following parameters: rate, articulation, prosody (rhythm and melody of the speech), type and number of words used, type of impairment in syntactic structure, and types of paraphasias, which is the replacement of a correct word with an incorrect word (literal or phonemic paraphasia is the alteration of one or more phonemes in the word produced; when the number of phonemes altered is such that it is impossible to understand what is being said, we are dealing with neologistic paraphasia; verbal or semantic paraphasia results when the correct word is replaced by another word in the language's lexicon).

Next, naming capacity is assessed based on five photographic images of common objects (*fork/garfo*, *scissors/tesoura*, *clothes peg/mola*, *key/chave*, and *watch/relogio*), made up of three disyllabic words and two trisyllabic words.

Auditory verbal comprehension is assessed by executing three orders directed at the body (“Close your eyes”/“*Feche os olhos*”, “Open your mouth”/“*Abra a boca*”, “Raise your arm”/“*Levante o braço*”) and three commands directed at the same five photographs of objects presented in Fig. 2, two of which are simple sentences (“Point to



Figure 1 – Image for speech evaluation

what's below the fork"/"Aponte para o que está abaixo do garfo", "Point to what's in the middle"/ "Aponte para o que está ao meio") and one that is a complex sentence ("Point to what's above the clock after touching the fork"/"Aponte para o que está acima do relógio depois de tocar no garfo").

This is followed by the repetition of five words with three disyllables and two trisyllables (ball/bola, house/casa, brief-case/pasta, jacket/casaco, window/janela) and two simple sentences ("It's sunny today"/"Hoje está sol", "I really like eating soup"/"Gosto muito de comer sopa").



Figure 2 – Images used in naming and listening comprehension

Reading ability is assessed by reading aloud five words, three disyllables and two trisyllables (*cat/gato*, *bed/cama*, *letter/carta*, *pan/panela*, *chair/cadeira*) and then identifying them. Reading comprehension of two simple sentences is also assessed by choosing whether they are true sentences (“Do you live in Portugal?”/“*Vive em Portugal?*”, “Is the Tagus river in Porto?”/“*O rio Tejo é no Porto?*”).

For the writing assessment, the subject is asked to spontaneously write their first name, and after that five words (three disyllables and two trisyllables) are dictated (*car/carro*, *table/mesa*, *door/porta*, *pen/caneta*, *baker/padeiro*).

The words used in the test have a high and low frequency in the European-Portuguese language.<sup>22</sup>

At the end of these six tests, the TeRAp automatically provides a diagnostic hypothesis with a decision tree based on the patient’s performance: aphasia, probable aphasia, dysarthria/apraxia or no impairment.

## METHODS

We assessed 257 subjects with no neurological and/ or psychiatric disease, 218 individuals with suspected acquired language disorders, 47 with speech disorders and 30 individuals with mild cognitive impairment (MCI) at various hospitals in the Lisbon metropolitan area.

The diagnosis and severity of aphasia were obtained using the Lisbon Aphasia Assessment Battery (BAAL).<sup>23-25</sup> The MCI diagnosis was based on the proposed criteria by the European Consortium on Alzheimer’s Disease<sup>26</sup>: (a) cognitive complaints coming from the patients or their families; (b) the reporting of a decline in cognitive functioning relative to previous abilities during the past year by the patient or informant; (c) the presence of cognitive impairment evidenced by clinical/cognitive evaluation; and (d) the absence of major repercussions on daily life (patients may report difficulties concerning complex day-to-day activities).

Subjects with cognitive complaints were assessed using a detailed neuropsychological assessment protocol tackling attention, memory, and executive and visuospatial functioning, normally used at the Language Studies Laboratory of the Faculty of Medicine of the University of Lisbon. Sociodemographic data such as age, sex and education were collected from all subjects. Written informed consents were

obtained from all subjects or a family member and in an aphasia-friendly format for people with aphasia.

The project was approved by the Ethics Committee of the Lisbon Academic Medical Center.

## Statistics

Statistical analyses were performed using the software Statistical Package for Social Sciences (version 28.0).

A descriptive analysis of categorical variables was presented and the chi-squared test was used to test significant differences between sex and type of discourse. For the continuous variables, summary metrics (mean and standard deviation, median and interquartile range) were performed, and one-way ANOVA test was used to test significant differences.

Pearson correlations were used to compare the relationship between variables.

Results were considered significant when  $p < 0.05$ .

## RESULTS

There were no statistically significant differences between the four groups regarding variables age, education and gender (Table 1).

In the group of healthy subjects, there was a ceiling effect on performance in all the tests (Table 2), with no influence from either age or education [ $Z = 0.632$  ( $g_l = 72$ )  $p = ns$ ].

The language assessment with TeRAp took place on average around eight days after stroke occurrence in the group of individuals with aphasia and three days in the group of individuals with dysarthria (Table 3). The assessment with the BAAL and TeRAp took place with an average difference of 0.3 days in the group of individuals with aphasia

There were significant differences between the group of patients with aphasia and the three other groups (see Table 2), but no differences were found between the group of healthy subjects and the groups with dysarthria and mild cognitive impairment (Table 4).

The test’s content validity was achieved by sending a questionnaire with 30 questions about content, interest, suitability, and usability to five neurologists and five speech therapists with experience in assessing individuals with

Table 1 – Baseline characteristics of the sample

	Healthy controls	Aphasia	Dysarthria	Mild cognitive impairment	Statistics	
	n = 257	n = 218	n = 47	n = 30	Z	p
Age	65.5 ± 14.0 (18 - 91)	67.2 ± 11.8 (31 - 93)	65.7 ± 14.1 (35 - 93)	69.0 ± 11.6 (30 - 85)	1.1	ns
Education	8.5 ± 4.4 (3 - 21)	8.2 ± 5.0 (0 - 21)	8.8 ± 5.3 (2 - 17)	8.5 ± 5.3 (0 - 17)	0.3	ns
Sex (M/F)	119/138	100/118	20/27	10/20	$\chi^2 = 0.572$	ns



Table 2 – Sample performance in the tests

Tests	Healthy controls (n = 257)	Aphasia (n = 218)	Mild cognitive impairment (n = 30)	Dysarthria (n = 47)	Statistics	
Speech Fluent/Nonfluent	257/0	148/70	30/0	47/0	$\chi^2 = 942.007$	< 0.001
	Median/ interquartile range (Min. - Max.)	Median/ interquartile range (Min. - Max.)	Median interquartile range (Min. - Max.)	Median/ interquartile range (Min. - Max.)	Z	p
Naming Max. = 5	5/0 (0 - 5)	3/5 (0 - 5)	5/0 (3 - 5)	5/0 (5 - 5)	128.3	< 0.001
Orders comprehension Max. = 6	6/0 (5 - 6)	5/3 (0 - 6)	6/1 (3 - 6)	6/0 (4 - 6)	90.0	< 0.001
Repetition Max. = 7	7/0 (0 - 7)	7/5 (0 - 7)	7/0 (6 - 7)	7/0 (7 - 7)	68.8	< 0.001
Reading words Max. = 5	5/0 (0 - 5)	4/5 (0 - 5)	5/0 (4 - 5)	5/0 (0 - 5)	83.2	< 0.001
Word Identification Max. = 5	5/0 (0 - 5)	5/5 (0 - 5)	5/0 (4 - 5)	5/0 (0 - 5)	63.1	< 0.001
Sentence reading Max. = 2	2/0 (0 - 2)	1/2 (0 - 2)	2/0 (1 - 2)	2/0 (0 - 2)	100.0	< 0.001
Word writing Max. = 6	6/0 (0 - 6)	3/6 (0 - 6)	6/0 (6 - 6)	6/0 (0 - 6)	131.4	< 0.001
TeRAp total Max. = 36	36/0 (35 - 36)	26/23 (1 - 36.5)	36/1 (31 - 36)	36.5/0 (17.5 - 36.5)	137.7	< 0.001

acute and chronic aphasia, obtaining a universal content index of 1.0.

With the total sample of subjects with aphasia, convergent validity was obtained through performance on the TeRAp and the aphasia quotient (AQ) of the Lisbon Aphasia Assessment Battery, which is the gold standard instrument for assessing aphasia in Portugal. The AQ is obtained by adding up, in percentage, the values for the degree of speech (from 0 to 5), the naming of objects (from 0 to 16),

the auditory comprehension of simple orders (from 0 to 8), and the repetition of words (from 0 to 30) and dividing the result by four. A strong correlation was obtained with a value of  $R = 0.876$ ,  $p < 0.001$ .

Criterion validity was demonstrated through external validity by the performance of 40 subjects in the TeRAp and the Bedside Language Aphasia Screening Test.<sup>18,19</sup> A strong correlation was obtained when with values of  $R = 0.801$ ,  $p < 0.001$ .

Table 3 – Evaluation time

Tests	Aphasia (n = 218)	Mild cognitive impairment (n = 30)	Dysarthria (n = 47)
	Mean $\pm$ SD (Min - Max)		Mean $\pm$ SD (Min - Max)
Stroke/TeRAp days	7.8 $\pm$ 7.4 (1 - 53)		3.2 $\pm$ 4.2 (0 - 27)
TeRAp/BAAL days	0.3 $\pm$ 0.8 (0 - 5)		0 $\pm$ 0 (0 - 0)
Same diagnosis (TeRAp/BAAL) n Yes/No (%)	214/4 (98.5%)	29/1 (96.6%)	47/0 (100%)

Table 4 – Comparison between healthy subjects and those with pathologies

Healthy controls	Aphasia	Mild cognitive impairment	Dysarthria
Mean difference	13.9251	0.6905	0.6274
Standard error	0.7172	1.5028	1.2357
p	< 0.001	1.000	1.000

To assess internal consistency, Cronbach's alpha was used with all the subjects in the four groups, and a value of 0.990 was obtained.

Only one group of 20 individuals with aphasia compared the initial result and the result after three days and found a significant relationship in their performance in both periods ( $R = 0.965$   $p < 0.001$ ).

In another sample of 20 individuals with aphasia, inter-observer reliability was assessed with evaluations on the same day, and no significant differences were found in the results obtained by the two evaluators ( $R = 0.965$ ,  $p < 0.001$ ).

Using all the subjects as a sample, the TeRAp was found to have a specificity of 0.99 and a sensitivity of 1 to diagnose someone with aphasia.

## DISCUSSION

After a neurological event, assessing communication skills is fundamental for differential diagnosis. The correct diagnosis and characterization of language impairments are relevant variables for therapeutic referral and predictors of recovery.<sup>27</sup>

An effective screening assessment for an acquired language disorder (for example, in a hospital emergency room, with a bedridden patient, or during a medical appointment with time constraints) can only be carried out using a test that is easy and quick to use, that is always available, and that does not require detailed records.

There are several aphasia screening tests published around the world, either built from scratch or adapted from more extensive assessment batteries. Language screening tests validated for European Portuguese have several limitations, most notably the poor assessment of speech, which is a fundamental measure in language assessment and differential diagnosis with other acquired communication disorders.

A screening test (TeRAp) was developed to always be available to the observer with an internet connection (<https://app.terap-e.pt/>) and without requiring paper support for its implementation and scoring. The differential diagnosis between aphasia, motor speech disorder, and normality is presented automatically at the end of the test.

The fact that the test is permanently available via smartphone means that any clinician, under any circumstances, can have access to an aphasia screening test that has been validated for the Portuguese population and is simple, fast, and accurate.

We observed and compared the performance of healthy individuals and individuals who suffered from aphasia, motor speech disorders or mild cognitive impairment.

The TeRAp has ceiling values in all the tests, which

makes it an instrument in which any score below the upper limit suggests a pathological change, being, therefore, very easy to interpret.

The clinimetric properties of the test proved to be very good in the various measures evaluated, of which the instrument's specificity and sensitivity for the differential diagnosis between aphasia, motor speech disorder, and normality stand out.

We hope that this test will be useful to all professionals who interact with people with acquired communication disorders; so that a correct and quick diagnosis can hasten the referral to an extensive language and communication assessment by a speech therapist thus exponentially increasing the patient's chance of improving their communication, quality of life, and reintegration into society.

## Limitations

The main limitations of the study were the number of subjects in the various sample groups and the fact that the subjects were all assessed exclusively by speech therapists, which may be creating a bias in diagnostic quality/ease, especially in speech assessment.

## CONCLUSION

An aphasia screening test – the TeRAp – has been developed in an online format – appWeb – which quickly and accurately assesses speech, naming, auditory comprehension, repetition and reading and writing, and which ultimately provides a diagnostic hypothesis based on a decision tree.

The test's clinimetric data is presented, based on the assessment of a sample of healthy participants, and three samples of participants with neurological conditions: stroke aphasia, dysarthria and mild cognitive impairment.

The TeRAp can be used as a screening tool for an acquired language disorder, in an acute or chronic phase, or as a measure of clinical evolution of patients.

## ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank the speech therapists who helped collect the sample: Ana Dias, Andreia Mendes, Andreia Valentim, Cristina Ferreira, Débora Santos, Olinda Roldão and Rita Fernandes; Vítor Ferreira and Rosa Henriques from Comunicar-e who collaborated in the development of the digital application and the speech therapist Denisa Bacal who designed the image used for the speech evaluation.

## PREVIOUS AWARDS AND PRESENTATIONS

An oral communication of this work was presented in the IX Congresso Nacional da APTF.



## AUTHOR CONTRIBUTIONS

JF: Conceptualization, methodology, data collection and analysis, writing of the manuscript.

FM, BS, CM: Data collection, writing of the manuscript.

All authors approved the final 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

- Fonseca J. Afasia: definição e classificação. In: Afasia e comunicação após lesão cerebral. Definição, classificação e reabilitação. Fonseca J, editor. Lisboa: Papaletas; 2018. p.33-6.
- Berthier ML. Poststroke aphasia: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs Aging*. 2005;22:163-82.
- Wu C, Qin Y, Lin Z, Yi X, Wei X, Ruan Y, et al. Prevalence and impact of aphasia among patients admitted with acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29:104764.
- Ellis C, Simpson AN, Bonilha H, Mauldin PD, Simpson KN. The one-year attributable cost of poststroke aphasia. *Stroke*. 2012;43:1429-31.
- Ginex V, Viganò M, Gilardone G, Monti A, Gilardone M, Corbo M. Predicting home discharge after inpatient rehabilitation of stroke patients with aphasia. *Neuropsychol Rehabil*. 2022;33:393-408.
- Ferro JM, Mariano G, Madureira S. Recovery from aphasia and neglect. *Cerebrovasc Dis*. 1999;9:6-22.
- Leal G. Recuperação e reabilitação da afasia. In: Afasia e comunicação após lesão cerebral. Definição, classificação e reabilitação. Fonseca J, editor. Lisboa: Papaletas; 2018. p.283-96.
- El Hachoui H, Visch-Brink EG, de Lau LM, van de Sandt-Koenderman MW, Nouwens F, Koudstaal PJ, et al. Screening tests for aphasia in patients with stroke: a systematic review. *J Neurol*. 2017;264:211-20.
- Nouwens F, Visch-Brink EG, Van de Sandt-Koenderman MM, Dippel DW, Koudstaal PJ, de Lau LM. Optimal timing of speech and language therapy for aphasia after stroke: more evidence needed. *Expert Rev Neurother*. 2015;15:885-93.
- Kristinsson S, Basilakos A, den Ouden DB, Cassarly C, Spell LA, Bonilha L, et al. Predicting outcomes of language rehabilitation: prognostic factors for immediate and long-term outcomes after aphasia therapy. *J Speech Lang Hear Res*. 2023;66:1068-84.
- Wang R, Wei W, Zhou J, Yu M, Zhang X, Luo Y, et al. Clinical assessment and screening of stroke patients with aphasia: a best practice implementation project. *JBIM Evid Implement*. 2022;20:144-53.
- Fonseca J, Farrajota L, Leal G, Castro Caldas A. Aphasia 10 years later. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1993;15:398.
- Rohde A, Worrall L, Godecke E, O'Halloran R, Farrell A, Massey M. Diagnosis of aphasia in stroke populations: a systematic review of language tests. *PLoS One*. 2018;13:e0194143.
- Hantson L, De Weerd W, De Keyser J, Diener HC, Franke C, Palm R, et al. The European stroke scale. *Stroke*. 1994;25:2215-9.
- National Institutes of Health. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Stroke scale. [cited 2024, Jul 19]. Available from: [https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/documents/NIH-Stroke-Scale\\_updatedFeb2024\\_508.pdf](https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/documents/NIH-Stroke-Scale_updatedFeb2024_508.pdf).
- Enderby PM, Wood VA, Wade DT, Langton Hewer R. The frenchay aphasia screening test: a short, simple test for aphasia appropriate for nonspecialists. *Int J Rehab Med*. 1987;8:166-70.
- Flamand-Roze C, Falissard B, Roze E, Maintigneux L, Beziz J, Chacon A, et al. Validation of a new language screening tool for patients with acute stroke. *Stroke*. 2011;42:1224-9.
- Sabe L, Courtis MJ, Saavedra MM, Prodan V, de Lujan-Calcagno M, Melian S. Development and validation of a short battery of tests for the assessment of aphasia: 'bedside assessment of language'. Its use in a rehabilitation centre. *Rev Neurol Apr*. 2008;46:454-60.
- Cruz AL, Santos ME, Reis A, Faisca L. Validação portuguesa de um teste breve para rastreio da afasia (Bedside de Lenguaje). *Sinapse*. 2014;14:9-17.
- Azuar C, Leger A, Arbizu C, Henry-Amar F, Chomel-Guillaume S, Samson Y. The aphasia rapid test: an NIHSS-like aphasia test. *J Neurol*. 2013;260:2110-7.
- Tábuas-Pereira M, Freitas S, Beato-Coelho J, Ribeiro J, Parra J, Martins C, et al. Aphasia rapid test: estudos de tradução, adaptação e validação para a população portuguesa. *Acta Med Port*. 2018;31:265-71.
- Soares AP, Iriarte Á, de Almeida JJ, Simões A, Costa A, Machado J, et al. Procura-PALavras (P-PAL): a web-based interface for a new European Portuguese lexical database. *Behav Res*. 2018;50:1461-81.
- Damáio AR. Neurologia da linguagem. Lisboa: Livraria Buchholz; 1973.
- Castro Caldas A. Diagnóstico e evolução das afasias de causa vascular. Lisboa: Faculdade de Medicina de Lisboa; 1979.
- Ferro JM. Neurologia do comportamento. Estudo de correlação com a tomografia axial computadorizada. Lisboa: Faculdade de Medicina de Lisboa; 1986.
- Portet F, Ousset PJ, Visser PJ, Frisoni GB, Nobili F, Scheltens P, et al. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:714-8.
- Johnson L, Nemati S, Bonilha L, Rorden C, Busby N, Basilakos A, et al. Predictors beyond the lesion: health and demographic factors associated with aphasia severity. *Cortex*. 2022;154:375-89.

## 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.

## Análise das Expectativas em Consultas de Rotina: Estudo Transversal em Portugal

### Analysis of Expectations in Routine Appointments: A Cross-Sectional Study in Portugal

Maria Manuel BICA TAVARES<sup>1</sup>, Inês ROSENDO CARVALHO E SILVA<sup>2,3</sup>, Luiz Miguel SANTIAGO<sup>4</sup>✉  
Acta Med Port 2024 Dec;37(12):838-846 • <https://doi.org/10.20344/amp.22060>

#### RESUMO

**Introdução:** A medicina preventiva é tema de estudo dada a crescente evidência de poder causar mais dano que benefício, sendo amplamente reconhecido o interesse da população em ter consultas de rotina. O objetivo principal deste estudo foi conhecer as expectativas dos utentes relativamente às consultas de rotina nos cuidados de saúde primários e compará-las às percepções dos médicos relativas a essas expectativas.

**Métodos:** Foi realizado um estudo observacional transversal, em 2023, aplicando dois questionários: um para utentes adultos e outro para médicos de família. Os convites para resposta ao questionário via Google Forms foram disseminados em redes sociais específicas. Para utentes idosos, realizou-se aplicação presencial por um dos investigadores. O questionário era composto por 25 questões sobre atitudes preventivas na consulta, exames analíticos e sua periodicidade e recomendações de acordo com o sexo e a idade, diferindo na linguagem utilizada.

**Resultados:** Obteve-se uma amostra de 225 utentes e 100 médicos de medicina geral e familiar. Os utentes selecionaram em média  $7,8 \pm 9,7$  atitudes preventivas na consulta e os médicos julgaram que eles teriam selecionado  $4,6 \pm 2,9$  ( $p = 0.001$ ). A auscultação cardíaca e pulmonar (82,6%), a quantificação de exercício físico (74,7%) e a avaliação de hábitos tabágicos (72,9%) foram as medidas mais selecionadas pelos utentes, sendo os exames mais selecionados a medição da glicemia (81,8%), o perfil lipídico (80,4%) e a análise da urina (75,1%). Para 68,2% dos utentes, a consulta de rotina deveria ser anual, tendo 88,0% dos médicos julgado que os utentes pretenderiam essa periodicidade. O nível socioeconómico populacional não influenciou significativamente os resultados.

**Conclusão:** É importante que os médicos de medicina geral e familiar tenham conhecimento das expectativas dos utentes. Nesta amostra, os utentes demonstraram valorizar um maior número de atitudes médicas preventivas na consulta e mais testagem periódica analítica do que o antecipado pelos médicos. Os médicos acreditaram ainda que os utentes demonstrariam maior interesse na realização frequente de programas de rastreio.

**Palavras-chave:** Agendamento de Consultas; Cuidados de Saúde Primários; Medicina Baseada na Evidência; Medicina Geral e Familiar; Medicina Preventiva

#### ABSTRACT

**Introduction:** Preventive medicine is a subject of study due to the increasing evidence that it can cause more harm than good, and the population's interest in routine appointments is widely recognized. The main objective of this study was to understand users' expectations regarding routine appointments in primary health care and compare them to doctors' perceptions regarding these expectations.

**Methods:** We carried out a cross-sectional observational study in 2023 through the application of two questionnaires: one for adult patients and another for family physicians. The invitations to answer the questionnaire via Google Forms were shared on specific social networks. For elderly patients, the questionnaire was conducted in-person by one of the researchers. It consisted of 25 questions about preventive attitudes during appointments, analytical tests and their frequency, and recommendations based on sex and age, differing in the language used.

**Results:** A sample of 225 patients and 100 general and family medicine doctors was obtained. The patients selected an average of  $7.8 \pm 9.7$  preventive attitudes during the consultation, and the doctors judged that they would have selected  $4.6 \pm 2.9$  ( $p = 0.001$ ). Cardiac and pulmonary auscultation (82.6%), physical exercise quantification (74.7%), and smoking habits assessment (72.9%) were the most selected measures, the most selected tests being blood glucose measurement (81.8%), lipid profile (80.4%), and urine analysis (75.1%). For 68.2% of patients, routine check-ups should be annual, with 88.0% of doctors believing that patients would want this frequency. The socioeconomic level of the population did not significantly influence the results.

**Conclusion:** It is important that general practitioners / family doctors are aware of patients' expectations. In this sample, patients revealed a greater appreciation for a higher number of preventive medical measures during consultations and more periodic analytical testing than thought by the doctors. Doctors also judged that users would show greater interest in the frequent implementation of screening programs.

**Keywords:** Appointments and Schedules; Evidence-Based Medicine; General Practice; Preventive Medicine; Primary Health Care

1. Faculdade de Medicina. Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.
2. Clínica Universitária de Medicina Geral e Familiar. Faculdade de Medicina. Universidade de Coimbra.
3. Unidade de Saúde Familiar Coimbra Centro. Unidade Local de Saúde de Coimbra. Coimbra. Portugal.
4. Centro de Estudos e Investigação em Saúde (CEISUC). Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.

✉ Autor correspondente: Luiz Miguel Santiago. [luizmiguel.santiago@gmail.com](mailto:luizmiguel.santiago@gmail.com)

Recebido/Received: 10/07/2024 - Aceite/Accepted: 24/10/2024 - Publicado/Published: 02/12/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024



## KEY MESSAGES

- Este trabalho estudou, simultaneamente, as expectativas dos utentes face às consultas de rotina e o nível de reconhecimento destas expectativas pelos médicos de medicina geral e familiar.
- O menor reconhecimento das expectativas dos utentes implica a necessidade do desenvolvimento de táticas de melhoria da relação médico-utente.
- O uso deste conhecimento por médicos e/ou entidades gestoras, deve servir para que a Medicina Preventiva seja devidamente valorizada, evitando-se pedidos não baseados na evidência que apenas podem originar sobrediagnóstico, com todas as suas consequências.

## INTRODUÇÃO

A promoção de uma vida saudável até à idade avançada é um objetivo-chave dos sistemas de saúde.<sup>1</sup> A medicina preventiva (MP) – “medicina do estudo da prevenção de doenças e de promoção da saúde, para a redução da morbilidade e mortalidade precoces” – é uma ferramenta essencial para a concretização desse objetivo.<sup>2</sup> A MP envolve diferentes ações em cinco níveis: 1) primordial, 2) primário, 3) secundário, 4) terciária e 5) quaternário.<sup>3-6</sup>

A MP é hoje tema de estudo crítico dado o crescente conhecimento poder causar mais dano que benefício.<sup>7,8</sup> Dado que a MP se destina quer a pessoas consideradas saudáveis, quer a pessoas que sofrem de doença, optou-se pelo termo ‘utente’ para designar quem frequenta a consulta de rotina (CR). A prevenção quaternária tem o intuito de evitar intervenções médicas que originem sobrediagnóstico, sobretratamento e iatrogenia médica.<sup>9</sup> Ao identificar e tratar algo que nunca traria consequências, a MP pode transformar pessoas saudáveis em pessoas doentes, esquecendo que cada indivíduo tem, para cada palavra, uma interpretação pessoal.<sup>1</sup> A prevenção da doença e a promoção da saúde são componentes basilares dos cuidados de saúde primários, fazendo parte das responsabilidades do médico de medicina geral e familiar (MGF).<sup>10</sup>

Um estudo português demonstrou que os utentes manifestaram um grande interesse em medidas preventivas e no uso frequente das instituições de saúde.<sup>1</sup> Surgiu assim a necessidade de investigar o conceito de CR, definida como um “encontro médico, requisitado pelo utente, na expectativa de realizar um diagnóstico precoce, prevenir doença ou apenas para a sua tranquilização, uma vez que lhe é fornecida informação quanto ao seu estado de saúde”.<sup>12</sup>

No decurso da consulta, e de acordo com os fatores de risco identificados na anamnese, o médico de MGF tem a oportunidade de realizar exames físicos, solicitar exames analíticos em saúde e/ou aconselhar alterações de estilo de vida.<sup>12</sup> Existe evidência de que a CR em MGF não reduz especificamente a morbilidade/mortalidade e que aumenta o sobrediagnóstico, o sobretratamento e a iatrogenia.<sup>1,7,9,13</sup>

Em serviços preventivos, sugere-se - como abordagem mais apropriada - a definição de visitas periódicas em função da idade, sexo, patologias já diagnosticadas e proble-

mas individuais, identificando precocemente e gerindo a saúde preventivamente.<sup>14</sup> O Colégio da Especialidade de MGF da Ordem dos Médicos (OM) deixou de recomendar exames de rotina anuais a adultos assintomáticos, sem fatores de risco e sem problemas de saúde diagnosticados.<sup>15</sup>

Um estudo realizado em 2015 revelou que a população portuguesa sobrevaloriza os benefícios adquiridos com os rastreios e tratamentos preventivos, atribuindo um elevado nível de importância aos testes laboratoriais e aos exames de diagnóstico, apreciando menos os conselhos sobre como manter um estilo de vida saudável.<sup>16</sup>

Em 2016 foram apresentadas 15 medidas preventivas a utentes e 60% da amostra considerou importante a realização periódica de 14 dessas medidas.<sup>11</sup> Apurou-se, em dois estudos da população portuguesa, que 99,2% dos inquiridos considerava dever efetuar análises sanguíneas e de urina anualmente, sendo atribuído um nível médio de importância de 7,5 (numa escala de 1 a 10) à radiografia torácica.<sup>11,16</sup> Verificaram-se diferenças entre as expectativas dos utentes e as recomendações baseadas em evidência científica da época.<sup>11,16,17</sup>

As razões para os utentes solicitarem CR frequentemente são crer que um número maior de intervenções corresponde a melhores resultados em saúde (que é tido como psicologicamente reconfortante), não saber quais os exames cuja realização é baseada em evidência e desconhecer o conceito de ‘individualização de risco’.<sup>15-17</sup> Comprovou-se que os fatores socioeconómicos influenciaram as perspetivas populacionais, pois a importância atribuída aos serviços preventivos foi elevada em utentes do sexo feminino entre os 40 e os 79 anos de idade, nas pessoas com nível de escolaridade básico e nas pessoas reformadas ou desempregadas.<sup>16,18</sup>

Em 2019, a população de médicos inscritos na OM foi questionada quanto a esta problemática, que foi reconhecida por 95% dos respondentes. Metade dos médicos mencionou a solicitação da prescrição de exames desnecessários pelo menos uma vez por semana, e para 65% houve referência à aceitação de aconselhamento médico sem a realização de tais exames.<sup>19</sup>

Parece assim ser necessário desenvolver táticas para o

“*primum non nocere*”.<sup>20</sup>

Várias entidades, como a United States Preventive Services Task Force (USPSTF), desenvolveram e mantêm a produção de medidas táticas para uma melhor execução da MP, redigindo recomendações com base em revisões sistemáticas com meta-análise quanto ao nível de aconselhamento para cada medida preventiva, constatando-se, atualmente, uma recomendação contida da CR.<sup>21</sup>

Em 2018, o Colégio da Especialidade de Medicina Geral e Familiar da OM aderiu e enfatizou o programa “*Choosing Wisely* Portugal – Escolhas Criteriosas em Saúde”, adotado posteriormente pela OM.<sup>19,20</sup> Defende-se que a implementação de táticas orientadas para utentes será mais bem-sucedida e facilitada pela realização de estudos sobre as perspetivas populacionais quanto à MP.<sup>11</sup>

No entanto, não é conhecida a perspetiva dos médicos portugueses de MGF acerca das expectativas dos utentes na CR. Este estudo tem, então, o objetivo principal de conhecer as expectativas dos utentes relativamente às CR no ambiente de MGF e compará-las às perceções dos médicos relativas a essas expectativas. Como objetivo secundário, averiguou-se a influência do nível socioeconómico nas expectativas dos utentes.

## MÉTODOS

Realizou-se um estudo observacional transversal, reportado de acordo com a *checklist* STROBE, entre 15 de outubro e 15 de novembro de 2023, questionando utentes adultos portugueses e médicos da especialidade de MGF (médicos internos em formação específica e especialistas).

Este estudo teve aprovação pela Comissão de Ética da Administração Regional de Saúde do Centro.

Foram elaborados dois questionários, um para os utentes e outro para os médicos, apenas diferentes na linguagem utilizada, com termos simples e acessíveis para os utentes e termos técnicos para os médicos de MGF. As questões para utentes solicitavam a resposta segundo as suas expectativas, enquanto os médicos responderam sobre suas perceções relativas às expectativas dos utentes.

Ambos os questionários foram alvo de validação, de modo presencial, por 15 utentes e cinco médicos, para conhecimento de sugestões, críticas, dúvidas, compreensibilidade e tempo de preenchimento.

Foi solicitado o consentimento informado aos participantes, garantindo-se a confidencialidade, sigilo e anonimato antes do preenchimento.

No questionário colocou-se o caso hipotético de um utente sem sintomas que recorria ao seu médico de MGF com a intenção de realizar uma CR.

Seguiram-se as orientações à data existentes no *website* da US Preventive Services Task Force.<sup>21,22</sup>

Foram apresentadas 11 atitudes de teor preventivo e so-

licitada a seleção das que o utente esperaria que o médico realizasse na consulta, nomeadamente: cálculo do índice de massa corporal (IMC), medição do perímetro abdominal, auscultação cardíaca e pulmonar, realização de um exame físico completo, verificação do estado vacinal, avaliação de hábitos alimentares, etílicos e tabágicos, quantificação da prática de exercício físico e apreciação de questões sobre ansiedade e depressão.

Questionou-se depois a periodicidade de realização, se selecionados, dos seguintes exames: eletrocardiograma (ECG), radiografia torácica, análise da urina, o perfil lipídico, a medição da glicemia, o teste de antígeno específico da próstata (PSA) e a pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF).

Inquiriram-se que recomendações de atividades preventivas esperariam que fossem apresentadas segundo o sexo e a idade: realização dos rastreios do cancro do cólon e reto, próstata, mama, colo do útero; atualização do estado vacinal; promoção de atividade física regular e de integração em atividades sociais.

Foi ainda questionada qual a periodicidade esperada de uma consulta de rotina: semestral, anual, bianual ou trienal, para escolha de uma resposta única.

Por fim, determinaram-se os contextos. Em particular, o demográfico: idade, depois codificada em grupos (variável ordinal até 34 anos, grupo jovem, de 35 a 64 anos, grupo adulto, e igual ou superior a 65 anos, grupo idoso) e sexo; e o socioeconómico (tipo de agregado familiar, nível educacional e rendimento mensal), calculando-se o valor do *Socioeconomic Deprivation Index* (SEDI). Este resulta da soma da resposta a cada parâmetro: morar sozinho (1) ou acompanhado (2); para maiores de 64 anos, se a instrução era até à 4.ª classe (1) ou igual/superior (2), para idades inferiores a 63 anos, nível educacional até ao 6.º ano (1) ou igual/superior (2) e em rendimento mensal, se este era até ao salário mínimo nacional (1) ou igual/superior (2).<sup>23,24</sup>

Quanto aos médicos, questionou-se o sexo, o grau na especialidade (médico interno de formação específica ou especialista) e o tipo de unidade de trabalho (unidade de saúde familiar modelo B, unidade de saúde familiar modelo A ou unidade de cuidados de saúde primários).

O questionário, desenvolvido na plataforma eletrónica Google Forms, foi divulgado através de redes específicas de conversação de médicos de MGF, “MGF XXI” e “Redes de Internos de MGF”, e, para a população de utentes, através das páginas de Facebook dos investigadores, com solicitação de divulgação pelas redes dos respondentes. Para evitar a sub-representação de utentes idosos, o questionário foi também aplicado presencialmente nas unidades de saúde familiar Coimbra Sul e Rainha Santa Isabel, em Coimbra, sempre segundo a mesma metodologia, por um dos investigadores por razões de ordem logística.

Tendo em conta o número de secções do questionário, calculou-se como tamanho da amostra 10 respondentes por cada um dos quatro capítulos (n = 40) para utentes e para médicos.<sup>25</sup>

Para comparar as expectativas de utentes e médicos calculou-se a razão, pela proporção, entre médicos/utentes, que, quanto mais elevada, mais revelava que os MGF reconheciam as expectativas dos utentes.

Realizou-se uma análise estatística descritiva dos dados: frequência (n) e proporções (%) para variáveis categóricas, e média e desvio padrão para variáveis contínuas. Na análise inferencial, utilizaram-se os testes de Qui-Quadrado, o teste t de Student pela distribuição normal da variável pelo teste de Kolmogorov Smirnov, e teste não paramétrico U de Mann-Whitney para variáveis ordinais. Foi também realizada a correlação de Pearson para avaliar a relação entre o valor do SEDI e o valor total de medidas, exames e recomendações preventivas selecionadas pelos utentes.

Os dados foram analisados com recurso ao IBM® SPSS, versão 26 e valores de *p* < 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

## RESULTADOS

O trabalho de verificação de qualidade permitiu saber não ter havido críticas nem sugestões e que o tempo de

preenchimento foi de quatro minutos para utentes e de três minutos para médicos.

Segundo a Tabela 1, foram obtidas 225 respostas de utentes, sendo 56,0% do sexo feminino e 48,4% com idade entre os 35 e os 64 anos. O valor médio do SEDI nas mulheres foi de 5,4 ± 0,8 e nos homens de 5,6 ± 0,7 (*p* = 0,056). Foram recebidas 100 respostas de médicos, 77,0% dos quais especialistas, 76,6% do sexo feminino, 49,0% trabalhadores em USF modelo B e 32,0% em UCSP.

De acordo com a Tabela 2, as medidas de teor preventivo propostas para as CR mais selecionadas pelos utentes foram a auscultação cardíaca e pulmonar (82,6%), a quantificação de práticas de exercício físico (74,7%) e a avaliação de hábitos tabágicos (72,9%). Na razão pela proporção médicos/utentes, as medidas “avaliar presença de sintomas do foro depressivo” e “medição do perímetro abdominal” verificaram pior avaliação pelo médico e as medidas “auscultação cardíaca e pulmonar” e “cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC)” foram selecionadas pelos médicos como as que os utentes mais pretendiam. Quanto ao total de medidas selecionadas, a média foi de 7,8 ± 9,7 nos utentes e 4,6 ± 2,9 nos médicos, *p* < 0.001.

Quanto aos exames laboratoriais a solicitar, a Tabela 3 revela que os exames mais selecionados pelos utentes foram a medição da glicemia (90,7%), o perfil lipídico

Tabela 1 – Amostra segundo sexo para grupo etário, escolaridade, agregado familiar e rendimento mensal, descrição e diferenciação

Utentes (n = 255)		Sexo n (%)		Total n (%)	p
		Feminino (n = 126) n (%)	Masculino (n = 99) n (%)		
<b>Grupo etário*</b>	Até 34 anos	39 (31,0)	16 (16,2)	55 (24,4)	< 0,001
	35 a 64 anos	65 (51,6)	44 (44,4)	109 (48,4)	
	Igual ou superior a 65 anos	20 (15,9)	37 (37,4)	57 (25,3)	
<b>Escolaridade**</b>	Até ao 9.º ano	15 (11,9)	12 (12,1)	27 (12,0)	0,555
	Igual ou superior ao 9.º ano	109 (86,5)	85 (85,9)	194 (86,2)	
<b>Agregado familiar**</b>	Sozinho	13 (10,3)	14 (14,1)	27 (12,0)	0,247
	Acompanhado	111 (88,1)	83 (83,8)	194 (86,2)	
<b>Rendimento mensal**</b>	Até ao SMN	41 (32,5)	14 (14,1)	55 (24,4)	< 0,001
	Igual ou superior ao SMN	83 (65,9)	83 (83,8)	166 (73,8)	
<b>SEDI ♀ (n = 124) ♂ (n = 97)***</b>		5,4 ± 0,8	5,6 ± 0,7	5,5 ± 0,7	0,153
<b>Médicos (n = 100)</b>		<b>n = 77</b>	<b>n = 23</b>		
<b>Grau de especialidade**</b>	Médico interno de formação específica	18 (23,4)	5 (21,7)	23 (23,0)	0,546
	Especialista	59 (76,6)	18 (78,3)	77 (77,0)	
<b>Tipo de unidade de trabalho*</b>	UCSP	15 (19,5)	4 (18,2)	19 (19,0)	0,848
	USF A	24 (31,2)	8 (34,5)	32 (32,0)	
	USF B	38 (49,4)	11 (47,8)	49 (49,0)	

\*: U de Mann-Whitney

\*\* : Qui quadrado

\*\*\*: t de Student



**Tabela 2** – Frequência absoluta e relativa de utentes e da perspetiva de médicos de família que selecionaram medidas de teor preventivo a serem realizadas pelo médico na CR

		Utentes n (%)	Médicos n (%)	Razão, pela proporção médicos/utentes
Cálculo do índice de massa corporal	<b>Sim</b>	135 (60,0)	59 (59,0)	0,983
Medição do perímetro abdominal	<b>Sim</b>	87 (38,7)	14 (14,0)	0,361
Auscultação cardíaca e pulmonar	<b>Sim</b>	186 (82,6)	85 (85,0)	1,029
Realização de exame físico completo	<b>Sim</b>	124 (55,1)	45 (45,0)	0,817
Verificação do estado vacinal	<b>Sim</b>	122 (54,2)	24 (24,0)	0,443
Quantificação da prática de exercício físico	<b>Sim</b>	168 (74,7)	45 (45,0)	0,602
Avaliação de hábitos alimentares	<b>Sim</b>	147 (65,3)	40 (40,0)	0,612
Questionar sobre hábitos etílicos e quantidades associadas	<b>Sim</b>	146 (64,9)	51 (51,0)	0,786
Avaliação de hábitos tabágicos	<b>Sim</b>	164 (72,9)	53 (53,0)	0,727
Questionar sobre sintomatologia ansiosa	<b>Sim</b>	145 (64,4)	29 (29,0)	0,450
Avaliar presença de sintomas do foro depressivo	<b>Sim</b>	129 (57,3)	18 (18,0)	0,279

(89,3%) e a análise da urina (86,2%), com realização anual. A razão, em função da proporção entre respostas de médicos e utentes, foi superior à unidade para as análises de urina, análises do perfil lipídico, medição de glicemia, testes de PSA e PSOF bienal, sendo os utentes quem mais esperava o seu pedido. Quanto ao total de exames selecionados, apuraram-se os valores médios de  $6,3 \pm 2,5$  (utentes) e  $5,6 \pm 1,4$  (médicos), com  $p = 0,002$ .

Segundo a Tabela 4, e relativamente às recomendações preventivas segundo sexo e idade, os médicos assinalaram que os utentes selecionariam com maior frequência a realização de mamografia (100,0%), citologia do colo do útero (92,0%) e rastreio do cancro da próstata (97,0%)

e a verificação do estado vacinal (62,0%). Os utentes selecionaram com maior frequência a promoção de atividade física regular (42,7%) e a participação em atividades sociais (24,4%). A razão pela proporção foi, para estas duas últimas recomendações, menor pelos médicos.

Quanto à periodicidade sugerida para a realização da CR a resposta mais frequente dos utentes foi a anual (68,2%), seguida de bianual (22,2%) e da semestral (7,4%). Os médicos julgaram que os utentes responderiam a favor da periodicidade anual com uma razão de 1,290, segundo a Tabela 5.

De acordo com o contexto socioeconómico, pelo SEDI, verificou-se, para o total de medidas selecionadas,

**Tabela 3** – Frequência absoluta e relativa de utentes e da perspetiva de médicos de família que selecionaram exames julgados dever ser prescritos na consulta, sua periodicidade de realização por utentes e médicos e sua razão, pela proporção médicos/utentes

Exame assinalado n (%)		Utentes n (%)	Médicos n (%)	Razão, pela proporção, médicos/utentes
Electrocardiograma 172 (76,4)	<b>Anualmente</b>	107 (62,2)	58 (73,4)	1,180
	<b>Bienalmente</b>	65 (37,8)	21 (26,6)	0,624
Radiografia torácica 101 (44,9)	<b>Anualmente</b>	19 (26,8)	25 (46,3)	2,733
	<b>Bienalmente</b>	105 (73,2)	29 (53,7)	1,727
Análise à urina 194 (86,2)	<b>Anualmente</b>	169 (87,1)	82 (96,5)	1,107
	<b>Bienalmente</b>	25 (12,9)	3 (3,5)	0,271
Análise do perfil lipídico 201 (89,3)	<b>Anualmente</b>	181 (90,1)	94 (94,0)	1,043
	<b>Bienalmente</b>	20 (9,9)	6 (6,0)	0,606
Glicémia 204 (90,7)	<b>Anualmente</b>	184 (90,2)	95 (95,0)	1,053
	<b>Bienalmente</b>	20 (9,8)	5 (5,0)	0,510
Medição do antígeno específico da próstata (PSA) 137 (60,9)	<b>Anualmente</b>	93 (67,9)	79 (92,9)	1,368
	<b>Bienalmente</b>	44 (32,1)	6 (7,1)	0,221
Pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF) 145 (64,4)	<b>Anualmente</b>	65 (44,8)	18 (34,0)	0,759
	<b>Bienalmente</b>	80 (55,1)	35 (66,0)	1,197



**Tabela 4** – Frequência absoluta e relativa de utentes e de perspectiva de médicos de família que selecionaram cada recomendação preventiva, segundo sexo e idade e sua razão, pela proporção médicos/utesentes

		Utentes n (%)	Médicos n (%)	Razão, pela proporção médicos/utesentes
Realização de mamografia	<b>Assinalado</b>	139 (61,8)	100 (100,0)	1,618
Realização da citologia do colo do útero	<b>Assinalado</b>	138 (61,3)	92 (92,0)	1,500
Realização do rastreio do cancro do cólon e reto	<b>Assinalado</b>	115 (51,1)	62 (62,0)	1,213
Realização do rastreio do cancro da próstata	<b>Assinalado</b>	144 (64,0)	97 (97,0)	1,515
Atualização do estado vacinal	<b>Assinalado</b>	120 (53,3)	62 (62,0)	1,163
Promoção de atividade física regular	<b>Assinalado</b>	96 (42,7)	31 (31,0)	0,726
Participação em atividades sociais	<b>Assinalado</b>	55 (24,4)	6 (6,0)	0,246

**Tabela 5** – Frequência absoluta e relativa de utentes e da perspectiva de médicos de família que selecionaram a periodicidade de realização de uma consulta de rotina e sua razão pela proporção médicos/utesentes

		Utentes (n = 223; 99,1%) n (%)	Médicos (n = 100; 100%) n (%)	Razão, pela proporção médicos/utesentes
Regularidade de realização da consulta de rotina	<b>Anual</b>	152 (68,2)	88 (88,0)	1,290
	<b>Bianual</b>	45 (20,2)	10 (10,0)	0,495
	<b>Semestral</b>	22 (9,8)	2 (2,0)	0,204
	<b>Trienal</b>	4 (1,8)	0 (0,0)	0

uma correlação negativa muito fraca não significativa ( $r = -0.056$ ,  $p = 0.399$ ); para o total de exames e testes analíticos selecionados, uma correlação muito fraca não significativa ( $r = 0.088$ ,  $p = 0.488$ ) e, para o total de recomendações preventivas selecionadas, uma correlação negativa muito fraca não significativa ( $r = -0.013$ ,  $p = 0.919$ ).

## DISCUSSÃO

Pela revisão da literatura, o presente estudo será, tanto quanto é do nosso conhecimento o primeiro em Portugal a avaliar simultaneamente as expectativas dos utentes face a uma CR e o nível de reconhecimento quanto a tais expectativas pelos médicos da especialidade de MGF.<sup>12</sup>

Na amostra de utentes (obtida por conveniência) sobretudo feminina (56,0%), o índice socioeconómico, SEDI, foi elevado, 5,5 em 6,0, não significativamente diferente entre sexos.

Os resultados obtidos parecem revelar uma necessidade de reflexão pelos médicos de MGF e, em simultâneo, uma fraca literacia populacional, que será da responsabilidade das equipas de saúde em MGF, do Sistema Nacional de Saúde e também da comunicação social.<sup>25-27</sup>

Para os utentes, a medida preventiva mais selecionada foi a auscultação cardíaca e pulmonar, talvez por o estetoscópio ser o símbolo associado à prática médica.<sup>21,28</sup> No entanto, a sua utilização em rastreio ou confirmação diagnóstica, sendo técnica de carácter subjetivo e de baixa sensibilidade, não apresenta evidência.<sup>29</sup>

Os utentes consideraram importante um elevado número

de atitudes preventivas a serem executadas na consulta, concordando com outros estudos.<sup>11,16</sup>

A verificação de hábitos de estilo de vida foi assinalada em maior proporção pelos utentes, estando de acordo com o aconselhado pela USPSTF.<sup>21</sup> Um estudo português avaliou isoladamente as perspetivas dos utentes perante este tipo de medidas e demonstrou a importância da sua aplicação em contexto de consulta, apesar da dificuldade dos utentes na identificação das recomendações científicas que as corroborassem.<sup>16,30</sup>

Os utentes selecionaram atitudes no âmbito da saúde mental, talvez como efeito da pandemia de COVID-19, que desencadeou a implementação de medidas de prevenção e mitigação de sintomas psicológicos.<sup>21,31</sup>

Medidas como a auscultação cardíaca e pulmonar foram menos selecionadas pelos médicos, assumindo-se que possam ter tido em conta o conhecimento prévio pelo contacto com os seus utentes em CR.<sup>16</sup> Pode, igualmente, pensar-se como causa para este diferente ambiente de respostas a atual facilidade de acesso a informação baseada em evidência científica, amplamente disponível em vários meios de divulgação e um viés de disponibilidade, pelo facto de as opções estarem colocadas no questionário.<sup>21,31</sup> A criação de programas de informação pode vir a ser benéfica para a literacia em saúde.<sup>16,21,32</sup>

Quanto à prescrição de exames analíticos, os médicos anteciparam um interesse superior ao revelado pelos utentes. Os exames mais selecionados pelos utentes foram a medição da glicemia, o perfil lipídico e a análise da urina

em realização anual. O ECG foi considerado por 62,2% e a radiografia torácica por 55,1% de utentes, com uma razão pela proporção médicos/utentes de 1,180 e 2,733, respetivamente. Um estudo português de 2013 verificou também, numa amostra estratificada de 1000 utentes, valores semelhantes para a realização de análises de rotina e de urina, anualmente.<sup>11</sup> No entanto, a sua realização de forma preventiva não é recomendada pela USPSTF.<sup>21,33,34</sup>

Os utentes reconheceram a importância dos rastreios atualmente implementados em Portugal.

Os médicos de MGF julgaram que os utentes assinalariam mais a realização de rastreios com a exceção da promoção da atividade física e da participação em atividades sociais. Tal como em estudos anteriores é de realçar que para 64,0% dos utentes foi assinalado o rastreio do cancro da próstata.<sup>11,16</sup> Este rastreio populacional, tal como verificado em anterior estudo com atribuição de importância superior que ao do cancro colorretal, (7,72 vs 7,40) não está de acordo com as recomendações da USPSTF que as tem vindo a atualizar, sendo, à data, de grau C para utentes entre 55 e 69 anos e de grau D acima dos 70 anos.<sup>16,35</sup> O rastreio do cancro colorretal, o mais recente rastreio de base populacional a ser implementado, necessita ainda de uma campanha de disseminação dos seus benefícios.<sup>36</sup>

As atitudes a desenvolver na consulta, a atividade física e o envolvimento em atividades sociais foram muito menos assinalados pelos médicos. Se tal se deve ao desconhecimento de recomendações, à tecnicidade médica, ou à sua desvalorização, é matéria para futuros estudos, sendo que os presentes resultados podem estar enviesados pelas perceções dos médicos sobre o conhecimento dos utentes.<sup>16,37</sup>

Apesar de não existir uma recomendação oficial para a frequência de realização de uma CR em Portugal e de a evidência sugerir que as visitas periódicas devem ser definidas de acordo com a idade, sexo e patologias de base específicas do doente, a expectativa da sua realização anual parece estar fortemente implementada na sociedade portuguesa, como já foi verificado noutros estudos.<sup>11,14,16</sup> Estes resultados podem sofrer de enviesamento pela necessidade de os médicos cumprirem indicadores de desempenho relacionados com o número de consultas preventivas.<sup>36</sup>

A razão que foi calculada para este estudo permite pensar que os médicos subestimaram as perceções dos utentes quanto às atividades preventivas a desempenhar pelo médico na CR. As razões para este resultado devem agora ser estudadas, podendo residir em não acreditarem nas medidas a realizar, não terem tempo ou não conhecerem as recomendações.

Os médicos julgaram que os utentes pretendiam mais exames analíticos do que se verificou, que dariam maior valor a medidas preventivas de base populacional e que

teriam preferência por CR anuais, valorizando menos as recomendações sobre atividade física e a participação em atividades sociais.

O significado real deste ambiente discordante pode ter consequências no resultado da CR e na saúde dos utentes. Assim, deve investir-se em fomentar as relações médico-doente, a medicina centrada no utente e a prevenção quaternária, uma vez que a inexistência destas práticas pode trazer consequências nefastas.<sup>38-41</sup>

O nível socioeconómico dos utentes, calculado através do SEDI, não revelou diferenças significativas no valor total de medidas a realizar na consulta e nos exames e recomendações selecionadas pelos utentes. Estudos de maior âmbito geográfico poderão vir a confirmar os presentes resultados.

O método de aplicação do questionário pode considerar-se uma fonte de viés por requerer uma conta Google ativa para o preenchimento, medida efetuada para evitar o envio de mais que uma resposta por utente. Este método de aplicação pode ainda refletir vieses de ordem socioeconómica, uma vez que o rendimento mensal e a formação académica dos utentes terão impacto na sua possibilidade de participar. Os vieses de memória, voluntarismo e desejabilidade social podem igualmente ter influenciado os resultados. Além disso, existe a possibilidade de os participantes terem recorrido à consulta de fontes de informação durante a resposta.

Este método de aplicação resultou da procura de amostras de maiores dimensões, com vista a alcançar as camadas populacionais menos frequentadoras de consultas e com pouca disponibilidade para o preenchimento de questionários em instituições de saúde.

As expectativas populacionais podem dever-se a razões como experiências passadas com os serviços preventivos, à apreciação do seu estado de saúde global e a fatores de risco já identificados.

Apesar das limitações deste estudo, estes resultados contribuem para um melhor entendimento das atuais expectativas populacionais face à CR, bem como sobre a perspetiva do binómio utente e médico quanto ao que fazer numa CR.<sup>38-41</sup>

Deve abandonar-se o modelo generalista de serviços em MP, adaptando a atividade aos utentes e suas circunstâncias.<sup>38,39,41</sup>

## CONCLUSÃO

Nesta amostra, evidenciou-se a valorização de um elevado número de atividades médicas preventivas quer pelos utentes, quer pelos médicos. A identificação de hábitos de estilo de vida saudável, os rastreios oncológicos e de saúde mental foram mais frequentemente registados pelos utentes que pelos médicos.

Nesta amostra verificou-se a necessidade de melhoria na perceção do calendário de realização de uma CR. Verificou-se também a necessidade de informação pelos médicos quanto à periodicidade de realização de exames analíticos e da discussão da problemática do rastreio do cancro da próstata.

O estatuto socioeconómico não interferiu no número de atitudes a cumprir na consulta, de exames a solicitar e de recomendações preventivas selecionadas pelos utentes.

O conhecimento das expectativas da população quanto a atitudes preventivas na CR, análises a realizar e sua periodicidade, promoção de atividade física regular e participação em atividades sociais foram menos reconhecidos pelos MGF.

### CONTRIBUTO DOS AUTORES

MBC: Conceptualização; Metodologia; Validação; Investigação; Recursos; Produção de resultados; Manuscrito original; Redação – revisão e edição; Visualização.

IRCS: Conceptualização; Metodologia; Validação; Recursos; Manuscrito original - redação, revisão e edição; Visualização; Administração do projeto.

LMS: Conceptualização; Metodologia; Software; Validação; Análise formal; Investigação; Recursos; Gestão de dados; Produção de resultados; Manuscrito original - redação, revisão e edição; Visualização; Supervisão; Administração do projeto.

### REFERÊNCIAS

1. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1459-544. Erratum in: *Lancet*. 2017;389:e1.
2. AbdulRaheem Y. Unveiling the significance and challenges of integrating prevention levels in healthcare practice. *J Prim Care Community Health*. 2023;14:21501319231186500.
3. Santos P, Martins C, Sá L, Portinha C, Pessanha P, Ferreira-Silva A, et al. Health education: five years' experience of teaching preventive medicine at the Faculty of Medicine of Oporto University. *Educ Prim Care*. 2014;25:103-7.
4. Portugal. Despacho n.º 8254/2017. *Diário da República, II Série*, n.º 183 (2017/09/21), p.20788-9.
5. Principles and practice of screening for disease. *J R Coll Gen Pract*. 1968;16:318.
6. Hспанhol AP, Couto L, Martins C. A medicina preventiva. *Rev Port Med Geral Fam*. 2008;24:49-64.
7. Brodersen J, Schwartz LM, Heneghan C, O'Sullivan JW, Aronson JK, Woloshin S. Overdiagnosis: what it is and what it isn't. *BMJ Evid Based Med*. 2018;23:1-3.
8. Weston W, Brown J, Stewart M. Patient-centred interviewing part i: understanding patients' experiences. *Can Fam Physician*. 1989;35:147-51.
9. Martins C, Godycki-Cwirko M, Heleno B, Brodersen J. Quaternary prevention: reviewing the concept. *Eur J Gen Pract*. 2018;24:106-11.
10. World Organization of Family Doctors. The European definition of general practice/family medicine. 2023. [consultado 2024 abr 01]. Disponível em: <https://www.woncaeurope.org/page/definition-of-general-practice-family-medicine>.
11. Martins C, Azevedo LF, Ribeiro O, Sá L, Santos P, Couto L, et al. A population-based nationwide cross-sectional study on preventive health services utilization in Portugal—what services (and frequencies) are deemed necessary by patients? *PLoS One*. 2013;8:e81256.
12. Birtwhistle R, Bell NR, Thoms BD, Grad R, Dickinson JA. Periodic preventive health visits: a more appropriate approach to delivering preventive services: from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *Can Fam Physician*. 2017;63:824-6.
13. Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Larsen CG, Gøtzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e7191.
14. Christoffersen NB, Nilou FE, Thilising T, Larsen LB, Østergaard JN, Broholm-Jørgensen M. Exploring targeted preventive health check interventions – a realist synthesis. *BMC Public Health*. 2023;23:1928.
15. Ordem dos Médicos. 'Check-ups' anuais a adultos assintomáticos, sem fatores de risco e sem problemas de saúde diagnosticados. [consultado 2018 jul 12]. Disponível em: <https://ordemdosmedicos.pt/check-ups-aneais-a-adultos-assintomaticos-sem-fatores-de-risco-e-sem-problemas-de-saude-diagnosticados/>.
16. Sá L, Ribeiro O, Azevedo LF, Couto L, Costa-Pereira A, Hспанhol A, et al. Patients' estimations of the importance of preventive health services: a nationwide, population-based cross-sectional study in Portugal. *BMJ Open*. 2016;6:e011755.
17. Shaked M, Levkovich I, Adar T, Peri A, Liviantan N. Perspective of healthy asymptomatic patients requesting general blood tests from their physicians: a qualitative study. *BMC Fam Pract*. 2019;20:51.
18. Ross J, Santhirapala R, MacEwen C, Coulter A. Helping patients choose wisely. *BMJ*. 2018;361:k2585.
19. Morgado M, Alves M, de Carvalho CR, Dias CV, Sousa DC, Ferreira-dos-Santos G, et al. Choosing Wisely Portugal: the view of Portuguese

### 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.

### CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

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

### CONFLITOS DE INTERESSE

IRCS recebeu apoio da Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar (APMGF) para a organização de mesas em congressos, preleções em temas vários e para o alojamento.

LMS recebeu apoio da APMGF para a participação como membro de júris, organização de workshops e preleções.

MBC declara 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.

- doctors. *Acta Med Port.* 2019;32:559-60.
20. Bigotte Vieira M, Ferreira-dos-Santos G, de Carvalho CR, Dias CV, Sousa DC, Leal I, et al. Choosing Wisely Portugal — wise health decisions. *Acta Med Port.* 2018;31:521.
  21. US Preventive Services Task Force. A&B Recommendations. [consultado 2023 out 14]. Disponível em: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation-topics/uspstf-a-and-b-recommendations>.
  22. US Preventive Services Task Force. Recommendations search results. [consultado 2023 out 14]. Disponível em: [https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/topic\\_search\\_results](https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/topic_search_results).
  23. Ribeiro AI, Launay L, Guillaume E, Launoy G, Barros H. The Portuguese version of the european deprivation index: development and association with all-cause mortality. *PLoS One.* 2018;13:e0208320.
  24. Lamnisos D, Lambrianidou G, Middleton N. Small-area socioeconomic deprivation indices in Cyprus: development and association with premature mortality. *BMC Public Health.* 2019;19:627.
  25. Broeiro P. Literacia em saúde e utilização de serviços. *Rev Port Med Geral Fam.* 2017;33:6-8.
  26. Flores TF, Vilela A, Martins B, Gonçalves MA, Pinto JM, Pereira AI, et al. Desenvolvimento de um vídeo formativo como instrumento para melhoria da literacia em saúde: um projeto de intervenção. *Rev Port Med Geral Fam.* 2024;40:31-9.
  27. Paiva D, Silva S, Severo M, Moura-Ferreira P, Lunet N, Azevedo A. Limited health literacy in Portugal assessed with the newest vital sign. *Acta Med Port.* 2017;30:861-9.
  28. Markel H. The stethoscope and the art of listening. *N Engl J Med.* 2006;354:551-3.
  29. Hafke-Dys H, Bręborowicz A, Kleka P, Kociński J, Biniakowski A. The accuracy of lung auscultation in the practice of physicians and medical students. *PLoS One.* 2019;14:e0220606.
  30. Páscoa R, Teixeira A, Gregório M, Carvalho R, Martins C. Patients' perspectives about lifestyle behaviors and health in the context of family medicine: a cross-sectional study in Portugal. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:2981.
  31. Ramalho S, Martins-Mendes D, Macedo JM, Barros C, Luis C, Sá S, et al. Unveiling the path to resilience: prioritizing mental health, sleep, and nutrition in the post-covid era. *Healthcare.* 2023;11:2463.
  32. Cohidon C, Imhof F, Bovy L, Birrer P, Cornuz J, Senn N. Patients' and general practitioners' views about preventive care in family medicine in Switzerland: a cross-sectional study. *J Prev Med Public Health.* 2019;52:323-32.
  33. US Preventive Services Task Force. Screening for cardiovascular disease risk with electrocardiography: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2018;319:2308-14.
  34. US Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2021;325:962-70.
  35. US Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2018;319:1901-13.
  36. Costa AR, Silva S, Moura-Ferreira P, Villaverde-Cabral M, Santos O, Carmo ID, et al. Cancer screening in Portugal: sex differences in prevalence, awareness of organized programmes and perception of benefits and adverse effects. *Health Expect.* 2017;20:211-20.
  37. Pinto D, Corte-Real S, Nunes JM. Atividades preventivas e indicadores - quanto tempo sobra? *Rev Port Med Geral Fam.* 2010;26:455-64.
  38. Monteiro M, Santiago LM, Simões JA. Patient-doctor depth of relationship scale validation and its influence on the outcomes: what is the importance of emotional intelligence when approaching the patient? *Rev Port Med Geral Fam.* 2024;40:112-22.
  39. Santiago LM, Ramalho M, Lopes Ferreira P. O médico e a prática da medicina centrada na pessoa: adaptação cultural e validação de questionário de autoavaliação retrospectiva. *Rev Port Med Geral Fam.* 2023;39:523-32.
  40. Martins C, Godycki-Cwirko M, Heleno B, Brodersen J. Quaternary prevention: reviewing the concept. *Eur J Gen Pract.* 2018;24:106-11.
  41. Coelho BM, Santiago LM. Medicina centrada na pessoa: validação populacional de um instrumento de medida pela pessoa. *Rev Port Med Geral Fam.* 2022;38:247-56.

## Translation and Adaptation of the STOPP/START Criteria Version 3 for Potentially Inappropriate Prescribing in Older People to European Portuguese: A Study Protocol

### Tradução e Adaptação Para a Língua Portuguesa da Versão 3 dos Critérios STOPP/START para a Prescrição de Medicamentos Potencialmente Inapropriados em Idosos: Protocolo do Estudo

Daniela A. RODRIGUES<sup>1,2,3</sup>, Fátima ROQUE<sup>1,2</sup>, Maria Teresa HERDEIRO<sup>4</sup>, Luís MONTEIRO<sup>4,5,6</sup>  
*Acta Med Port* 2024 Dec;**37(12):847-852** ▪ <https://doi.org/10.20344/amp.21941>

#### ABSTRACT

**Introduction:** As the global population ages, managing medication use in older adults becomes increasingly complex due to polypharmacy and the associated risks of adverse drug events. To improve the safety and appropriateness of medication use in the older population, tools like the Screening Tool of Older Persons' Prescriptions (STOPP) and Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment (START) criteria have been developed. The availability of updated criteria is crucial to better support healthcare professionals in Portuguese-speaking regions. The aim of this study is to translate and validate the STOPP/START version 3 criteria for Portuguese, providing an updated and useful tool for healthcare professionals.

**Methods and Analysis:** This study will be conducted through four phases: I) translation of the STOPP/START version 3 criteria to European Portuguese; II) collection of sociodemographic, clinical, and medication data; III) intrarater reliability study; and IV) interrater agreement study. This study obtained ethics approval by the Ethics Committee of the Administração Regional de Saúde do Centro, Portugal. The availability of the translated criteria will enable the integration of STOPP/START version 3 into clinical practice in Portugal, facilitating improved medication safety and appropriateness. This integration is expected to lead to better management of polypharmacy and a reduction in adverse drug events, ultimately enhancing patient outcomes and supporting evidence-based prescribing practices.

**Keywords:** Aged; Drug Prescriptions; Inappropriate Prescribing; Portugal; Potentially Inappropriate Medication List; Practice Patterns, Physicians

#### RESUMO

**Introdução:** À medida que a população mundial está a envelhecer, a gestão do uso de medicamentos em idosos torna-se cada vez mais complexa devido à polimedicação e aos riscos associados a eventos adversos relacionados com os medicamentos. Para melhorar a segurança e o uso de medicamentos nesta população foram desenvolvidos critérios como os *Screening Tool of Older Persons' Prescriptions* (STOPP) e *Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment* (START). A disponibilização de critérios atualizados revela-se crucial para apoiar os profissionais de saúde portugueses. Este estudo tem como objetivo traduzir e validar a versão 3 dos critérios STOPP-START para a língua portuguesa, disponibilizando uma ferramenta útil e devidamente atualizada para os profissionais de saúde.

**Métodos e Análise:** Este estudo será realizado através de quatro etapas: I) tradução para a língua portuguesa da versão 3 dos critérios STOPP/START; II) recolha de dados sociodemográficos, clínicos e sobre medicamentos; III) estudo de confiabilidade intra-avaliador; e IV) estudo de concordância inter-avaliador. Este estudo obteve parecer favorável da Comissão de Ética da Administração Regional de Saúde do Centro (ARSC) de Portugal. A disponibilização dos critérios traduzidos permitirá a integração dos critérios STOPP/START versão 3 na prática clínica em Portugal, promovendo uma melhoria na segurança e no uso de medicamentos. Espera-se que esta integração leve a uma melhor gestão da polimedicação e a uma redução nos eventos adversos relacionados com os medicamentos, melhorando os resultados para os doentes e apoiando práticas de prescrição baseadas em evidência.

**Palavras-chave:** Idoso; Lista de Medicamentos Potencialmente Inapropriados; Padrões de Prática Médicos; Portugal; Prescrição Inapropriada; Prescrição de Medicamentos

1. Biotechnology Research. Innovation and Design for Health Products (BRIDGES). Research Laboratory on Epidemiology and Population Health. Instituto Politécnico da Guarda. Guarda. Portugal.

2. Health Sciences Research Centre (CICS). Universidade da Beira Interior. Covilhã. Portugal.

3. Universidad de Salamanca. Salamanca. Spain.

4. Department of Medical Sciences. Institute of Biomedicine (iBIMED). Universidade de Aveiro. Aveiro. Portugal.

5. Centre for Health Technology and Services Research (CINTESIS). Faculty of Medicine. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

6. Unidade de Saúde Familiar Esgueira Mais. Unidade Local de Saúde da Região de Aveiro. Aveiro. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Fátima Roque. [froque@ipg.pt](mailto:froque@ipg.pt)

**Recebido/Received:** 13/06/2024 - **Aceite/Accepted:** 06/09/2024 - **Publicado Online/Published Online:** 13/11/2024 - **Publicado/Publicated:** 02/12/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024





## KEY MESSAGES

- The translation of the STOPP/START version 3 criteria into European Portuguese is aimed at improving medication safety for older adults by providing healthcare professionals with a robust tool to identify and reduce the use of potentially inappropriate medication.
- This study adapts and validates the criteria specifically for Portuguese healthcare settings, ensuring relevance and applicability in local clinical practice.
- The study follows a well-structured translation and validation process, including forward and backward translations and rigorous reliability testing, to ensure accuracy and consistency.
- Medical guidelines and practices vary between countries and regions, which may require further adjustments of the translated criteria to align with local clinical norms.

## INTRODUCTION

World population aging is a significant demographic trend resulting from declining birth rates and increasing life expectancy.<sup>1</sup> An aging population, even with healthy aging, poses a challenge for healthcare systems due to the increased demand for medical services and the need for long-term care.<sup>2</sup>

With aging, there is an emergence of many chronic diseases that require the use of a significant number of medication by the older population.<sup>3</sup> Therefore, polypharmacy, often described as the simultaneous use of five or more drugs,<sup>4</sup> can potentiate the use of potentially inappropriate medication (PIM) in the older population.<sup>5</sup> Inappropriate prescribing occurs when the potential risk of adverse effects exceeds the clinical benefit, especially when there are more effective alternative options available.<sup>6</sup>

Over the years, several criteria have been developed to identify and reduce PIM use in older adults. In 1991, the concept of PIM was first introduced, and the Beers criteria were developed.<sup>7</sup> The American Geriatrics Society (AGS) assumed the responsibility for these criteria and started updating them regularly, in 2012,<sup>8</sup> 2015,<sup>9</sup> 2019,<sup>10</sup> and 2023.<sup>11</sup> The Screening Tool of Older Person's Prescriptions (STOPP) and Screening Tool to Alert to Right Treatment (START) criteria were originally developed in 2008 and adapted to European prescribing standards.<sup>12</sup> Such criteria were designed to help healthcare professionals recognize medication that should be considered for initiation or continuation or that may pose a higher risk of adverse effects or reduced efficacy in older adults. The STOPP/START criteria have also been updated through the years, with version 2 published in 2015,<sup>13</sup> and, more recently, version 3 in 2023.<sup>14</sup> When updating the STOPP/START criteria to version 3, the Delphi consensus panel eliminated three outdated or redundant criteria from version 2 and proposed 93 new criteria. After several rounds of validation, 123 STOPP and 67 START criteria were accepted, increasing the total number of criteria, from 114 (version 2) to 190 (version 3). This rigorous process ensured that the updated criteria in-

corporated the latest evidence and the best practices for managing medication in older adults. Many other tools have been developed<sup>6</sup>; however, the Beers and STOPP criteria have been the most widely used until today.<sup>15</sup>

Recently, a systematic review found that PIM use among older patients has become increasingly prevalent in the past two decades, with an actual worldwide pooled prevalence rate of 36.7%.<sup>16</sup> In Portugal, several studies found a high percentage of PIM in the Portuguese older population, ranging from 27.7% to 86.4%.<sup>17-27</sup>

In 2022, STOPP-START version 2 criteria were adapted and translated to Portuguese.<sup>28</sup> However, the change in the number of criteria with the publication of the new version demonstrates the need and relevance of updating this tool. Different versions of these criteria have also been translated into other languages, such as French,<sup>29</sup> Spanish,<sup>30</sup> Dutch,<sup>31</sup> and Japanese.<sup>32</sup> To our knowledge, this is the first study intended to translate version 3 of the STOPP/START criteria into European Portuguese. The STOPP criteria were considered more practical to use, more comprehensive, and more sensitive in the assessment of PIM when compared to other tools.<sup>15</sup>

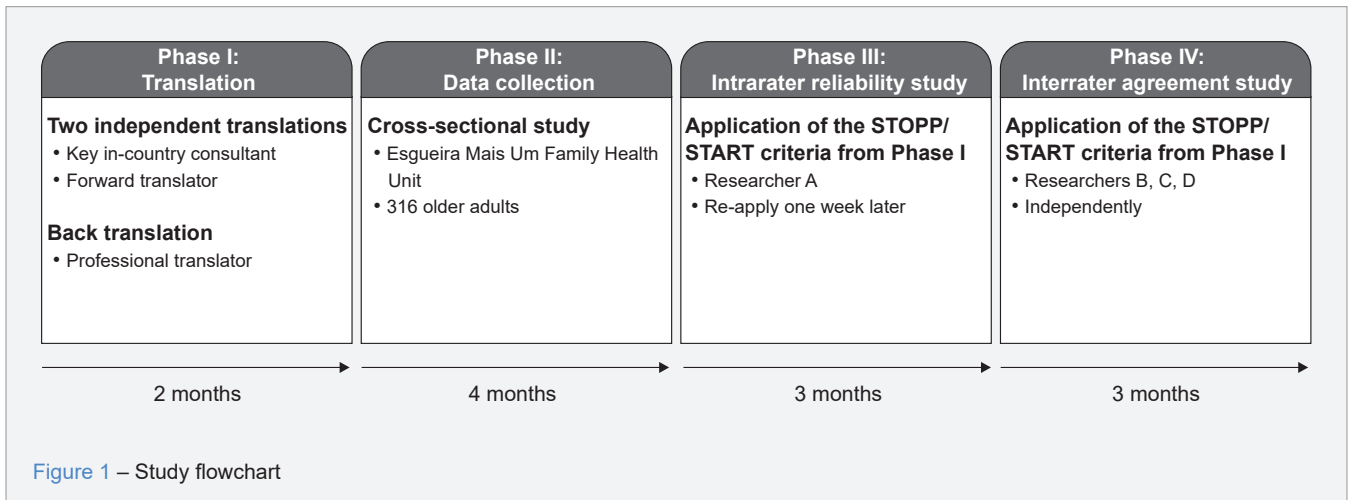
The aim of this study is to translate and validate the English STOPP/START version 3 tool for Portuguese healthcare professionals, ensuring its relevance, accuracy, and applicability in local clinical practice.

## METHODS AND ANALYSIS

This study obtained ethics approval on the 23<sup>rd</sup> of January 2024, by the Ethics Committee of the Administração Regional de Saúde do Centro (ARSC), Portugal (approval number 137-2023). The study's flowchart and timeline can be found in Fig. 1.

### Study design

This study will be conducted in four phases: phase I, translation to European Portuguese; phase II, data collection; phase III, intra-rater reliability study; phase IV,



inter-rater agreement study.

### Study population

The study population will be older adults aged 65 or over. Participants will be excluded if they meet one or more of the following criteria: (i) have dementia; (ii) have severe psychiatric illness; (iii) institutionalized patient; (iv) patient without assigned family physician; (v) have cognitive impairment or physical condition that makes participation in the study impossible and/or (vi) refusal of informed consent to participate in the study.

### Phase I: translation to European Portuguese

The translation of the STOPP/START criteria will be carried out in accordance with the Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcome (PRO) Measures.<sup>33</sup>

Permission from STOPP/START's authors to translate and validate the tool for Portuguese has already been obtained. Next, we will recruit a key in-country consultant, which is a native Portuguese speaker fluent in English, and residing in Portugal. After that, two independent translations of the criteria will be produced (from English to Portuguese). One will be done by the key in-country consultant and the other by a forward translator, also a native Portuguese and fluent English speaker. The two previous translations will be reconciled by the research team, followed by a back-translation (from Portuguese to English) performed by a professional translator, native English speaker fluent in Portuguese. The next step will be the comparison of the back-translation with the original criteria to detect if there are significant differences or discrepancies. The research team will prepare the final version.

### Phase II: data collection

A cross-sectional study will be performed in a primary care center belonging to the Unidade Local de Saúde de Aveiro, in Portugal.

The sample calculation yielded 316 older adults considering the population of 1746 older adults (aged 65 or over) registered at the Unidade de Saúde Familiar (USF) Esgueira Mais, with a confidence level of 95% and margin of error of 5%. Participants will be recruited from the USF Esgueira Mais, ensuring a representative and heterogeneous sample of the older population in primary care. The recruitment strategy will involve the identification of patients aged 65 or older from the electronic health records followed by an invitation from their family physicians. The identified patients will receive an explanation about the study's purpose, procedures, and the importance of their participation. Informed consent will be obtained from all who agree to participate. Researchers will access the electronic health records to retrieve sociodemographic, clinical, and medication data. Specific protocols will be followed to ensure accuracy and consistency, including using predefined data extraction forms for information recording. Structured interviews will be conducted with participants to gather additional data and clarify information from health records. Each patient will be numbered from 1 to 316 to ensure data anonymization and patient protection. The recruitment period will take place between October 2024 and January 2025. In the event of missing data, we will implement appropriate strategies to address this issue that may include imputation methods (such as mean or median imputation), using available data for analyses when possible, and performing sensitivity analyses to assess the impact of missing data on the study's results.

### Phase III: intra-rater reliability study

After data collection, a researcher/family physician (named researcher A) will receive training and will apply the translated Portuguese version of the STOPP/START criteria obtained in phase I to the older adult participants considering the data collected in phase II. The researcher will re-apply the STOPP/START criteria to the same users one week later, to measure intra-observer reliability.<sup>34</sup>

### Phase IV: interrater agreement study

After receiving training, three researchers/family physicians (named researchers B, C and D) will, independently, apply the translated Portuguese version of the STOPP/START criteria obtained in phase I to older adult participants, to measure inter-observer agreement. Three researchers were considered sufficient since, in studies of interobserver agreement, for dichotomous variables, increasing the number of observers above three had little effect on the power of hypothesis tests or the width of confidence intervals.<sup>35</sup>

### Statistical analysis

Data will be stored with Microsoft Excel software. Analyses will be carried out using the Statistical Package for Social Sciences (IBM® SPSS® Statistics version 25) and the software R. Categorical variables will be described using relative and absolute frequencies and percentages, *n* (%). Continuous variables will be described by the mean and respective standard deviation (mean ± SD) if normally distributed; or by median and interquartile range if not normally distributed. Normality will be assessed by the Kolmogorov-Smirnov test. Intra-rater/inter-rater reliability will be measured using Cohen's  $\kappa$  coefficient and the respective 95% CI.<sup>36</sup> The Cohen's  $\kappa$  coefficient will be interpreted as poor ( $\kappa \leq 0.2$ ), fair ( $0.21 \leq \kappa \leq 0.40$ ), moderate ( $0.51 \leq \kappa \leq 0.6$ ), substantial ( $0.61 \leq \kappa \leq 0.8$ ) and good ( $0.81 \leq \kappa \leq 1.00$ ).<sup>37</sup> Intra-rater/inter-rater agreement will be assessed using agreement proportions and specific (positive and negative) agreement proportions and the respective 95% CI.<sup>36</sup> A *p*-value less than or equal to 0.05 will be considered statistically significant. Adjustment for potential confounding factors will be considered, such as differences in health status, medication-use patterns, and healthcare access, using appropriate techniques like multivariate regression analysis to ensure the robustness and validity of the findings.

### Ethics and dissemination

Each participant will sign an informed consent form (Appendix 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/21941/15548>) and will be given a number from 1 to 316 to ensure data pseudonymization, confidentiality, and identity protection. This study obtained ethics approval from the Ethics

Committee of the ARSC with the reference number 137-2023. One paper is expected to be published in a related peer-reviewed journal. The results obtained will be disseminated at scientific and professional congresses, to the Portuguese Medical Association, and to political decision-makers for use in healthcare services.

### DISCUSSION

With this study it is expected that the availability of the STOPP/START criteria in the Portuguese language will help healthcare professionals to make more informed decisions about prescribing medicines for older adults. This could lead to PIM use reduction, thus enhancing older patient safety.

The translation of the STOPP/START criteria into European Portuguese will make the guidelines more accessible and usable for healthcare professionals and can also help to increase their awareness and knowledge about appropriate medicines use in the older population. By identifying and addressing PIM, healthcare providers can improve medication safety and reduce adverse drug events.

In addition to these clinical benefits, reducing PIM use in the aging population has broader public health implications. Lowering the incidence of medication-related complications can enhance overall healthcare quality and potentially reduce healthcare costs associated with preventable adverse events.<sup>38</sup> Fewer complications mean fewer hospitalizations and treatments, which can significantly decrease healthcare expenditures and improve resource allocation.

Furthermore, by improving medication safety and reducing PIM use, the study contributes, overall, to better patient outcomes. Older adults are particularly vulnerable to medication-related issues,<sup>39</sup> and addressing these through well-validated criteria can lead to a higher quality of life and better management of chronic conditions.

For the successful implementation of these criteria, it will be important to disseminate and integrate the Portuguese version of the STOPP/START criteria into clinical practice guidelines. This integration will ensure that the criteria are effectively utilized in everyday clinical settings, maximizing their impact on patient care. Integrating the translated STOPP/START criteria with existing national guidelines, such as guideline number 018/2016 of 30/12/2016 (updated 01/03/2024) on medication reconciliation,<sup>40</sup> underscores their relevance and alignment with established evidence-based practices. By aligning with these guidelines, the STOPP/START criteria will not only support adherence to best practices but will also contribute to standardizing medication review processes across healthcare settings. This synergy enhances the overall effectiveness of medication management strategies and supports the implementation of high-quality, evidence-based care for older adults.

Moreover, the translated STOPP/START criteria can

also serve as a valuable training tool for healthcare professionals. By incorporating these criteria into training programs, it is possible to increase awareness and knowledge about appropriate prescribing practices for older adults. This will help healthcare providers to better understand and apply evidence-based guidelines, enhancing their ability to identify PIM and make safer prescribing decisions.

To facilitate widespread adoption among healthcare providers, we intend to develop and deliver workshops for healthcare professionals. These sessions will focus on the application and benefits of the STOPP/START criteria, aiming to enhance understanding and practical use in clinical practice. Besides, the incorporation of the STOPP/START criteria into national and local clinical practice guidelines will standardize their use and ensure that they are seamlessly integrated into routine healthcare processes. Therefore, we intend to engage with relevant professional organizations and associations to promote the criteria, encourage its adoption, and facilitate its integration into various healthcare settings.

The expected outcomes from this study can be highly beneficial for healthcare providers, health policy decision-making, and older patients. By enhancing medication safety and improving healthcare quality, the translated STOPP/START criteria will contribute positively to the management of medication use in the older population.

### Limitations

Portugal and other Portuguese-speaking countries may have different healthcare systems, availability of medicines and regulatory frameworks, which can affect the applicability of the translated criteria. Besides, medical guidelines can vary between countries and regions, so the translated criteria may need to be adjusted to align with local clinical norms. The study will be conducted at a single primary care center, which may limit the extent to which the findings can be considered representative of the broader Portuguese older adult population. Additionally, participants with conditions such as dementia, severe psychiatric illness, or cognitive impairments will be excluded, which might lead to a sample that does not fully capture the range of medication-related issues experienced by all older adults.

### REFERENCES

- United Nations. World population prospects 2022. 2022. [cited 2024 Apr 15]. Available from: [https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/wpp2022\\_summary\\_of\\_results.pdf](https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/wpp2022_summary_of_results.pdf).
- Rudnicka E, Napierała P, Podfigurma A, Męczekalski B, Smolarczyk R, Grymowicz M. The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas*. 2020;139:6-11.
- Pérez-Jover V, Mira JJ, Carratala-Munuera C, Gil-Guillen VF, Basora J, López-Pineda A, et al. Inappropriate use of medication by elderly, polymedicated, or multipathological patients with chronic diseases. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15:310.
- Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017;17:230.
- Tommelein E, Mehuys E, Petrovic M, Somers A, Colin P, Boussey K. Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71:1415-27.
- Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN, Paniz ÉV, Paniz VM. Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74:679-700.
- Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC.

### CONCLUSION

The translation and validation of the STOPP/START version 3 criteria into Portuguese represent a crucial step in enhancing medication safety for older adults in Portugal. This initiative is expected to benefit both healthcare professionals and older patients by providing a reliable, evidence-based tool for identifying potentially inappropriate medications and optimizing prescribing practices. For healthcare professionals, the criteria will offer a standardized approach to medication review, improving their ability to make informed decisions and reducing the risk of adverse drug events. For older patients, this means safer medication practices and potentially better health outcomes.

Moreover, by integrating the STOPP/START criteria into clinical practice, it is anticipated that there will be a reduction in medication-related complications and associated healthcare costs. This could lead to improved overall patient care and support the implementation of evidence-based practices across healthcare settings. Additionally, the availability of these criteria may influence health policy decisions and contribute to the standardization of medication review processes in Portugal.

### AUTHOR CONTRIBUTIONS

DAR: Study design, data acquisition, writing of the manuscript.

FR, MTH, LM: Study design, critical review of the manuscript.

All authors approved the final version to be published.

### COMPETING INTERESTS

The authors have declared that no competing interests exist.

### FUNDING SOURCES

This article was supported by National Funds through Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT), within CINTESIS, R&D Unit. Daniela A. Rodrigues is funded by an individual grant from the FCT (ref 2022.10605.BD).

- Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med.* 1991;151:1825-32.
8. Fick D, Semla T, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, DuBeau CE, et al. American Geriatrics Society updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:616-31.
  9. Samuel MJ. American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:2227-46.
  10. Fick DM, Semla TP, Steinman M, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, et al. American Geriatrics Society 2019 updated AGS beers criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67:674-94.
  11. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2023;71:2052-81.
  12. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (screening tool of older person's prescriptions) and START (screening tool to alert doctors to right treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46:72-83.
  13. O'mahony D, O'sullivan D, Byrne S, O'connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. *Age Ageing.* 2015;44:213-8.
  14. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, Denking M, Beuscart JB, Onder G, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med.* 2023;14:625-32.
  15. Aguiar JP, Gama Marques J, Alves da Costa F. Utility and limitations of a screening tool of older person's prescription among psychiatric elder patients: a comprehensive review. *Aging Health Res.* 2021;1:100031.
  16. Tian F, Chen Z, Zeng Y, Feng Q, Chen X. Prevalence of use of potentially inappropriate medications among older adults worldwide: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2023;6:e2326910.
  17. De Oliveira Martins S, Soares MA, Foppe Van Mil JW, Cabrita J. Inappropriate drug use by Portuguese elderly outpatients - effect of the beers criteria update. *Pharmacy World and Science.* 2006;28:296-301.
  18. Eiras A, Teixeira MA, González-Montalvo JI, Castell MV, Queipo R, Otero Á. Consumption of drugs in over 65 in Porto (Portugal) and risk of potentially inappropriate medication prescribing. *Aten Primaria.* 2016;48:110-20.
  19. Simões PA, Santiago LM, Maurício K, Simões JA. Prevalence of potentially inappropriate medication in the older adult population within primary care in Portugal: a nationwide cross-sectional study. *Patient Prefer Adherence.* 2019;13:1569-76.
  20. Monteiro C, Canário C, Ribeiro MÂ, Duarte AP, Alves G. Medication evaluation in Portuguese elderly patients according to beers, stopp/ start criteria and EU(7)-PIM list – an exploratory study. *Patient Prefer Adherence.* 2020;14:795-802.
  21. da Costa FA, Periquito C, Carneiro MC, Oliveira P, Fernandes AI, Cavaco-Silva P. Potentially inappropriate medications in a sample of Portuguese nursing home residents: does the choice of screening tools matter? *Int J Clin Pharm.* 2016;38:1103-11.
  22. Peixoto S, Almeida A, Caramelo A, Mendes L. Application of the 2015 beers criteria operationalized for portugal in institutionalized elderly: a cross-sectional study. *Acta Med Port.* 2020;33:741-8.
  23. Aguiar JP, Costa LH, da Costa FA, Leufkens HG, Martins AP. Identification of potentially inappropriate medications with risk of major adverse cardiac and cerebrovascular events among elderly patients in ambulatory setting and long-term care facilities. *Clin Interv Aging.* 2019;14:535-47.
  24. AL-Musawe L, Torre C, Guerreiro JP, Rodrigues AT, Raposo JF, Mota-Filipe H, et al. Polypharmacy, potentially serious clinically relevant drug-drug interactions, and inappropriate medicines in elderly people with type 2 diabetes and their impact on quality of life. *Pharmacol Res Perspect.* 2020;8:e00621.
  25. Perpétuo C, Plácido AI, Rodrigues D, Aperta J, Piñeiro-Lamas M, Figueiras A, et al. Prescription of potentially inappropriate medication in older inpatients of an internal medicine ward: concordance and overlap among the EU(7)-PIM list and beers and STOPP Criteria. *Front Pharmacol.* 2021;12:676020.
  26. Candeias C, Gama J, Rodrigues M, Falcão A, Alves G. Potentially inappropriate medications and potential prescribing omissions in elderly patients receiving post-acute and long-term care: application of screening tool of older people's prescriptions/screening tool to alert to right treatment criteria. *Front Pharmacol.* 2021;12:747523.
  27. Plácido AI, Aguiar A, Piñeiro-Lamas M, Varallo F, Figueiras A, Herdeiro MT, et al. Assessment of potentially inappropriate medications using the EU (7)-PIM List, in a sample of portuguese older adults' residents in nursing homes. *Risk Manag Healthc Policy.* 2022;15:1343-52.
  28. Monteiro L, Monteiro-Soares M, Matos C, Ribeiro-Vaz I, Teixeira A, Martins C. inappropriate prescriptions in older people—translation and adaptation to portuguese of the STOPP/START Screening Tool. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19:6896.
  29. Dalleur O, Pharm M, Lang PO, Boland B. La nouvelle version des critères STOPP/START adaptée en français. *Pharmactuel.* 2016;49:61-4.
  30. Delgado-Silveira E, Molina Mendoza MD, Montero-Errasquin B, García MM, Rodríguez Espeso EA, Vélez-Díaz-Pallarés M, et al. Spanish version of the STOPP/START 3 criteria: Advances in the detection of inappropriate prescribing medication in the older people. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2023;58:101407.
  31. Vermeulen Windsant-van den Tweel AM, Verduijn MM, Derijks HJJ, van Marum RJ. Detectie van ongeschikt medicatiegebruik bij ouderen; worden de STOPP-en START-criteria de nieuwe standaard? *Ned Tijdschr Geneesk.* 2012;156:A5076.
  32. Kojima T, Mizukami K, Tomita N, Arai H, Ohru T, Eto M, et al. Screening tool for older persons' appropriate prescriptions in japanese: report of the Japan Geriatrics Society Working Group on "guidelines for medical treatment and its safety in the elderly." *Geriatr Gerontol Int.* 2016;16:983-1001.
  33. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, et al. Principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for patient-reported outcomes (PRO) measures: report of the ISPOR task force for translation and cultural adaptation. *Value Health.* 2005;8:94-104.
  34. Streiner DL, Norman GR. Biases in responding. In: *Health Measurement Scales.* Oxford: Oxford University Press; 2009.
  35. Shoukri MM. Measures of interobserver agreement and reliability. Boca Raton: CRC Press; 2010.
  36. Kottner J, Audige L, Brorson S, Donner A, Gajewski BJ, Hróbjartsson A, et al. Guidelines for reporting reliability and agreement studies (GRRAS) were proposed. *Int J Nurs Stud.* 2011;48:661-71.
  37. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33:159-74.
  38. Laatikainen O, Sneek S, Turpeinen M. Medication-related adverse events in health care—what have we learned? A narrative overview of the current knowledge. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78:159-70.
  39. Falemban AH. Medication-related problems and their intervention in the geriatric population: a review of the literature. *Cureus.* 2023:e44594.
  40. Direção-Geral da Saúde. Norma N.º 018/2016 reconciliação da medicação. 2016. [cited 2024 Aug 07]. Available from: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/10/reconciliacao-da-medicao.pdf>.



## Absenteeism Among National Health Service Workers During the COVID-19 Pandemic in Portugal

### Absentismo Laboral de Trabalhadores do Serviço Nacional de Saúde Durante a Pandemia de COVID-19 em Portugal

Joana ALVES<sup>1</sup>, Carolina NUNES<sup>2,3</sup>, André PERALTA SANTOS<sup>1</sup>  
Acta Med Port 2024 Dec;37(12):853-857 ▪ <https://doi.org/10.20344/amp.21761>

#### ABSTRACT

By March 2020, the first COVID-19 cases were detected in Portugal. Anecdotal evidence showed that the National Health Service absenteeism rate rose. The present study aimed to quantify and characterize the absenteeism rate among these healthcare workers during the COVID-19 pandemic in Portugal. This study used data from the Portuguese National Health Service Transparency Portal for the number of National Health Service workers and absence days (2015 - 2021). Absenteeism was compared, before and after the pandemic onset, in absolute terms, and as absenteeism rates. Additionally, we performed an interrupted time series analysis, by fitting a Poisson regression model with level change. We controlled for data seasonality using Fourier terms. The results showed that, between 2015 and March 2020, the average monthly absenteeism rate was of 12.2%, rising to 14.5% in the subsequent period. This represented an increase of 19% in the absenteeism rate. The interrupted time series analysis showed an increase of 10.8% in the National Health Service absenteeism rate after the pandemic onset [relative risk = 1.10; 95% CI 1.10 - 1.11;  $p < 0.01$ ]. When accounting for seasonality in the data, the interrupted time series analysis showed an increase of 11.0% in the National Health Service absenteeism rate [relative risk = 1.11; 95% CI 1.00 - 1.23;  $p < 0.05$ ]. These results suggest an increased number of days of absence rate among the National Health Service healthcare workers during the COVID-19 pandemic.

**Keywords:** Absenteeism; COVID-19; Health Personnel; Pandemics; Portugal/epidemiology; Sick Leave

#### RESUMO

Em março de 2020, foram detetados os primeiros casos de COVID-19 em Portugal. O presente estudo teve como objetivo quantificar e caracterizar o absentismo entre os trabalhadores de saúde do Serviço Nacional de Saúde durante a pandemia de COVID-19 em Portugal. Este estudo utilizou dados do Portal da Transparência do Serviço Nacional de Saúde sobre o número de profissionais de saúde e dias de ausência (2015 - 2021). O absentismo foi comparado, antes e depois do início da pandemia, em termos absolutos e taxas. Realizou-se uma análise de séries temporais interrompidas, ajustando um modelo de regressão de Poisson. Controlou-se para a sazonalidade dos dados. Os resultados mostraram que, de 2015 até março de 2020, a taxa média mensal de ausência foi de 12,2%, aumentando para 14,5% no período subsequente. Isto representou um aumento de 19% na taxa de ausência. A análise de séries temporais interrompidas mostrou um aumento de 10,8% no absentismo do Serviço Nacional de Saúde após o início da pandemia [risco relativo = 1,10; IC de 95% 1,10 - 1,11;  $p < 0,01$ ]. Ao considerar a sazonalidade nos dados, o modelo mostrou um aumento de 11,0% no absentismo do Serviço Nacional de Saúde [risco relativo = 1,11; IC 95% 1,00 - 1,23;  $p < 0,05$ ]. Os resultados sugerem haver um aumento do número dias de ausência entre os trabalhadores do Serviço Nacional de Saúde durante a pandemia.

**Palavras-chave:** Absentismo; Baixa por Doença; COVID-19; Pessoal de Saúde; Pandemias; Portugal/epidemiologia

#### INTRODUCTION

The World Health Organization (WHO) declared the novel coronavirus (COVID-19) outbreak a global pandemic on March 11<sup>th</sup>, 2020.<sup>1</sup> During the pandemic, several non-pharmacological measures were taken to reduce COVID-19 transmission and prevent the collapse of healthcare systems, including formal stay-at-home orders.<sup>2</sup> However, the essential workers, including the healthcare workers (HCW), were required to continue working physically at their workplaces, despite the increased risk of COVID-19 transmission.

Evidence from Portugal and other countries showed that HCW who continued to work in healthcare facilities during the pandemic, particularly frontline HCW, experienced higher levels of agitation, anxiety, sadness, depression, and insomnia, and an increased perception of risk of infec-

tion.<sup>3,4</sup> This may have impacted not only work productivity but also the quality of care and absenteeism rates. Furthermore, the increased workload resulting from the pandemic, the changes in healthcare access patterns, and the need to adapt healthcare systems to cope with higher demand from COVID-19 patients might have had increased pressure on HCW while impacting delivery capacity and costs of healthcare. Between March and May of 2020, each hospitalization related to COVID-19 causes represented the loss of further 28 hospitalizations for other causes.<sup>5</sup>

The evidence of absenteeism rates for Portugal during these times is scarce, but anecdotal evidence showed that absenteeism in the National Health Service (NHS) increased. The ability to evaluate the absenteeism rates during a pandemic is paramount to planning contingency plans

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

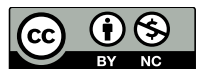
2. NOVA National School of Public Health. Universidade NOVA de Lisboa. Lisbon. Portugal.

3. Direção-Geral da Saúde. Lisbon. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Joana Alves, [joana.alves@gmail.com](mailto:joana.alves@gmail.com)

**Recebido/Received:** 17/05/2024 - **Aceite/Accepted:** 09/09/2024 - **Publicado/Published:** 02/12/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024



for future pandemics. Therefore, the aim of the present study is to quantify and characterize absenteeism among NHS workers during the COVID-19 pandemic in Portugal, the disruption in absenteeism rate patterns pre and post pandemic, and the dynamics of different types of absenteeism among HCW in Portugal.

## METHODS

This study used data from the Portuguese NHS Transparency Portal, which collects absenteeism days by month and type for the NHS entities and people working in the NHS entities by month. The dataset includes absenteeism data for all the NHS entities without specific details regarding the working category, thereby including the entire workforce, ranging from administrative to medical personnel. To ensure relevance to the study objectives, we focused the analysis on data from hospitals, hospital centers, regional health authorities, and local health units (summing 48 out of 64 institutions). The final database included monthly information (2015 - 2021), resulting in a sample of 84 observations.

We compared the total and type-specific absences before and after the pandemic onset, in absolute terms, and as absenteeism rates (proportion of absenteeism days relative to the potential workforce days, which were derived by multiplying the number of working days by the number of workers, following the formula used by the Portuguese Strategy and Planning Office). As a sensitivity analysis [Table 1 of the Appendix (Appendix 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/21761/15555>)], we performed the same absenteeism rates, selecting only three hospitals (Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte, Centro Hospitalar Universitário do Porto, and Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra).

We also performed an interrupted time series analysis (ITS) by fitting a Poisson regression model. The model accounted for a level change and controlled for data seasonality to isolate the impact of the specific time of the pandemics from predictable seasonal variations by incorporating Four-

rier terms.<sup>6</sup> The outcome variable was the number of absences, and we included the number of potential workforce days as an offset variable to express the outcome as a rate. As covariates, we included the time elapsed (to capture the trend over the period) and a dummy variable indicating the pandemic onset (zero until March 2020, one otherwise; to capture the immediate impact of pandemics on the level of absenteeism).

## RESULTS

Table 1 presents the analysis of absenteeism among HCW in Portugal (2015 - 2021). Despite the progressively increased number of workers in the healthcare sector, from 111 thousand in 2015 to 138 thousand in 2021, the absence rate increased from 11.41% (SD = 0.86) in 2015 to 13.80% (SD = 1.98) in 2021. In 2020, the absenteeism rate reached its highest level at 14.91% (SD = 3.37). When comparing the periods before and after the onset of the epidemic, before March 2020 the monthly average rate was 12.2% (SD = 1.3), while after March 2020 the monthly average rate increased to 14.5% (SD = 2.8).

The simple ITS analysis (Fig. 1) showed an increase of 10.8% in NHS absenteeism after the pandemic onset [relative risk = 1.10; 95% confidence interval (CI) 1.10 - 1.11;  $p < 0.01$ ]. When accounting for seasonality in the data, the ITS showed an increase of 11.0% in NHS absenteeism [relative risk = 1.11; 95% CI 1.00 - 1.23;  $p < 0.05$ ].

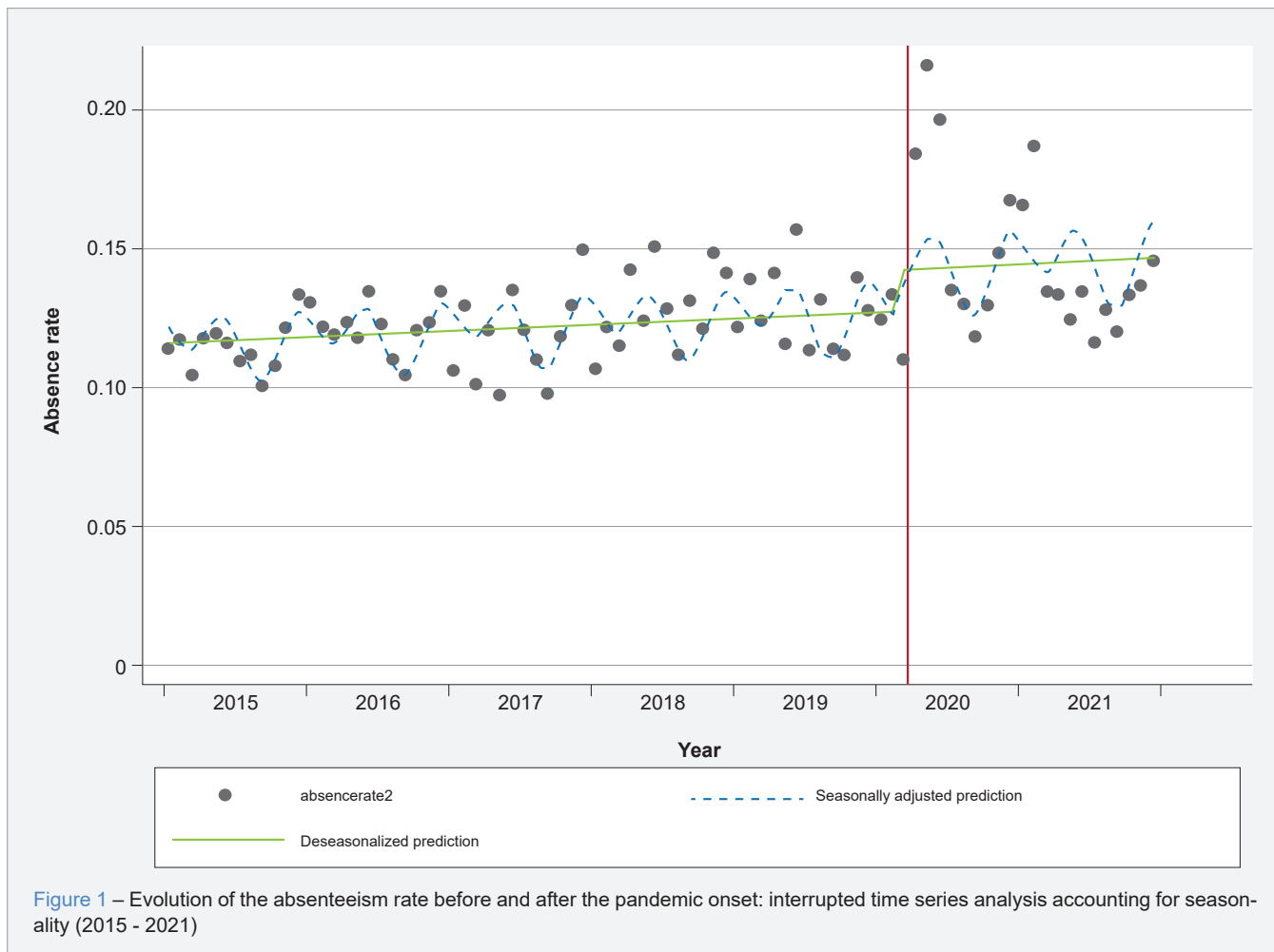
Fig. 1 of the Appendix (Appendix 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/21761/15555>) illustrates the temporal dynamics of the absenteeism rate alongside the transmission dynamics of COVID-19, quantified as the time-dependent reproductive number [R(t)] for mainland Portugal. Notably, the peaks in absenteeism rates observed post-2020 closely align with the corresponding spikes in R(t). This was not observed thereafter, possibly due to the effect of vaccination. Fig. 2 displays the mean monthly absenteeism rates for each year from 2015 to 2021, according to the different types of absence.

Table 1 – Descriptive statistics by year

Year	Workers <sup>a</sup>	Days of absence <sup>a</sup>	Absenteeism rate <sup>a</sup>	(SD)	Monthly absenteeism rate <sup>b</sup>
2015	110 726	264 768	11.41	(0.86)	
2016	113 958	287 893	12.15	(0.90)	
2017	116 981	283 471	11.76	(1.62)	12.2 (1.3)
2018	118 746	317 511	12.82	(1.45)	
2019	123 128	327 780	12.76	(1.40)	
2020	130 852	408 819	14.91	(3.37)	14.5 (2.8)
2021	137 925	399 738	13.80	(1.98)	

a: monthly average

b: before versus after March 2020



## DISCUSSION

The ITS found an 11% rise in NHS worker absenteeism following the onset of the pandemic. Notably, this trend was not restricted to Portugal; similar patterns of increased absenteeism following the pandemic's emergence have been observed in various other countries.<sup>7-9</sup>

While this study has contributed with insights into the impact of the COVID-19 pandemic on absenteeism patterns among HCW in Portugal, it is crucial to acknowledge several limitations that must be considered when interpreting our results. One of the primary constraints encountered in our study is the absence of a universally accepted definition for worker absenteeism or absence. This lack of consensus poses a challenge when attempting to compare absence rates between countries. Additionally, the absence categories were broad and predefined, which limited our ability to perform more nuanced comparisons and draw specific conclusions.

The phenomenon of absenteeism is a well-documented concern in the Portuguese healthcare sector, a situation

that the COVID-19 pandemic has intensified. Our findings highlight the significant increase in absenteeism among NHS workers during the pandemic period.

## ACKNOWLEDGMENTS

We acknowledge the contribution NOVA SBE Health Economics & Management Knowledge Center members for all the insightful comments.

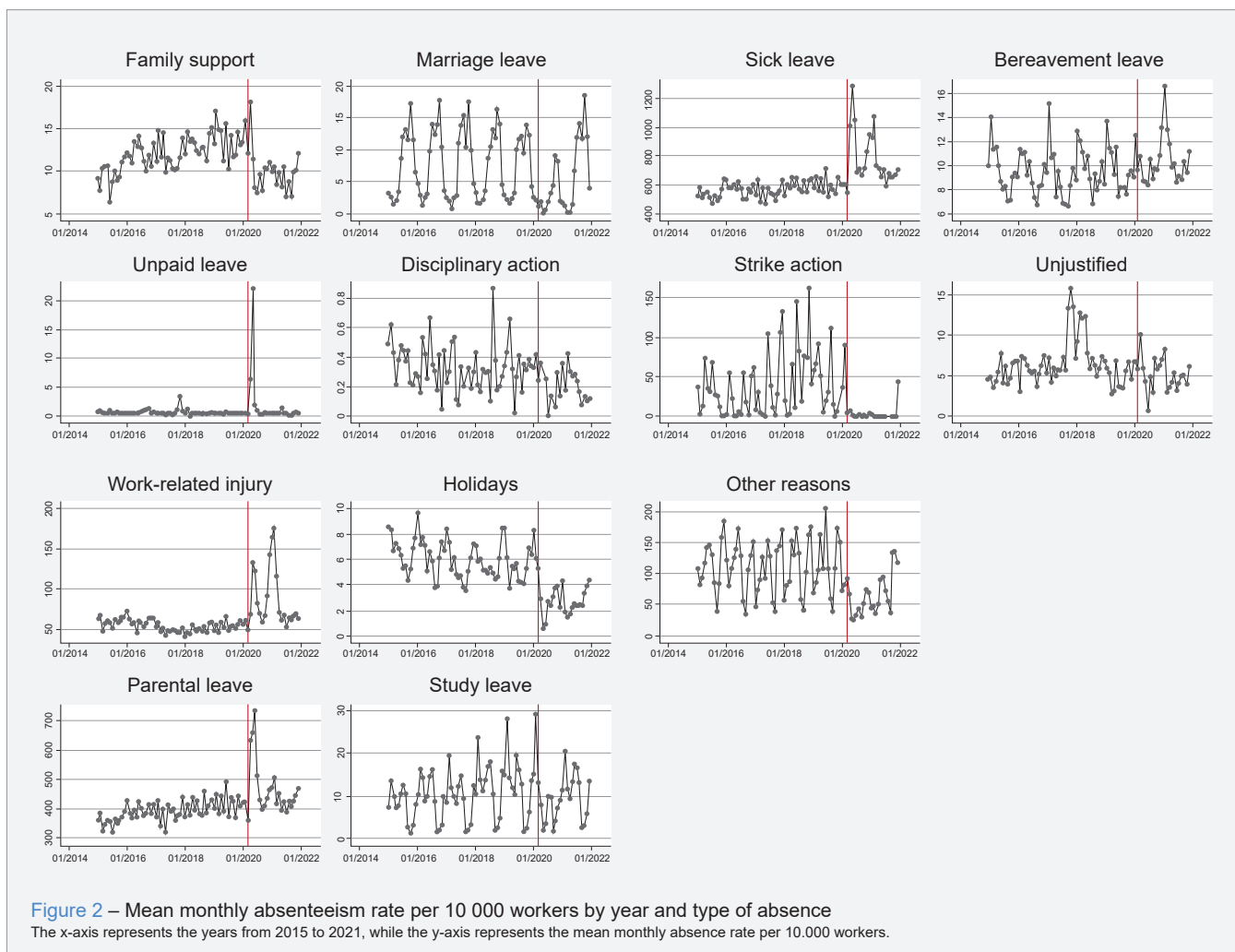
## PREVIOUS AWARDS AND PRESENTATIONS

This work was previously presented as a poster at the 15<sup>th</sup> European Public Health Conference Strengthening health systems: improving population health and being prepared for the unexpected Berlin, Germany, 9<sup>th</sup> - 12<sup>th</sup> November, 2022. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckac130.024>.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

JA: Study conception and design, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript.

CN, APS: Study conception and design, data analysis



and interpretation.

APS: Study conception and design.

All authors approved the final version of the manuscript.

**PROTECTION OF HUMANS AND ANIMALS**

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

**DATA CONFIDENTIALITY**

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

**REFERENCES**

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. Acta Biomed. 2020;91:157-60.
2. Greer SL, King EJ, da Fonseca EM, Peralta-Santos A. The comparative politics of COVID-19: the need to understand government responses.

**DATA AVAILABILITY STATEMENT**

The data that support the findings of this study are available in Portuguese National Health Service Transparency Portal (Portal da Transparência do SNS) at <https://www.sns.gov.pt/transparencia/>.

**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. Gama A, Alves J, Costa D, Laires PA, Soares P, Pedro AR, et al. Double jeopardy from the COVID-19 pandemic: risk of exposure and income loss in Portugal. Int J Equity Health. 2021;20:231.

EDITORIAL PERSPECTIVA ARTÍCULO ORIGINAL PROTOCOLOS ARTIGOS CURTOS ARTIGO DE REVISÃO CASO CLÍNICO IMAGENS MÉDICAS NORMAS ORIENTAÇÃO CARTAS

4. Rossi R, Socci V, Pacitti F, Di Lorenzo G, Di Marco A, Siracusano A, et al. Mental health outcomes among frontline and second-line health care workers during the coronavirus disease 2019 (covid-19) pandemic in Italy. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2010185.
5. Rocha J, Soares P, Filipe C, Lopes S, Teixeira M, Fonseca I, et al. Inpatient hospitalizations during the first wave of COVID-19 in Portugal. *Port J Pub Health*. 2020;38:11-7.
6. Lopez Bernal J, Cummins S, Gasparrini A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial. *Int J Epidemiol*. 2017;5:348-55.
7. Edge R, van der Plaat DA, Parsons V, Coggon D, van Tongeren M, Muiry R, et al. Changing patterns of sickness absence among healthcare workers in England during the COVID-19 pandemic. *J Public Health*. 2022;44:e42-50.
8. Appleby J. NHS sickness absence during the COVID-19 pandemic. *BMJ*. 2021;372: n471.
9. Groenewold MR, Burrer SL, Ahmed F, Uzicanin A, Free H, Luckhaupt SE. Increases in health-related workplace absenteeism among workers in essential critical infrastructure occupations during the COVID-19 pandemic — United States, March–April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:853-8.



## Ansiedade e Perturbação de Ansiedade Generalizada em Atletas de Elite

### Anxiety and Generalized Anxiety Disorder in Elite Athletes

Laura PIRES<sup>1</sup>, Sofia GOMES<sup>2</sup>, Paula FREITAS<sup>3,4</sup>

Acta Med Port 2024 Dec;37(12):858-864 • <https://doi.org/10.20344/amp.21600>

#### RESUMO

A actividade física é recomendada como estratégia de promoção da saúde mental, podendo integrar planos de tratamento de perturbações psiquiátricas que afetam a população em geral. No entanto, os atletas de elite são uma subpopulação com fatores protetores e de risco inerentes à prática desportiva de alta competição, não estando blindados contra sintomas e patologias do foro psiquiátrico. A saúde mental de atletas de elite tem sido alvo de cada vez maior atenção, impulsionada, em parte, pelas iniciativas do International Olympic Committee e pela crescente importância da psiquiatria desportiva. O presente trabalho foca o estudo da ansiedade, dando especial relevo à perturbação da ansiedade generalizada em atletas de elite, enquadrando-se na tipologia de revisão bibliográfica narrativa. A nossa análise permitiu concluir que a ansiedade competitiva pode afetar, de forma tanto prejudicial como benéfica, o desempenho atlético. A avaliação da duração, frequência e impacto funcional dos sintomas de ansiedade é crucial para a exclusão da perturbação de ansiedade generalizada. Atletas de elite não apresentam uma prevalência significativamente diferente de perturbação de ansiedade generalizada comparativamente com a população em geral. A identificação de fatores protetores e de risco específicos pode contribuir para a adoção de estratégias preventivas e de intervenção mais eficazes. Tal como na população em geral, a psicoterapia é recomendada como tratamento inicial desta patologia em atletas de elite, associada, se necessário, a farmacoterapia, desde que respeite as diretrizes da World Anti-Doping Agency.

**Palavras-chave:** Ansiedade; Atletas; Desporto; Perturbação de Ansiedade

#### ABSTRACT

Physical activity is recommended as a strategy for promoting mental health, and it can even be integrated into treatment plans for psychiatric disorders affecting the general population. However, elite athletes are a subpopulation with protective and risk factors inherent to high-level competition and are not shielded from psychiatric symptoms and conditions. The mental health of elite athletes has been the subject of increasing attention, driven in part by the initiatives of the International Olympic Committee and the growing importance of sports psychiatry. This article is a narrative review that provides an overview regarding anxiety, in particular generalized anxiety disorder in elite athletes. Our assessment concluded that competitive anxiety may affect an elite athlete's performance in both harmful and beneficial ways. Assessing the duration, frequency, and functional impact of anxiety symptoms is crucial for ruling out generalized anxiety disorder. Elite athletes do not show a significantly different prevalence of generalized anxiety disorder compared to the general population. Identifying specific protective and risk factors can contribute to adopting more effective preventive and intervention strategies. As in the general population, psychotherapy is recommended for elite athletes as the initial treatment for this condition, combined, if necessary, with pharmacotherapy, according to the World Anti-Doping Agency Code.

**Keywords:** Anxiety; Anxiety Disorders; Athletes; Sports

#### INTRODUÇÃO

A ansiedade é uma resposta emocional a situações que envolvem incerteza e ameaça,<sup>1,2</sup> manifestando-se através de componentes cognitivos e somáticos.<sup>3</sup> A ansiedade está cada vez mais presente na sociedade contemporânea, quer como consequência do ritmo acelerado da vida moderna, quer como resultado das elevadas expectativas individuais.<sup>4</sup> Quando a ansiedade se torna excessiva pode assumir forma patológica, necessitando de tratamento médico.<sup>2</sup>

A prática de desporto é muitas vezes recomendada como parte dos planos de tratamento para fazer face aos problemas de ansiedade que afetam a população em geral.<sup>5-7</sup> Porém, a prática de desporto de alta competição pode estar ela própria estreitamente associada a diferentes níveis de ansiedade, passíveis de serem distinguidos pelos padrões de início, duração e gravidade dos sintomas.<sup>2,8</sup>

A saúde mental dos atletas tem sido alvo de cada vez maior atenção nos desportos competitivos e de elite, sobretudo devido às iniciativas do International Olympic Committee.<sup>9</sup> Este novo olhar que se projeta sobre a saúde mental dos atletas de alta competição é também a expressão da crescente importância da psiquiatria desportiva. A International Society for Sports Psychiatry, no simpósio realizado em novembro de 2021, constatou que vários comités olímpicos, como o do Canadá e o da Austrália, já integravam psiquiatras desportivos nas suas equipas médicas, e antecipou que nos Jogos Olímpicos de Paris um número maior de países viesse a integrar psiquiatras desportivos nas suas comitivas.<sup>10</sup>

Considerando o exposto, entendemos ser oportuno realizar um estudo centrado na interface entre o campo da saúde mental e o campo do desporto de alta competição.

1. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

2. Departamento de Saúde Mental. Unidade Orgânica do Hospital de Magalhães Lemos. Unidade Local de Saúde de Santo António. Porto. Portugal.

3. Departamento de Ciências do Comportamento. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

4. Unidade de Psiquiatria de Ligação. Departamento de Saúde Mental. Hospital Magalhães Lemos. Unidade Local de Saúde de Santo António. Porto. Portugal.

✉ Autor correspondente: Laura Pires. [lpplaurapires@gmail.com](mailto:lpplaurapires@gmail.com)

Recebido/Received: 29/03/2024 - Aceite/Accepted: 06/08/2024 - Publicado Online/Published Online: 15/11/2024 - Publicado/Published: 02/12/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024



Focamos o nosso objetivo na pesquisa e análise do conhecimento existente na literatura científica internacional sobre a ansiedade nos atletas de elite, dando especial importância à perturbação de ansiedade generalizada (PAG), condição na qual a intervenção médica se torna, muitas vezes, imprescindível.

## Metodologia

O presente estudo enquadra-se na tipologia de revisão narrativa da literatura. Iniciámos a exploração bibliográfica pela análise da base de dados PubMed, entre setembro e dezembro de 2023, utilizando os descritores: “Anxiety[tiab] AND (Athlete\*[tiab] OR Player\*[tiab] OR Sport\*[tiab] OR Competition\*[tiab]) AND (“High Performance”[tiab] OR “High Level”[tiab] OR Elite[tiab] OR Olympic\*[tiab] OR Professional\*[tiab])”

Foram definidos os seguintes critérios de inclusão: artigo científico, em língua inglesa, que focasse especificamente atletas de elite; e de exclusão: artigo focado em desportos adaptados. Não foram feitas restrições relativas à metodologia ou à data de publicação dos estudos. Uma parte importante da pesquisa foi realizada manualmente, por essa via incluímos bibliografia complementar, nomeadamente livros técnicos, relatórios, estudos sobre conceitos elementares e estudos sobre ansiedade e PAG na população em geral para se estabelecerem comparações.

## Conceitos

### Atletas de elite

Não existe um critério pacífico nem linear para definir o que é um atleta de elite. Existem diferentes concepções na literatura, porém, a tendência dominante é para se considerarem atletas de elite os atletas que participam em competições nacionais, internacionais ou Jogos Olímpicos.<sup>11</sup> Para efeitos deste estudo foi esse o critério utilizado.

### Ansiedade

A ansiedade é uma emoção que surge em situações que envolvem incerteza e ameaça.<sup>1,2</sup> É considerada patológica apenas quando a sua intensidade ou duração é desproporcionalmente superior à ameaça.<sup>12</sup>

A ansiedade pode ser considerada numa perspectiva multidimensional.<sup>3</sup> Por um lado, é composta por uma parte cognitiva (pensamentos de preocupação e apreensão) e uma parte somática (aumento da frequência cardíaca e respiratória, sudorese, tensão muscular e desconforto abdominal, “borboletas na barriga”, como se diz popularmente). Por outro lado, pode manifestar-se como uma componente da personalidade, sendo designada como ansiedade-traço, ou como um estado temporário, episódico e específico de uma situação, designado ansiedade-estado.<sup>13</sup> Na ansiedade-traço (personalidade ansiosa) existe uma predisposição

para perceber certas situações como ameaçadoras e para responder a essas situações com aumento da ansiedade-estado.<sup>14-16</sup>

### Ansiedade competitiva

A ansiedade é uma das emoções que aparece como resposta normal a uma situação competitiva no desporto, sendo, neste caso, denominada ansiedade-estado competitiva, ou, de forma abreviada, ansiedade competitiva. Tem tendência a surgir antes de uma competição e a aumentar à medida que se aproxima o seu início, podendo manter-se ou oscilar durante e algum tempo depois da mesma.<sup>16,17</sup> A ansiedade competitiva está intimamente ligada à hiperativação que se manifesta através de alterações fisiológicas inerentes à apreensão e hipervigilância.<sup>18,19</sup>

### Perturbação de ansiedade generalizada

As perturbações de ansiedade são quadros psicopatológicos que compartilham medo e ansiedade excessivos com impacto no funcionamento quotidiano do indivíduo.<sup>2</sup>

De acordo com o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision* (DSM-5-TR), reeditado, em 2022, pela American Psychiatric Association,<sup>2</sup> o diagnóstico da PAG deve cumprir seis critérios (A, B, C, D, E e F), com um mínimo de seis meses de duração dos sintomas.

A característica essencial da PAG é a ansiedade e a preocupação excessivas (expectativa apreensiva) em relação a vários eventos e atividades (critério A). A intensidade, duração ou frequência da ansiedade e preocupação são desproporcionais à probabilidade ou impacto real dos eventos previstos. O indivíduo tem dificuldade em controlar a preocupação e evitar que pensamentos preocupantes interfiram na atenção às tarefas que tem em mãos (critério B). A ansiedade e a preocupação são acompanhadas por pelo menos três dos seguintes sintomas adicionais (critério C): inquietação ou sensação de tensão ou nervosismo; fadiga; dificuldade na concentração; irritabilidade; tensão muscular; alterações no sono. Este padrão leva a sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo em áreas importantes, como a ocupacional e a social do indivíduo (critério D). Este padrão não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou outra condição médica (critério E) e não é melhor explicado por uma manifestação ou consequência de outra perturbação mental (critério F).<sup>2</sup>

### Impacto da ansiedade no desempenho desportivo

Nas várias perspetivas que debatem a relação entre ansiedade competitiva e desempenho desportivo existem princípios-chave comuns, aceites de forma generalizada: a ansiedade afeta o desempenho; dependendo do indivíduo e da situação, o efeito no desempenho pode ser positivo

ou negativo; o efeito no desempenho resulta das respostas cognitivas, comportamentais e fisiológicas do indivíduo à situação desportiva.<sup>14</sup>

### Impacto positivo

A ansiedade-estado competitiva é normal e expectável entre os atletas de elite que competem em grandes eventos desportivos. Os níveis de ansiedade-estado com que um atleta responde a uma situação competitiva dependem da percepção que o atleta tem da situação, interferindo nessa percepção a importância do evento competitivo, a ambição pessoal e os recursos/habilidades que o atleta acredita possuir para enfrentar os adversários.<sup>3,16,20</sup>

O modo como a ansiedade competitiva afeta o desempenho desportivo é um tema muito debatido na literatura. Um dos modelos mais estudados é a teoria do U invertido,<sup>21</sup> segundo a qual a relação entre desempenho e ativação é curvilínea, assumindo a forma de um 'U' invertido. O aumento da ativação/ansiedade favorece o desempenho até um nível ideal a partir do qual o desempenho entra em declínio.<sup>16,22</sup>

O nível teórico ideal de ativação para melhor desempenho varia em função da modalidade desportiva. Enquanto um alto nível de ativação pode ser necessário para um melhor desempenho em atividades motoras grossas, como levantamento de peso, um nível mais baixo de ativação é preferível para uma tarefa motora fina, como golfe ou tiro ao alvo.<sup>16</sup>

Existem também várias teorias que debatem a relação entre o desempenho desportivo e a ativação/ansiedade. Uma das mais estudadas é a teoria de Easterbrook,<sup>23</sup> cuja premissa básica é a de que, à medida que a ativação aumenta, há um estreitamento do foco da atenção. O estreitamento da atenção resulta na exclusão de alguns 'sinais'; primeiro exclui-se informação irrelevante, apenas 'ruído', mas a partir de certa altura exclui-se também informação relevante. Num nível de ativação ótimo, apenas os 'sinais' irrelevantes são eliminados, e, portanto, o desempenho é beneficiado.<sup>16</sup>

A resposta ansiosa pode ser o alerta que prepara o corpo e a mente para lidar com a pressão competitiva.<sup>1</sup> Para otimizar o desempenho, os atletas precisam de treinar a gestão e a interpretação das sensações de estarem hiperativados antes e durante o desempenho, tal como precisam de praticar os outros aspetos físicos e técnicos da modalidade desportiva.<sup>17</sup>

### Impacto negativo

Há autores que denominam a ansiedade competitiva por ansiedade de *performance* competitiva quando ela se torna prejudicial, causando sofrimento significativo e gerando um desempenho inferior ao previsto, tendo em conta o

nível de habilidade e a capacidade do atleta.<sup>8</sup> Retomando a teoria do U invertido, pode dizer-se que o efeito da ansiedade de *performance* competitiva está plasmado na parte descendente do U invertido, ou seja, quando o nível de ativação excessivamente elevado provoca descontrolo e decréscimo do nível de desempenho.<sup>24</sup>

Os atletas que apresentam graus elevados de ansiedade competitiva têm, em geral, elevadas expectativas sobre eles próprios. Após o evento competitivo podem apresentar considerável ruminação, acreditar que tiveram um mau desempenho e manifestar preocupações relativas ao impacto do seu desempenho na percepção que os outros têm de si.<sup>24,25</sup> É importante sublinhar que os atletas são frequentemente avaliados, não apenas por colegas de equipa e treinadores, mas também pelos adeptos da modalidade e patrocinadores, podendo um desempenho inferior ao expectável ter consequências profissionais.<sup>25,26</sup>

Entre os atletas de elite, os padrões de início, duração e gravidade dos sintomas de ansiedade devem ser utilizados para diferenciar a ansiedade competitiva da PAG. É importante sublinhar que a ansiedade competitiva exagerada e as perturbações de ansiedade, como a PAG, podem sobrepor-se. Assim sendo, a presença da primeira deve motivar a avaliação da segunda.<sup>8,27</sup>

Enquanto a ansiedade competitiva é uma experiência comum no desporto de alta competição, a PAG apresenta desafios distintos devido à sua natureza prolongada, afetando não apenas o desempenho desportivo, mas também o bem-estar geral, sendo disruptiva na vida quotidiana do atleta.<sup>2,17</sup>

### Lesões desportivas

A ansiedade é uma variável consistentemente associada à ocorrência de lesões desportivas.<sup>28</sup> Está amplamente descrito na literatura que a ansiedade pode causar distração e diminuição da autoconsciência. Ao mesmo tempo que aumenta a tensão muscular, diminui a coordenação, o que, além de prejudicar o desempenho, aumenta o risco de lesões.<sup>29-31</sup>

A ocorrência de uma lesão, e a interrupção que lhe sucede, é sempre um processo muito penoso. Após uma lesão, o atleta sente ansiedade relacionada tanto com a lesão em si como com o processo de recuperação.<sup>32</sup> Há também vários fatores que podem contribuir para o aumento da ansiedade no retorno à prática desportiva, principalmente relacionados com o medo de uma nova lesão, a falta de confiança na zona do corpo lesionada e a incerteza de conseguir manter o desempenho anterior. Níveis de ansiedade elevados não só prejudicam o processo de regresso bem-sucedido à prática desportiva, como podem levar a um risco aumentado de nova lesão ou a lesão secundária.<sup>33,34</sup> O nível de ansiedade está entre os fatores mais pertinentes

que distinguem os atletas que lidam melhor e recuperam mais rapidamente das lesões.<sup>14</sup> É relevante notar que a ansiedade contribui para a ocorrência de lesão, mas os sintomas ansiosos também aumentam em consequência da lesão, o que comprova a estreita ligação entre a saúde mental e a saúde física.<sup>14,28</sup>

### **Perturbação de ansiedade generalizada em atletas de elite**

A pesquisa sobre a PAG na população específica de atletas de elite tem tendência a evoluir à medida que evoluem as sociedades de psiquiatria desportiva. A psiquiatria desportiva começou a despontar nos anos 90, culminando na criação da International Society for Sports Psychiatry, em 1994.<sup>10</sup> Desde então, tem havido um aumento constante do interesse nesta área. Um marco importante surgiu em 2019, na Suíça, com a fundação da Swiss Society for Sports Psychiatry and Psychotherapy, a primeira sociedade nacional de psiquiatria desportiva do mundo.<sup>35</sup>

A população de atletas de elite é muito restrita e repleta de especificidades, sendo relevante identificar os fatores protetores e de risco da PAG, a prevalência da doença e as principais estratégias terapêuticas a adotar.<sup>17,36</sup>

#### **Fatores protetores e de risco**

Os atletas de elite podem apresentar fatores de risco para a PAG comuns à população geral, nomeadamente o sexo feminino, a idade mais jovem e a ocorrência de adversidades.<sup>17,36</sup>

Contudo, os atletas de elite apresentam também vários fatores que diferenciam a sua experiência da experiência da população em geral e que podem precipitar ou exacerbar sintomas de ansiedade.<sup>37</sup> Lesão, pressão para vencer, escrutínio público, insatisfação na carreira e incerteza sobre o fim da carreira são fatores de risco específicos comuns a todos os desportos quando praticados num alto nível competitivo.<sup>17,36</sup>

A lista de fatores de risco mostra a vulnerabilidade dos atletas de alta competição à doença mental. Apesar disso, existem vários fatores que protegem a saúde mental dos atletas, diminuindo o risco de psicopatologia. Fatores psicológicos considerados essenciais para o sucesso no desporto de alto nível – como capacidade de regulação dos afetos, motivação, autoconfiança, resiliência e estratégias de *coping* adaptativas – ajudam na gestão dos sintomas de ansiedade, podendo ser fatores protetores. A promoção e foco nestas características pode ajudar, não só a otimizar o desempenho desportivo, mas também a otimizar o tratamento da PAG.<sup>38,39</sup>

#### **Prevalência**

Apesar de os resultados não serem consensuais, al-

guns estudos apontam a PAG como a perturbação psiquiátrica mais prevalente em atletas de elite.<sup>40,41</sup> Por outro lado, a prevalência da PAG nesta subpopulação não parece diferir da que afeta a população em geral.<sup>40,42-44</sup> O International Olympic Committee, na Declaração de Consenso sobre Saúde Mental em Atletas de Elite, de 2019, confirma que a PAG não tem uma prevalência significativamente diferente em atletas de elite. O International Olympic Committee refere no mesmo documento que a prevalência da PAG nestes atletas pode variar de 6%, quando o diagnóstico é confirmado por um profissional de saúde, a 14,6% quando são utilizados questionários de autoavaliação.<sup>42</sup> Estes dados demonstram que o uso inconsistente de questionários de autoavaliação e avaliação por profissionais de saúde torna difícil comparar resultados, tanto entre estudos como entre atletas de elite e a população em geral.<sup>45-47</sup> Quando o objetivo é avaliar perturbações, devem ser preferidas entrevistas de diagnóstico por profissionais de saúde. Confiar exclusivamente em resultados de questionários de autoavaliação pode superestimar a prevalência de perturbações como a PAG no desporto de elite.<sup>48</sup>

Numa análise comparativa entre diferentes modalidades desportivas, um estudo realizado em 2011, em França, pelo Institut de Recherche Bio-Médicale et Epidémiologique du Sport, com uma amostra significativa, recorrendo a consultas presenciais com profissionais de saúde, concluiu que a PAG é significativamente mais prevalente em desportos estéticos, como ginástica e natação sincronizada. O mesmo estudo concluiu que a PAG é menos prevalente em atletas de desportos de alto risco, como os aéreos e motorizados.<sup>40</sup>

Atletas de desportos estéticos enfrentam pressões relacionadas com a aparência física superiores a outros desportos. A constante exposição a esse tipo de avaliação externa pode aumentar a ansiedade. Muitos atletas destas modalidades começam a carreira em idades infantis e atingem o topo em idades adolescentes, o que se torna ainda mais problemático. A adolescência é uma fase especialmente crítica, estando especialmente sujeita a alterações fisiológicas e hormonais que levam a alterações corporais e a alterações nas relações sociais. Estas mudanças podem conduzir não só à diminuição da autoestima e aumento da ansiedade, como à adoção de comportamentos inadequados, como, por exemplo, alimentares.<sup>49</sup> Adicionalmente, o desempenho competitivo de atletas de desportos estéticos é muitas vezes avaliado por júris, o que pode levar a uma sensação de falta de controlo sobre os resultados, favorecendo níveis superiores de ansiedade.<sup>8,17</sup>

No extremo oposto parecem estar os praticantes de desportos de alto risco. Acredita-se que estes atletas, descritos como 'caçadores de emoções',<sup>50</sup> possam ter tendência para um menor grau de ansiedade-traço, lidando

melhor com situações stressantes ou assustadoras. É também pouco provável que indivíduos com predisposições ansiosas, excessivamente preocupados e incapazes de gerir o medo, escolham praticar desportos tão perigosos.<sup>40</sup>

Não há estudos que evidenciem uma prevalência superior da PAG em modalidades desportivas individuais comparativamente com as modalidades coletivas.<sup>36</sup> No entanto, é necessário ter em atenção que nos desportos individuais, em que o êxito competitivo recai unicamente sobre o indivíduo, pode existir uma maior pressão sobre o desempenho e uma maior propensão para interiorizar o fracasso.<sup>51-53</sup>

Seguindo a tendência da população em geral, a generalidade dos estudos evidencia que a PAG tende a ser mais frequente em atletas do sexo feminino.<sup>36,40,45,54</sup>

### Estratégias terapêuticas

Os atletas de elite são menos propensos a procurar ajuda e têm menos pensamentos positivos em relação aos serviços de saúde mental do que a população em geral.<sup>55,56</sup> O estigma é uma das principais barreiras na procura de cuidados de saúde mental por parte destes atletas.<sup>57-60</sup> Em muitos desportos, a 'resistência mental' é elogiada e a ideia de receber cuidados do foro psiquiátrico pode representar fraqueza.<sup>61</sup>

#### 1. Não farmacológicas

As guidelines do National Institute for Health and Care Excellence,<sup>62</sup> atualizadas em 2020, referentes ao tratamento da PAG na população em geral, indicam que, se a patologia for detetada numa fase inicial, pouco grave, a primeira abordagem deve passar por psicoeducação e treino de relaxamento. Para doentes que não respondem a essas abordagens iniciais, ou que apresentam sintomatologia mais grave ou incapacidade funcional significativa, deve ser proposta intervenção psicoterapêutica, nomeadamente terapia cognitivo-comportamental. Há evidências de que a terapia cognitivo-comportamental é tão válida para os atletas como para a população em geral.<sup>12,61</sup>

Os profissionais de saúde devem estar conscientes do contexto desportivo do atleta, bem como dos potenciais fatores protetores e de risco.<sup>61</sup> Porém, não deve ser dada uma ênfase exclusiva ao desporto, porque este pode não ser o fator mais relevante para a PAG. Qualquer profissional de saúde que trabalhe com um atleta deve partir de uma abordagem holística centrada na pessoa e não reduzir o atleta à sua carreira desportiva.<sup>63</sup>

#### 2. Farmacológicas

Quando necessário, os médicos devem promover a administração de tratamento farmacológico concomitante à psicoterapia.<sup>42</sup> Se o tratamento psicológico falhar, ou se não estiver disponível, é apropriado executar um tratamen-

to farmacológico de longo prazo.<sup>12</sup>

As principais considerações na prescrição de fármacos para atletas de elite incluem: potenciais impactos negativos no desempenho atlético; potenciais efeitos terapêuticos que levam a melhoria do desempenho; potenciais efeitos não terapêuticos que levam a melhoria do desempenho, efeitos ergogénicos; potenciais riscos de segurança.<sup>64</sup>

A World Anti-Doping Agency desenvolveu o Código Mundial de Antidopagem<sup>65</sup> com o objetivo de salvaguardar a saúde dos atletas, preservando a integridade do desporto, o respeito pelas regras, a competição justa e os outros competidores.

Na PAG, os antidepressivos são a primeira linha no tratamento farmacológico a longo prazo, sendo também os inibidores seletivos da recaptção de serotonina a primeira escolha para o tratamento de atletas de elite.<sup>64</sup> Estes fármacos são geralmente seguros, com poucos efeitos adversos, não tendo sido demonstrado que afetem negativamente o desempenho desportivo.<sup>66,67</sup>

Existem outras opções farmacológicas para aliviar a sintomatologia aguda a curto prazo, no entanto, não estão, na maioria das vezes, recomendadas em atletas de elite.<sup>17</sup> As benzodiazepinas apresentam efeitos adversos potencialmente prejudiciais à saúde e ao desempenho desportivo.<sup>53</sup> A buspirona também não é uma opção de primeira linha por não haver estudos suficientes.<sup>64,68</sup> Os betabloqueadores podem prejudicar o desempenho pela diminuição da capacidade cardiopulmonar e pela diminuição da pressão arterial, que em atletas já é relativamente baixa; por outro lado, podem melhorar o desempenho em determinados desportos, dado que são eficazes na diminuição do tremor e na melhoria do controlo motor fino.<sup>42,53,63</sup> Na lista de proibições para 2024,<sup>69</sup> a World Anti-Doping Agency determinou que os betabloqueadores são proibidos em várias modalidades de motricidade fina, como, por exemplo, tiro, golfe e bilhar.

#### Limitações e sugestões para estudos futuros

É importante referir que esta pesquisa tem limitações, nomeadamente o facto de a metodologia não seguir um protocolo rígido de revisão sistemática e a circunstância de ser uma abordagem de carácter essencialmente qualitativo, o que pode limitar a generalização dos resultados e a objetividade da análise. A dificuldade em incluir mais estatísticas na nossa análise prende-se com a ausência de estudos que utilizem amostras robustas e comparáveis, sendo frequente o uso de diferentes métodos de confirmação de diagnóstico de PAG. Além disso, este estudo não considerou todos os aspetos que podem influenciar a ansiedade e a PAG em atletas de elite, nomeadamente, fatores culturais, económicos e sociais e todas as particularidades de cada modalidade. A subpopulação específica de atletas de



elite é, em si, heterogénea, o que pode também limitar a generalização dos resultados.

Consideramos ser necessário realizar mais estudos epidemiológicos, idealmente através de entrevistas clínicas conduzidas por profissionais de saúde, de modo a determinar com maior precisão a prevalência de PAG em atletas de elite, permitindo fazer comparações e detetar fatores protetores e de risco inerentes a cada modalidade desportiva.

## CONCLUSÃO

A nossa análise permitiu concluir que a ansiedade competitiva pode afetar o desempenho atlético de forma tanto prejudicial como benéfica. A ansiedade pode não só contribuir para a ocorrência de lesão física, mas também aumentar em consequência desta, o que é exemplo da estreita ligação entre a saúde mental e física. Para otimizar o seu desempenho, os atletas devem treinar a gestão e interpretação da sensação de hiperativação, tal como treinam os aspetos físicos, técnicos e táticos da modalidade desportiva.

A avaliação da duração, frequência e impacto funcional dos sintomas de ansiedade é crucial para a exclusão da perturbação de ansiedade generalizada. Os atletas de elite não apresentam uma prevalência significativamente diferente da perturbação de ansiedade generalizada comparativamente com a população em geral. A identificação de fa-

tores protetores e de risco específicos pode contribuir para a adoção de estratégias preventivas e interventivas mais eficazes. Tal como na população em geral, em atletas de elite a psicoterapia é recomendada como tratamento inicial desta patologia, associada, se necessário, a farmacoterapia, respeitando as diretrizes da World Anti-Doping Agency.

Para finalizar, sublinhamos que a psiquiatria, como disciplina médica, deve apoiar a articulação entre a saúde física e mental, promovendo, não só a otimização do desempenho, mas sobretudo o bem-estar total do atleta de elite, contribuindo para a desconstrução da ideia de que estes atletas são 'máquinas'.

## CONTRIBUTO DOS AUTORES

LP: Conceção e elaboração do manuscrito.

SG, PF: Revisão crítica do manuscrito.

Todas as autoras aprovaram a versão final a publicar.

## 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

- Lazarus RS. How emotions influence performance in competitive sports. *Sport Psychol.* 2000;14:229-52.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5<sup>th</sup> ed. Washington: APA; 2022.
- Martens R, Vealey RS, Burton D. Competitive anxiety in sport. 1<sup>st</sup> ed. Champaign: Human Kinetics; 1990.
- Javaid SF, Hashim IJ, Hashim MJ, Stip E, Samad MA, Ahababi AA. Epidemiology of anxiety disorders: global burden and sociodemographic associations. *Middle East Curr Psychiatry.* 2023;30:1-11.
- Gordon BR, McDowell CP, Lyons M, Herring MP. Resistance exercise training among young adults with analogue generalized anxiety disorder. *J Affect Disord.* 2021;281:153-9.
- Plag J, Schmidt-Hellinger P, Klippstein T, Mumm JL, Wolfarth B, Petzold MB, et al. Working out the worries: a randomized controlled trial of high intensity interval training in generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord.* 2020;76:102311.
- Anderson E, Shivakumar G. Effects of exercise and physical activity on anxiety. *Front Psychiatry.* 2013;4:27.
- Reardon CL. The mental health of athletes: recreational to elite. *Curr Sports Med Rep.* 2021;20:631-7.
- International Olympic Committee. Mental Health Action Plan. 2023. [consultado 2023 dez 28]. Disponível em: [https://stillmed.olympics.com/media/Documents/News/2023/07/Mental-Health-Action-Plan-2023.pdf?\\_ga=2.35011553.173243837.1693809757-2074473781.1691568222](https://stillmed.olympics.com/media/Documents/News/2023/07/Mental-Health-Action-Plan-2023.pdf?_ga=2.35011553.173243837.1693809757-2074473781.1691568222).
- Abstracts of the International Society for Sports Psychiatry Autumn Scientific Meeting, November 20/November 21, 2021. *Sports Psychiatry.* 2022;1:73-7.
- Swann C, Moran A, Piggott D. Defining elite athletes: issues in the study of expert performance in sport psychology. *Psychol Sport Exerc.* 2015;16:P3-14.
- Harrison PJ, Cowen P, Burns T, Fazel M. Shorter Oxford textbook of psychiatry. 7<sup>th</sup> ed. Oxford: Oxford University Press; 2018.
- Spielberger CD. Notes and comments trait-state anxiety and motor behavior. *J Mot Behav.* 1971;3:265-79.
- Ford J, Ildefonso K, Jones M, Arvinen-Barrow M. Sport-related anxiety: current insights. *Open Access J Sports Med.* 2017;8:205-12.
- Weinberg RS, Gould D. Foundations of sport and exercise psychology. 6<sup>th</sup> ed. Champaign: Human Kinetics; 2015.
- Cox RH. Sport psychology: concepts and applications. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
- Reardon CL, Gorczynski P, Hainline B, Hitchcock M, Purcell R, Rice S, et al. Anxiety disorders in athletes. *Adv Psychiatry Behav Health.* 2021;1:149-60.
- Knowles KA, Olatunji BO. Specificity of trait anxiety in anxiety and depression: meta-analysis of the state-trait anxiety inventory. *Clin Psychol Rev.* 2020;82:101928.
- Sylvers P, Lilienfeld SO, LaPrairie JL. Differences between trait fear and trait anxiety: implications for psychopathology. *Clin Psychol Rev.* 2011;31:122-37.
- Madsen EE, Hansen T, Thomsen SD, Panduro J, Ermidis G, Krstrup P, et al. Can psychological characteristics, football experience, and player status predict state anxiety before important matches in Danish elite-level female football players? *Scand J Med Sci Sports.* 2022;32:150-60.
- Yerkes RM, Dodson JD. The relation of strength of stimulus to rapidity of habit formation. *J Comp Neurol Psychol.* 1908;18:459-82.
- Arent SM, Landers DM. Arousal, anxiety, and performance: a reexamination of the inverted-u hypothesis. *Res Q Exerc Sport.* 2003;74:436-44.
- Easterbrook JA. The effect of emotion on cue utilization and the organization of behavior. *Psychol Rev.* 1959;66:183-201.
- Powell DH. Treating individuals with debilitating performance anxiety: an introduction. *J Clin Psychol.* 2004;60:801-8.
- Rowland DL, Moyle G, Cooper SE. Remediation strategies for

- performance anxiety across sex, sport and stage: Identifying common approaches and a unified cognitive model. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:10160.
26. Wilson MR. Anxiety: attention, the brain, the body, and performance. In: *The Oxford Handbook of Sport and Performance Psychology*. Oxford: Oxford University Press; 2012. p.173-90.
  27. Guillén F, Sánchez R. Competitive anxiety in expert female athletes: sources and intensity of anxiety in national team and first division Spanish basketball players. *Percept Mot Skills*. 2009;109:407-19.
  28. Cagle JA, Overcash KB, Rowe DP, Needle AR. Trait anxiety as a risk factor for musculoskeletal injury in athletes: a critically appraised topic. *Int J Athl Ther Train*. 2017;22:26-31.
  29. Johnson U, Ivarsson A. Psychological predictors of sport injuries among junior soccer players. *Scand J Med Sci Sports*. 2011;21:129-36.
  30. Ivarsson A, Johnson U, Andersen MB, Traanaes U, Stenling A, Lindwall M. Psychosocial factors and sport injuries: meta-analyses for prediction and prevention. *Sports Med*. 2017;47:353-65.
  31. Forsdyke D, Smith A, Jones M, Gledhill A. Psychosocial factors associated with outcomes of sports injury rehabilitation in competitive athletes: a mixed studies systematic review. *Br J Sports Med*. 2016;50:537-44.
  32. Utley JJ. Psychology of sport injury: a holistic approach to rehabilitating the injured athlete. *Chin J Sports Med*. 2010;29:343-7.
  33. Podlog L, Dimmock J, Miller J. A review of return to sport concerns following injury rehabilitation: practitioner strategies for enhancing recovery outcomes. *Phys Ther Sport*. 2011;12:36-42.
  34. Podlog L, Eklund RC. A longitudinal investigation of competitive athletes' return to sport following serious injury. *J Appl Sport Psychol*. 2006;18:44-68.
  35. Claussen MC, Schneeberger AR, Gerber M. Sports psychiatry – journal of sports and exercise psychiatry. *Sports Psychiatry*. 2022;1:1-2.
  36. Rice SM, Gwyther K, Santesteban-Echarri O, Baron D, Gorczynski P, Goutteborge V, et al. Determinants of anxiety in elite athletes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2019;53:722-30.
  37. Poucher ZA, Tamminen KA, Kerr G, Cairney J. A commentary on mental health research in elite sport. *J Appl Sport Psychol*. 2021;33:60-82.
  38. Burns L, Weissensteiner JR, Cohen M. Lifestyles and mindsets of olympic, paralympic and world champions: is an integrated approach the key to elite performance? *Br J Sports Med*. 2019;53:818-24.
  39. Pineda-Espejel HA, Alarcón E, Morquecho-Sánchez R, Morales-Sánchez V, Gadea-Cavazos E. Adaptive social factors and precompetitive anxiety in elite sport. *Front Psychol*. 2021;12:651169.
  40. Schaal K, Tafflet M, Nassif H, Thibault V, Pichard C, Alcotte M, et al. Psychological balance in high level athletes: gender-based differences and sport-specific patterns. *PLoS One*. 2011;6:e19007.
  41. Kamis D. Sex differences in psychiatric diagnosis and management of athletes. *Adv Psychiatry Behav Health*. 2021;1:145-8.
  42. Reardon CL, Hainline B, Aron CM, Baron D, Baum AL, Bindra A, et al. Mental health in elite athletes: International Olympic Committee consensus statement (2019). *Br J Sports Med*. 2019;53:667-99.
  43. Rice SM, Purcell R, De Silva S, Mawren D, McGorry PD, Parker AG. The mental health of elite athletes: a narrative systematic review. *Sports Med*. 2016;46:1333-53.
  44. Åkesdotter C, Kenttä G, Eloranta S, Håkansson A, Franck J. Prevalence and comorbidity of psychiatric disorders among treatment-seeking elite athletes and high-performance coaches. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2022;8:e001264.
  45. Junge A, Wellmann K, Zech A. Prevalence of symptoms of depression and generalized anxiety disorder in field hockey players of German first and lower leagues. *Scand J Med Sci Sports*. 2023;33:1866-73.
  46. Åkesdotter C, Kenttä G, Eloranta S, Franck J. The prevalence of mental health problems in elite athletes. *J Sci Med Sport*. 2020;23:329-35.
  47. Goutteborge V, Castaldelli-Maia JM, Gorczynski P, Hainline B, Hitchcock ME, Kerkhoffs GM, et al. Occurrence of mental health symptoms and disorders in current and former elite athletes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2019;53:700-6.
  48. Oevreboe TH, Ivarsson A, Sundgot-Borgen J, Knudsen AK, Reneflot A, Pensgaard AM. Mental health problems in elite sport: the difference in the distribution of mental distress and mental disorders among a sample of Norwegian elite athletes. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2023;9:e001538.
  49. Daley MM, Shoop J, Christino MA. Mental health in the specialized athlete. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2023;16:410-8.
  50. Zhang S, Woodman T, Roberts R. Anxiety and fear in sport and performance. In: *Oxford Research Encyclopedia of Psychology*. Oxford: Oxford University Press; 2018.
  51. Gorczynski PF, Coyle M, Gibson K. Depressive symptoms in high-performance athletes and non-athletes: a comparative meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2017;51:1348-54.
  52. Pluhar E, McCracken C, Griffith KL, Christino MA, Sugimoto D, Meehan III WP. Team sport athletes may be less likely to suffer anxiety or depression than individual sport athletes. *J Sports Sci Med*. 2019;18:490-6.
  53. Vu V, Conant-Norville D. Anxiety: recognition and treatment options. *Psychiatr Clin North Am*. 2021;44:373-80.
  54. Junge A, Feddermann-Demont N. Prevalence of depression and anxiety in top-level male and female football players. 2016;2:87.
  55. Gulliver A, Griffiths KM, Christensen H. Barriers and facilitators to mental health help-seeking for young elite athletes: a qualitative study. *BMC Psychiatry*. 2012;12:157.
  56. Junge A, Prinz B. Depression and anxiety symptoms in 17 teams of female football players including 10 German first league teams. *Br J Sports Med*. 2019;53:471-7.
  57. Biggin IJ, Burns JH, Uphill M. An investigation of athletes' and coaches' perceptions of mental ill-health in elite athletes. *J Clin Sport Psychol*. 2017;11:126-47.
  58. Wood S, Harrison LK, Kucharska J. Male professional footballers' experiences of mental health difficulties and help-seeking. *Physician Sportsmed*. 2017;45:120-8.
  59. Kaier E, Cromer LD, Johnson MD, Strunk K, Davis JL. Perceptions of mental illness stigma: comparisons of athletes to nonathlete peers. *J Coll Stud Dev*. 2015;56:735-9.
  60. Wahto RS, Swift JK, Whipple JL. The role of stigma and referral source in predicting college student-athletes' attitudes toward psychological help-seeking. *J Clin Sport Psychol*. 2016;10:85-98.
  61. Stillman MA, Glick ID, McDuff D, Reardon CL, Hitchcock ME, Fitch VM, et al. Psychotherapy for mental health symptoms and disorders in elite athletes: a narrative review. *Br J Sports Med*. 2019;53:767-71.
  62. National Institute for Health and Care Excellence. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. London: NICE; 2020.
  63. Walton CC, Rice S, Hutter RI, Currie A, Reardon CL, Purcell R. Mental health in youth athletes. *Adv Psychiatry Behav Health*. 2021;1:119-33.
  64. Reardon CL, Creado S. Psychiatric medication preferences of sports psychiatrists. *Phys Sportsmed*. 2016;44:397-402.
  65. World Anti-Doping Agency. World Anti-Doping Code 2021. 2021. [consultado 2023 dez 12]. Disponível em: [https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2021\\_wada\\_code.pdf](https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2021_wada_code.pdf)
  66. Meeusen R, Piacentini MF, Van Den Eynde S, Magnus L, De Meirleir K. Exercise performance is not influenced by a 5-HT reuptake inhibitor. *Int J Sports Med*. 2001;22:329-36.
  67. Parise G, Bosman MJ, Boecker DR, Barry MJ, Tarnopolsky MA. Selective serotonin reuptake inhibitors: their effect on high-intensity exercise performance. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001;82:867-71.
  68. Marvin G, Sharmat A, Aston W, Field C, Kendall MJ, Jones DA. The effects of buspirone on perceived exertion and time to fatigue in man. *Exp Physiol*. 1997;82:1057-60.
  69. World Anti-Doping Agency. Prohibited list 2024: world anti-doping code international standard. 2023. [consultado 2023 dez 12]. Disponível em: [https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2023-09/2024list\\_en\\_final\\_22\\_september\\_2023.pdf](https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2023-09/2024list_en_final_22_september_2023.pdf).

## Fatal Case of Immune-Related Myocarditis and Myositis Due to Treatment with Immune Checkpoint and Tyrosine Kinase Inhibitors

### Caso Fatal de Miocardite e Miosite Imunomediadas Associadas ao Tratamento com Inibidores de Checkpoint Imunitário e de Tirocina-Quinase

João QUEIRÓS COELHO<sup>1</sup>, Joana SIMÕES<sup>1</sup>, Tomás FONSECA<sup>2</sup>, Sérgio XAVIER AZEVEDO<sup>1</sup>, António ARAÚJO<sup>1,3</sup>  
*Acta Med Port* 2024 Dec;**37(12):865-868** • <https://doi.org/10.20344/amp.21306>

#### ABSTRACT

Immune checkpoint inhibitor and tyrosine kinase inhibitor combinations have become the new standard of care in the first-line treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma. However, there is a growing concern regarding severe immune-related adverse events. A 78-year-old man with metastatic clear cell renal cell carcinoma, treated with pembrolizumab and axitinib, was admitted to the emergency department 30 days after initiating treatment due to rapidly progressive myositis. Myocarditis with severe ventricular dysfunction was identified. Muscular biopsy findings were compatible with inflammatory myopathy associated with immune checkpoint inhibitors. Initial treatment with high-dose corticosteroids showed an insufficient response. Therapeutic escalation on the third day with methylprednisolone, immunoglobulin, and abatacept resulted in clinical improvement. On the eleventh day, a sudden malignant arrhythmia occurred, followed by cardiac arrest. This represents one of the first case reports describing myocarditis and myositis during treatment with pembrolizumab-axitinib. While immune checkpoint inhibitor may play a major role, it is also possible that the tyrosine kinase inhibitor, while attempting to promote immune modulation, also increases severe toxicities.

**Keywords:** Carcinoma, Renal Cell/drug therapy; Immune Checkpoint Inhibitors/adverse effects; Myocarditis/chemically induced; Myositis/chemically induced; Tyrosine Kinase Inhibitors/adverse effects

#### RESUMO

Os inibidores de *checkpoint* imunitário e os inibidores de tirocina-quinase constituem o novo *standard of care* no tratamento de primeira linha do carcinoma renal de células claras metastático. Existe uma preocupação crescente com os eventos adversos imunomediados graves. Um homem de 78 anos com carcinoma renal de células claras metastático tratado com pembrolizumab e axitinib foi admitido no serviço de urgência, 30 dias após o início do tratamento, com miosite rapidamente progressiva. Foi identificada miocardite com disfunção ventricular grave. A biópsia muscular foi compatível com miopatia inflamatória associada aos inibidores de *checkpoint* imunitário. A abordagem inicial com corticosteroides em alta dose obteve resposta insuficiente. A escalada terapêutica ao terceiro dia com metilprednisolona, imunoglobulina e abatacept associou-se a melhoria clínica. No décimo primeiro dia documentou-se arritmia maligna seguida de paragem cardiorrespiratória. Este é um dos primeiros casos a descrever miocardite e miosite durante o tratamento com pembrolizumab-axitinib. O inibidor de *checkpoint* imunitário parece ter o papel mais preponderante, mas é possível que o inibidor de tirocina-quinase, ao tentar promover a modulação imunitária, também possa potenciar as toxicidades graves.

**Palavras-chave:** Carcinoma de Células Renais/tratamento farmacológico; Inibidores de Checkpoint Imunológico/efeitos adversos; Inibidores de Tirocina-Quinase/efeitos adversos; Miocardite/induzida quimicamente; Miosite/induzida quimicamente

#### INTRODUCTION

Immune checkpoint inhibitor (ICI) and second-generation tyrosine kinase inhibitor (TKI) combinations have proven to be effective with an acceptable safety profile as first-line treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC), thereby changing the standard of care.<sup>1-4</sup> However, there's a significant concern regarding the neuromuscular triad of immune-related adverse events (irAE) that includes myocarditis, myositis, and myasthenic syndrome, due to a significantly increased risk of death (up to 50% mortality rate).<sup>5</sup> Tyrosine kinase inhibitor cardiovascular toxicity, such as hypertension, thrombotic events, QT interval prolongation, cardiac dysfunction with reduced ejection fraction, and congestive heart failure, has rarely been reported.<sup>6</sup>

Real-world data showed a toxicity profile equivalent to clinical trials and lower rate of grade 3 - 5 adverse events (AE) (52% vs 71% - 82.4% reported in the phase III trials of

first-line treatment with ICI/TKI).<sup>7</sup> Nevertheless, the potential synergistic toxicity of the ICI/TKI combination remains a concern among physicians.<sup>8</sup> Some data suggest a higher incidence of interstitial pneumonitis, hepatotoxicity, and colitis with the concurrent or sequential treatment with ICI and different TKI classes.<sup>9-11</sup> A retrospective cohort study of 252 patients with lung cancer found that patients pre-treated or receiving combined ICI and vascular endothelial growth factor inhibitors had an increased risk of major cardiovascular events (MACE) (HR: 2.15; 95% CI: 1.05 to 4.37;  $p = 0.04$ ).<sup>12</sup>

Here, we present an uncommon, challenging, and fatal case of acute myocarditis and myositis during treatment with ICI and TKI.

#### CASE DESCRIPTION

A 78-year-old man, with an ECOG performance status

1. Medical Oncology Service. Hospital de Santo António. Unidade Local de Saúde de Santo António. Porto. Portugal.

2. Clinical Immunology Unit. Unidade Local de Saúde de Santo António. Porto. Portugal.

3. Oncology Research Unit. Unit for Multidisciplinary Research in Biomedicine (UMIB). School of Medicine and Biomedical Sciences (ICBAS). Universidade do Porto. Porto. Portugal.

✉ Autor correspondente: João Queirós Coelho. [v.joao.q.coelho@gmail.com](mailto:v.joao.q.coelho@gmail.com)

Recebido/Received: 01/02/2024 - Aceite/Accepted: 24/07/2024 - Publicado Online/Published Online: 14/10/2024 - Publicado/Published: 02/12/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024





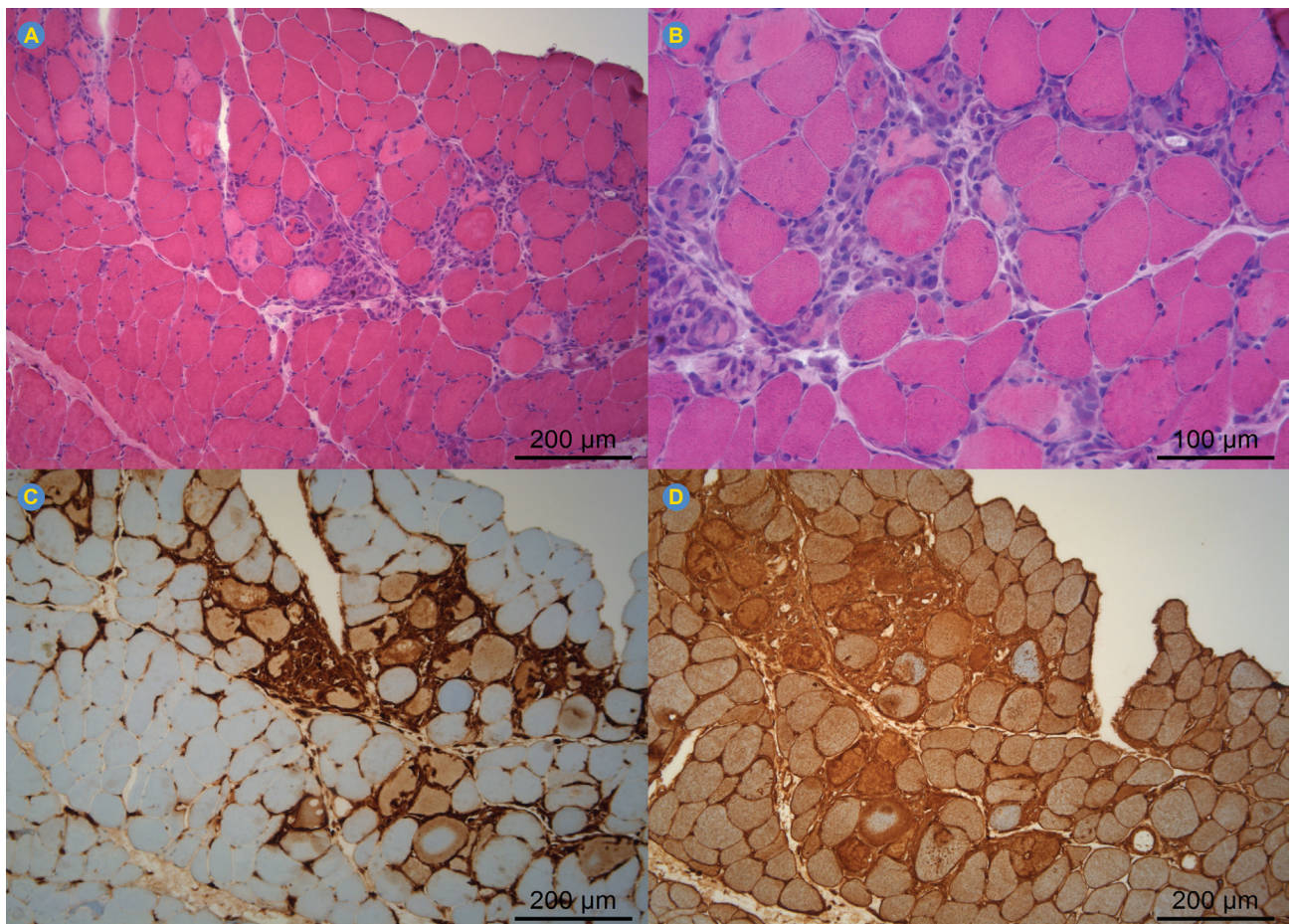
of 0, had a pacemaker implanted previously due to sick sinus syndrome. He underwent regular follow-up in the cardiology outpatient clinic, with no previous observation of cardiac dysfunction in echocardiograms.

The patient was diagnosed with stage IV clear cell renal cell carcinoma, with metastasis to the pulmonary, cervical, mediastinal, retrocrural, and lumbar aortic lymph nodes. The primary lesion measured 120 mm on the long axis, causing compression of the inferior vena cava. Following discussion within a multidisciplinary team, the patient underwent cytoreductive nephrectomy without complications. Subsequently, he received systemic treatment with pembrolizumab (IV 400 mg every six weeks regimen, according to patient preference) and axitinib (PO 5 mg twice daily).

The patient was admitted to the emergency department 30 days after starting treatment with rapidly progressive generalized myopathy, cervical and limb weakness (grade 3/5 tetraparesis). Ten days before admission, symptoms of ptosis (without fatigability), ataxia, dysarthria, dysphonia, and mixed dysphagia were noted. Blood analysis revealed

severe rhabdomyolysis (creatinine kinase: 4226 U/L, normal range 24 - 204 U/L; myoglobin: 4226 U/L, normal range 28 - 72 ng/mL) and myocarditis (high-sensitivity troponin T: 2.71 ng/mL, normal < 0.014 ng/mL). The echocardiogram showed global and severe left ventricular dysfunction (non-measurable). Electromyography showed muscle fibrillation and positive waves as spontaneous activity, reduced amplitude, and early recruitment during voluntary activity, compatible with inflammatory myopathy (no decrement in repetitive nerve stimulation). Further studies excluded other toxic exposures or metabolic disorders, cerebrovascular disease or brain metastasis, paraneoplastic syndrome, or acute coronary syndrome. Muscle biopsy revealed necrotizing inflammatory myopathy, compatible with the clinical diagnosis of inflammatory myopathy associated with ICI (Fig. 1).

A multidisciplinary approach involving medical oncology, clinical immunology, neurology, and cardiology resulted in the decision to initiate upfront treatment with high-dose corticosteroids (IV 1 mg/kg/d of prednisolone equivalent).



**Figure 1** – Muscle biopsy showing areas of necrotic muscle fibers associated with mild inflammatory infiltrates composed almost exclusively of macrophages. There was a diffuse upregulation of MHC-1. (A) and (B) H&E; (C) CD69; (D) MHC-1.

Despite an immediate decrease in CK levels, no other clinical improvement was observed by the third day of follow-up. Therapeutic escalation included a methylprednisolone pulse (IV 1 g/d for three days followed by 1 mg/kg/d of prednisolone equivalent), intravenous immunoglobulin (IV 0.8 mg/kg/d for five days), and off-label use of abatacept (IV 10 mg/kg as a single dose). Figure 2 shows chronological changes in main laboratory markers and treatment.

Subsequent follow-up revealed resolution of myalgia, gradual improvement in cervical and limb motor strength, and a decrease in serum myocardial markers, which was more evident on day three following therapeutic escalation. However, on the eleventh day of hospitalization, the patient experienced a sudden malignant arrhythmia followed by cardiac arrest, which proved unresponsive to advanced cardiovascular resuscitation maneuvers.

**DISCUSSION**

The presented case highlights a rare and fatal occurrence of immune-related myocarditis and myositis associated with ICI and TKI treatment. The differential diagnosis

concerning the toxicity of both pharmacological classes can be particularly challenging. The investigation found systemic inflammation with significant cardiac and skeletal involvement, indicating a substantial role of ICI. Nonetheless, it is plausible that the TKI, while enhancing immune modulation and efficacy, may also exacerbate severe systemic toxicities.

Tyrosine kinase inhibitors can cause off-target cardiotoxicity due to the highly conserved nature of the ATP-binding pocket of kinases across various organs. In contrast, immune-mediated myocarditis is postulated to be an exaggerated adaptive immune response against shared epitopes in the myocardium and tumor, characterized by extensive CD4+ T cell, CD8+ T cell, and macrophage infiltration.<sup>13,14</sup>

Early recognition is vital, as most of these events occur early during therapy, with a median onset ranging from 30 to 65 days.<sup>12,15</sup> Performing a differential diagnosis while acknowledging the distinct toxicity profiles of each class is crucial, as it provides a clear window of opportunity to address certain toxicities, particularly those driven by the immune system. Treatment of life-threatening situations may

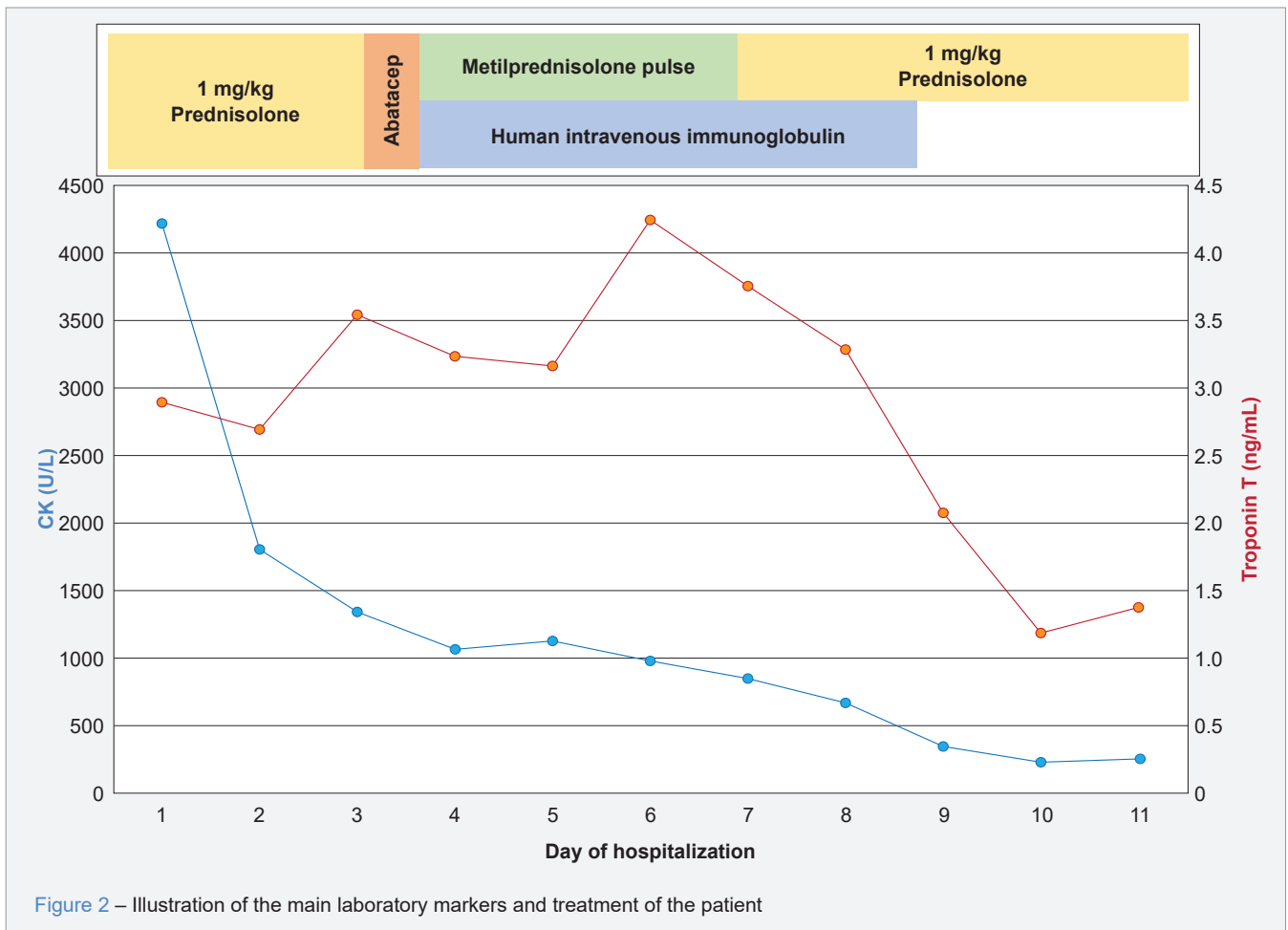


Figure 2 – Illustration of the main laboratory markers and treatment of the patient



not be fully supported by existing guidelines due to their rarity. Abatacept, a cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 agonist, is a recombinant fusion protein that can cause rapid and global T cell anergy, interfering with the PD-1/PD-L1 pathway. It has been described as an effective treatment in steroid-refractory ICI immune-related myocarditis in case reports, but it should be considered earlier if there are markers of poor prognosis due to the high associated mortality rate.<sup>15</sup>

Developing specialized multidisciplinary teams to address these issues is critical, not only for early identification of irAE but also for managing severe toxicities and initiating targeted therapies, often in an off-label regimen. The near future will clarify whether ICI and TKI can interact to potentiate toxicity and if this interaction could be class-specific. To the best of our knowledge, this is one of the first case reports regarding myocarditis or myositis during treatment with pembrolizumab-axitinib.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful for the contributions of all the medical professionals involved in the patient's care. We also extend our heartfelt gratitude to the patient's family.

## REFERENCES

- Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384:829-41.
- Motzer R, Alekseev B, Rha SY, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384:1289-300.
- Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380:1103-15.
- Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380:1116-27.
- Luo YB, Tang W, Zeng Q, Duan W, Li S, Yang X, et al. Case report: the neuromuscular triad of immune checkpoint inhibitors: a case report of myositis, myocarditis, and myasthenia gravis overlap following toripalimab treatment. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:714460.
- Jin Y, Xu Z, Yan H, He Q, Y X, Luo P. A comprehensive review of clinical cardiotoxicity incidence of FDA-approved small-molecule kinase inhibitors. *Front Pharmacol*. 2020;11:891.
- Jin Y, Xu Z, Yan H, He Q, Yang X, Luo P. Combining immune checkpoint inhibition plus tyrosine kinase inhibition as first and subsequent treatments for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Med*. 2022;11:3106-14.
- Wiest N, Majeed U, Seegobin K, Zhao Y, Lou Y, Manochakian R. Role of immune checkpoint inhibitor therapy in advanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer. *Front Oncol*. 2021;11:751209.
- Oshima Y, Tanimoto T, Yuji K, Tojo A. EGFR-TKI-associated interstitial pneumonitis in nivolumab-treated patients with non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4:1112-5.
- Schoenfeld AJ, Arbour KC, Rizvi H, Iqbal AN, Gadgeel SM, Girshman J, et al. Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib. *Ann Oncol*. 2019;30:839-44.
- Kotake M, Murakami H, Kenmotsu H, Naito T, Takahashi T. High incidence of interstitial lung disease following practical use of osimertinib in patients who had undergone immediate prior nivolumab therapy. *Ann Oncol*. 2017;28:669-70.
- Chitturi KR, Xu J, Araujo-Gutierrez R, Bhimaraj A, Guha A, Hussain I, et al. Immune checkpoint inhibitor-related adverse cardiovascular events in patients with lung cancer. *JACC: CardioOncol*. 2019;1:182-92.
- Guo CW, Alexander M, Dib Y, Lau PK, Weppler AM, Au-Yeung G, et al. A closer look at immune-mediated myocarditis in the era of combined checkpoint blockade and targeted therapies. *Eur J Cancer*. 2020;124:15-24.
- Chen MH, Kerkelä R, Force T. Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics. *Circ*. 2008;118:84-95.
- Nguyen LS, Bretagne M, Arrondeau J, Zahr N, Ederhy S, Abbar B, et al. Reversal of immune-checkpoint inhibitor fulminant myocarditis using personalized-dose-adjusted abatacept and ruxolitinib: proof of concept. *J Immunother Cancer*. 2022;10:004699.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors contributed equally to this manuscript and approved the final 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.

## 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.



### 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. Grandi V, Violetti SA, Selva RL, Cicchelli S, Delfino C, Fava P, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma: narrative review of the literature. *G Ital Dermatol Venereol.* 2019;154:466-79.
2. Kraft RM, Ansell SM, Villasboas JC, Bennani NN, Wang Y, Habermann TM, et al. Outcomes in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *Hematol Oncol.* 2021;39:658-63.
3. Bologna J, Schaffer J, Cerroni L. Ulcers. In: Bologna J, Schaffer J, Cerroni L, editors. *Dermatology.* 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2024. p.1844-63.

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

## Abordagem Diagnóstica, Terapêutica e de Monitorização na Suspeita de Neurosífilis: Proposta de Protocolo Clínico

### Diagnostic, Therapeutic and Monitoring Approach in Suspected Neurosyphilis: Proposal for a Clinical Guideline

Bárbara MARTINS<sup>1,2</sup>, Gabriela CANELAS<sup>3</sup>, Rafael DIAS<sup>1,2</sup>, Beatriz PRISTA-LEÃO<sup>3,4</sup>, Cláudio SILVA<sup>3,4</sup>, Andreia COSTA<sup>1,2</sup>, André SILVA-PINTO<sup>3,4</sup>

Acta Med Port 2024 Dec;37(12):871-882 • <https://doi.org/10.20344/amp.21847>

#### RESUMO

O presente protocolo clínico foi desenhado para servir como um guia hospitalar na abordagem diagnóstica, terapêutica e de monitorização da neurosífilis, tendo em conta a positividade ou não para o vírus de imunodeficiência humana. A sífilis é uma doença sexualmente transmissível, de notificação obrigatória, conhecida como a grande imitadora nosológica. Em cerca de 30% dos casos de doença não tratada ocorre infeção persistente do sistema nervoso central. A neurosífilis é uma forma grave e progressiva de sífilis, que pode ocorrer em qualquer estágio da doença, com frequente atraso no diagnóstico e tratamento. Classifica-se como neurosífilis precoce (meningite sífilítica, neurosífilis meningovascular ou gomas sífilíticas) e neurosífilis tardia (gomas sífilíticas, demência sífilítica ou *tabes dorsalis*). A importância da punção lombar prende-se não só com questões diagnósticas, mas também com a avaliação da eficácia do tratamento. O tratamento desta patologia em todos os estádios consiste em penicilina por via parentérica. Com este protocolo pretende-se facilitar a decisão clínica nos casos de suspeita de neurosífilis através de uma conduta sistematizada, individualizada e multidisciplinar.

**Palavras-chave:** Neurosífilis/diagnóstico; Neurosífilis/tratamento; Serodiagnóstico da Sífilis

#### ABSTRACT

This clinical guideline was designed to serve as a hospital guide in the diagnostic, therapeutic, and monitoring approach to neurosyphilis, considering whether there is positivity or not for the human immunodeficiency virus. Syphilis is a sexually transmitted notifiable disease, known as the great imitator. In around 30% of cases of untreated disease, there is a persistent central nervous system infection. Neurosyphilis is a severe and progressive form of syphilis, which can occur at any stage of the disease, with frequent delays in diagnosis and treatment. It is classified as early neurosyphilis (syphilitic meningitis, meningovascular neurosyphilis, or syphilitic gummas) and late neurosyphilis (syphilitic gummas, general paresis, or *tabes dorsalis*). The importance of lumbar puncture lies not only in its diagnostic value but also in evaluating the effectiveness of treatment. The treatment of this disease in all stages consists of parenteral penicillin. With this guideline, our aim is to facilitate clinical decision-making in cases of suspected neurosyphilis through a systematized, individualized, and multidisciplinary approach.

**Keywords:** Neurosyphilis/diagnosis; Neurosyphilis/treatment; Syphilis Serodiagnosis

#### INTRODUÇÃO

A sífilis é uma doença de notificação obrigatória, cujo agente responsável é a bactéria *Treponema pallidum* subespécie *pallidum*.<sup>1</sup> Pode ser adquirida ou congénita, sendo a primeira principalmente transmitida por via sexual, com 46% a 60% de risco de contágio por relação sexual desprotegida com parceiro infetado em estágio de sífilis precoce, ou risco superior na presença de lesões vaginais ou penianas por continuidade da mucosa exposta.<sup>2-4</sup>

De acordo com o Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC), a taxa de notificação de sífilis aumentou de forma contínua até 2019 e novamente em 2021.<sup>5</sup> Na Europa, em 2021, foram reportados sete casos de sífilis/100 000 habitantes.<sup>5</sup> Portugal foi o sétimo país com mais casos reportados (10,5/100 000 habitantes).<sup>5</sup> A doença é mais frequente em indivíduos entre os 25 e os 34 anos (em 32%) ou com idade igual ou superior a 45 anos

(30%), e em indivíduos do sexo masculino (razão de 9:1), particularmente em homens que têm sexo com homens (66%), metade dos quais infetados por vírus da imunodeficiência humana (VIH).<sup>1,5</sup>

A sífilis pode ser dividida em três estádios, dependendo da apresentação clínica: sífilis primária (tipicamente úlcera única indolor no local da infeção, denominada 'cancro duro'), secundária (exantema maculopapular e adenopatias) e terciária (cardíaca, gumatosa e parenquimatosa).<sup>5-7</sup> A maioria dos casos é diagnosticada no estágio primário ou secundário.<sup>6</sup> Quando não tratada, a infeção pode tornar-se latente (fase assintomática), sendo não infecciosa (embora passível de transmissão vertical).<sup>5</sup> Pode também dividir-se em sífilis precoce e tardia, dependendo se passou menos ou mais de um ano (segundo a ECDC) ou dois anos (segundo a Organização Mundial da Saúde) após exposição.<sup>6</sup>

1. Serviço de Neurologia. Unidade Local de Saúde de São João. Porto. Portugal.

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

3. Serviço de Doenças Infecciosas. Unidade Local de Saúde de São João. Porto. Portugal.

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

✉ Autor correspondente: Bárbara Martins. [barbarapmartins6@gmail.com](mailto:barbarapmartins6@gmail.com)

Recebido/Received: 20/05/2024 - Aceite/Accepted: 22/08/2024 - Publicado/Published: 02/12/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024



A sífilis precoce (sífilis infecciosa) inclui a sífilis primária, secundária e latente precoce, e a sífilis tardia inclui a sífilis latente tardia e terciária.<sup>1,5</sup>

A neurosífilis é uma forma grave de sífilis, que pode ocorrer em qualquer fase da doença, com frequente atraso no diagnóstico e tratamento.<sup>6</sup> Tem uma taxa de incidência mundial de 0,5 - 2,1 casos/100 000 habitantes, estimando-se uma frequência duas vezes superior em homens e nos doentes com infeção por VIH (maior risco na presença de imunodepressão, virémia e incumprimento terapêutico).<sup>7,8</sup>

Na literatura existe uma grande heterogeneidade quanto às recomendações para abordagem diagnóstica e terapêutica desta patologia. Assim, o presente protocolo tem como objetivo sistematizar o conhecimento atual da abordagem da neurosífilis adquirida e propor algoritmos de gestão da doença em meio hospitalar.

## MATERIAL E MÉTODOS

Este protocolo resulta de uma iniciativa conjunta do Serviço de Neurologia e do Serviço de Doenças Infecciosas da Unidade Local de Saúde de São João (ULSSJ), no Porto.

Foi efetuada uma revisão da literatura em inglês, recorrendo à base de dados PubMed, utilizando os termos de pesquisa “*neurosyphilis*, *meningovascular syphilis*, *syphilitic meningitis*, *syphilitic gumma*, *ocular syphilis*, *otosyphi-*

*lis*, *general paresis*, *paralytic dementia*, *syphilitic paresis* or *tabes dorsalis*”. Foram incluídos artigos escritos em inglês, português ou espanhol. Foram ainda consultadas as páginas da Organização Mundial da Saúde, dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e as normas e circulares normativas da Direção-Geral da Saúde. Como produto final, este trabalho encontra-se dividido em três secções. Na primeira, ‘abordagem diagnóstica perante suspeita de neurosífilis’, são descritas as manifestações clínicas da neurosífilis e a marcha de diagnóstico proposta. Na segunda, ‘abordagem terapêutica do doente com neurosífilis’, propõem-se esquemas terapêuticos, e na terceira, ‘proposta de monitorização e prognóstico’, discute-se o seguimento destes doentes, conforme a positividade para o VIH. Nas secções dois e três foi adotada a descrição da prática realizada na ULSSJ sob a forma de fluxograma, suportada pela evidência científica.

## 1. Abordagem diagnóstica perante suspeita de neurosífilis

### 1.1. Manifestações clínicas

As manifestações neurológicas da sífilis podem ocorrer em qualquer estágio da doença, embora o *T. pallidum* subespécie *pallidum* tenha tendência a cruzar a barreira hematoencefálica no início da infeção (Fig. 1).<sup>1,9</sup> A neuroinvasão ocorre em até 40% dos doentes, com eliminação

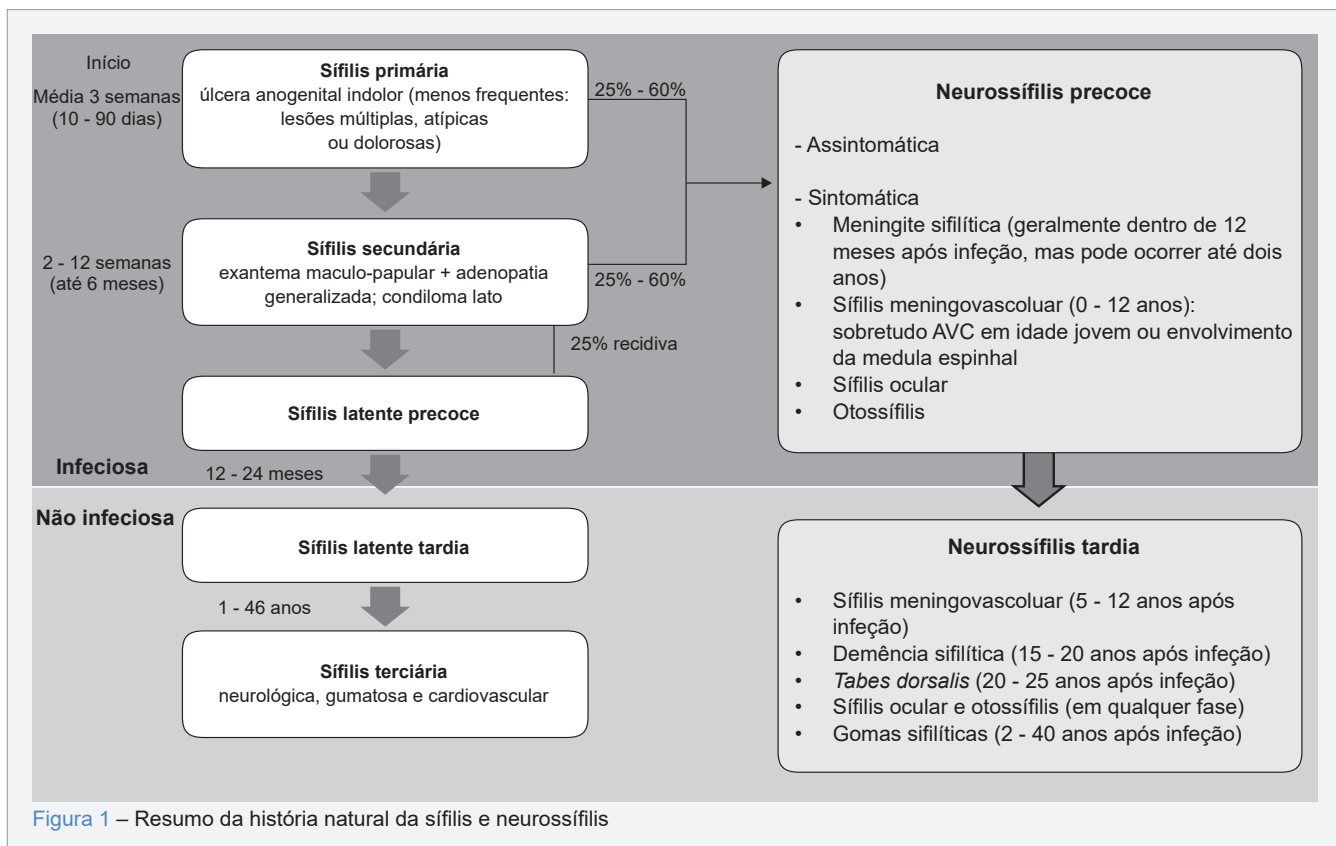


Figura 1 – Resumo da história natural da sífilis e neurosífilis



assintomática da bactéria do sistema nervoso central (SNC) em 70% desses casos (neuroinvasão nem sempre resulta em neurosífilis).<sup>1,6</sup> Nos restantes 30% ocorre infeção persistente do SNC.<sup>6,7</sup>

A neurosífilis assintomática é a forma mais comum de neurosífilis.<sup>7</sup> Define-se pela ausência de sinais/sintomas de doença do SNC, embora possa haver evidência concomitante de sífilis primária ou secundária.<sup>6</sup> Existe risco de progressão para neurosífilis sintomática, sendo este superior quanto maiores forem as alterações no líquido cefalorraquidiano (LCR).<sup>6</sup> Contudo, na maioria, as alterações do LCR resolvem-se sem tratamento.<sup>7</sup>

A neurosífilis sintomática pode classificar-se como 'precoce' (a mais frequente), ou 'tardia' (atualmente rara).<sup>1</sup> A maioria dos autores considera neurosífilis precoce como a que ocorre até um ano após a infeção, e inclui meningite, sífilis meningovascular ou gomas sífilíticas, com atingimento preferencial de meninges e vasos sanguíneos cerebrais (artérias de pequeno e médio calibre).<sup>1,10</sup> A neurosífilis tardia ocorre geralmente anos a décadas após a infeção, é descrita em 10% - 20% dos casos não tratados, e inclui demência sífilítica e *tabes dorsalis*, com atingimento do parênquima cerebral e/ou medular.<sup>1</sup>

Descrevem-se, de forma particular, as formas de neurosífilis sintomática (Fig. 1):

#### 1. Neurosífilis sintomática precoce

a. Meningite sífilítica: mais frequente no primeiro ano após infeção, no estágio de sífilis secundária.<sup>9</sup> Além de cefaleia, meningismo, náuseas e vômitos, outras manifestações comuns são neuropatias cranianas [por ordem decrescente de frequência: atingimento do nervo VII (facial), VIII (vestíbulo-coclear), VI (abducente) e II (ótico)], papiledema, crises epiléticas e alteração do estado mental.<sup>1,6</sup> Febre é incomum.<sup>1</sup> Raramente, a meningite sífilítica atinge a medula espinhal e causa meningomielite ou paquimeningite hipertrofica com polirradiculopatia.<sup>1</sup> Alterações oculares (uveíte posterior, panuveíte, vitrite, retinite ou neuropatia ótica) e/ou otológicas (hipoacusia e insuficiência vestibular) podem ocorrer nesta fase, isoladamente ou com outros sinais e/ou sintomas, embora sejam mais frequentes na neurosífilis meningovascular.<sup>1,7</sup>

b. Sífilis meningovascular: atualmente das manifestações mais comuns de neurosífilis.<sup>9,10</sup> Embora comumente descrita na neurosífilis tardia (meses a anos após a infeção primária, com uma média de sete anos), a doença cerebrovascular é frequentemente observada no estágio de sífilis precoce, semanas a meses após a infeção primária.<sup>1,8</sup> Acidente vascular cerebral isquémico

no adulto jovem, geralmente sem fatores de risco vasculares e mais frequente no sexo masculino, é a forma de apresentação mais comum, sobretudo no território da artéria cerebral média, seguido pelo território da artéria basilar, embora possa envolver qualquer território.<sup>1</sup> Caracteriza-se por vasculite (endarterite, com inflamação perivascular, em vasos de pequeno e médio calibre), cujo estreitamento luminal predispõe a trombose e isquemia.<sup>7</sup> Raramente resulta em dilatação aneurismática.<sup>1,8</sup> Sintomas prodrômicos como cefaleia, tonturas ou alterações da personalidade, dias a semanas pré-evento vascular, são comuns.<sup>1</sup> A ressonância magnética (RM) cerebral pode mostrar uma ou mais áreas de enfarte em diferentes territórios, e a angiografia por tomografia computadorizada (angio-TC) ou angio-RM podem evidenciar estenoses arteriais segmentares focais ou oclusões, semelhante a outras vasculites.<sup>1,7,10</sup>

c. Gomas sífilíticas: áreas focais de inflamação, em massa, contíguas às leptomeninges, com origem mais comum na pia-máter da convexidade, frequentemente confundidas com meningiomas.<sup>1</sup> Podem manifestar-se apenas na fase tardia da sífilis.<sup>9</sup> Na RM cerebral apresentam-se tipicamente hipointensas em T1 e hiperintensas em T2, com edema perilesional e captantes de contraste.<sup>1</sup>

#### 2. Neurosífilis sintomática tardia (parenquimatosa)

a. Demência sífilítica ou parálitica (anteriormente designada 'paresia geral' ou 'paralisia geral do louco'): forma de encefalopatia crónica que se apresenta com sintomas neuropsiquiátricos, mais comumente pelos 35 - 50 anos, 5 a 25 anos a após infeção primária.<sup>1,7</sup> Pode ter várias manifestações clínicas, mimetizando qualquer doença psiquiátrica.<sup>6</sup> Início habitual por queixas mnésicas e alterações da personalidade insidiosas, como irritabilidade, apatia e défice de atenção, semelhantes a uma demência frontotemporal. Posteriormente, podem apresentar alucinações, delírios, hipomania ou sintomatologia depressiva.<sup>8</sup> A maioria apresenta agravamento progressivo até ao aparecimento de demência, tipicamente acompanhada por disartria, alterações pupilares, tremor da língua, crises epiléticas e incontinência urinária e/ou fecal.<sup>1,7</sup> A RM cerebral apresenta geralmente atrofia, sobretudo frontotemporal, ou lesões hiperintensas subcorticais em T2-FLAIR; contudo, pode ser

normal ou ter atrofia ligeira.<sup>1</sup>

b. *Tabes dorsalis*: caracteriza-se por ataxia sensitiva, com alteração importante da sensibilidade propriocetiva, dor radicular e alterações pupilares.<sup>1</sup> Atualmente é uma forma incomum de neurosífilis, descrita vários anos a décadas após a infeção primária (média de 21 anos).<sup>1,7</sup> Resulta de uma radiculo-neuronopatia cronicamente progressiva (envolvimento dos gânglios da raiz dorsal e raízes), com degeneração secundária das colunas posteriores.<sup>6,8</sup> Os primeiros sintomas são parestesias e/ou hiperestesia em território radicular (dor tipo pontada ou choque durante minutos a dias) e disfunção vesical, com retenção urinária.<sup>1</sup> Posteriormente surge hipostesia (sobretudo perda propriocetiva e vibratória), associada a ataxia da marcha, sinal de Romberg positivo e hiporreflexia.<sup>1</sup> Pode, menos frequentemente, ocorrer hipostesia algica e tátil.<sup>1</sup> A perda da sensibilidade propriocetiva e algica pode levar a lesões repetidas e graves nas articulações, resultando em articulações de Charcot – artropatia neuropática.<sup>1</sup> Outro sinal frequente de neurosífilis sintomática tardia, embora não patognomónico, é a pupila de Argyll Robertson: pupilas pequenas e irregulares, não reativas à luz, mas reativas à convergência e acomodação, que se dilatam incompletamente com midriáticos e não dilatam em resposta à dor. Este sinal pode estar presente tanto na demência sífilítica como na *tabes dorsalis*, embora seja mais frequente nesta última.<sup>1</sup>

### 3. Sífilis ocular e otossífilis

Podem ocorrer em qualquer fase da doença, frequentemente associadas a meningite.<sup>1</sup> A sífilis ocular pode envolver qualquer estrutura ocular, mas mais frequentemente resulta em uveíte posterior e panuveíte, e tende a agravar com corticosteróides tópicos e/ou sistémicos.<sup>7</sup> É bilateral em até 50% dos casos.<sup>1,7</sup>

A otossífilis pode manifestar-se por hipoacusia (suspeitar se for aguda, sem outra causa identificada, e geralmente neurosensorial), com ou sem acúfenos, ou por vertigem e/ou nistagmo.<sup>7</sup>

### 4. Neurosífilis atípica

Casos de neurosífilis que não preenchem critérios para as formas “clássicas”, como encefalite do lobo temporal (mimetiza infeção por vírus *Herpes simplex 1* ou encefalite límbica). Outras estruturas, como tálamo, lobos parietal e occipital, podem ser afetadas. As principais manifestações clínicas são défice cognitivo e crises epiléticas, mais frequentemente resultantes da combinação de formas clássicas, como sífilis meningovascular e demência sífilítica.<sup>9</sup>

## 1.2. Diagnóstico laboratorial

### 1.2.1. Primeiro passo: diagnóstico de sífilis

Em caso de suspeita clínica de neurosífilis deve ser realizado um teste laboratorial sanguíneo para sífilis, já que todos os doentes com neurosífilis têm evidência sérica de sífilis atual ou passada.<sup>9</sup>

Tabela 1 – Interpretação dos resultados de testes treponémicos e não treponémicos no sangue

Teste treponémico (TPPA/TPHA)	Teste não treponémico (VDRL)	Interpretação
Positivo	Positivo	Confirma o diagnóstico de sífilis
Positivo*	Negativo	a) sífilis muito precoce (se suspeita recomenda-se repetir o teste não treponémico em duas a quatro semanas) b) sífilis tratada (se história de tratamento) c) sífilis tardia não tratada  A não ser que a história clínica/exame físico apontem para uma infeção recente, doentes não tratados previamente devem ser tratados para sífilis de duração desconhecida ou sífilis latente tardia.
Negativo	Positivo	Falso positivo do teste não treponémico [razões possíveis: doenças e fatores não relacionados com a sífilis, como outras infeções (p. ex., vírus de imunodeficiência humana), doenças autoimunes, vacinas, uso de drogas injetáveis, gravidez e idade avançada]
Negativo	Negativo	Exclui diagnóstico de sífilis, exceto se realizado muito precocemente após contágio

FTA-ABS: teste de absorção de anticorpo treponémico fluorescente, teste treponémico; TPPA: teste de aglutinação de partículas de *T pallidum*; VDRL: *venereal disease research laboratory*, teste não treponémico.

\*: No caso de teste treponémico positivo e teste não treponémico negativo, quando a suspeita é alta, recomenda-se a realização de um terceiro teste treponémico (por exemplo, FTA-ABS) para excluir falsos positivos do primeiro teste treponémico

O diagnóstico de sífilis é frequentemente realizado de forma indireta, através de dois tipos de testes serológicos: testes não treponémicos ou treponémicos (Tabela 1).<sup>11</sup>

Os testes não treponémicos [p.ex., *venereal disease research laboratory* (VDRL)] avaliam a presença de anticorpos contra o antígeno cardiolipina-lectina-colesterol através de uma reação de aglutinação.<sup>11</sup> São testes quantitativos, expressos em título (formas de diluição) e indicam 'atividade' da doença.<sup>1</sup> Quanto maior for a diluição máxima em que se deteta a reação de aglutinação, maior será o título e a atividade da doença.<sup>7</sup> Estes testes positivam em 10 a 15 dias após aparecimento da úlcera sífilítica.<sup>7</sup> O resultado poderá ser falsamente negativo se o teste for realizado precocemente (fase muito precoce de sífilis) ou por fenómeno prozona (quando a concentração de anticorpos no sangue é tão alta que é superior à de antígenos e interfere na aglomeração de complexos antígeno-anticorpo, mais frequentemente descrito na sífilis secundária).<sup>1</sup> Na neurosífilis precoce, o VDRL sérico é quase sempre positivo, mas pode ser negativo na neurosífilis tardia, em 30% dos doentes, originando falsos negativos, devido à diminuição dos títulos ao longo do tempo, que ocorre mesmo sem tratamento.<sup>1</sup>

Os testes treponémicos [p.ex., teste de hemaglutinação de *T pallidum* (TPHA), teste de aglutinação de partículas de *T pallidum* (TPPA), teste de absorção de anticorpo treponémico fluorescente (FTA-ABS) e imunoenaios enzimáticos automatizados (EIA)] são qualitativos e indicam 'contacto' prévio com *T pallidum*.<sup>1,11</sup> Estes testes têm alta sensibilidade e especificidade, permanecem reativos para toda a vida independentemente do tratamento, e são um bom indicador de infeção prévia (não informam sobre atividade da doença, nem distinguem infeção ativa de infeção prévia, mas indicam se o doente já teve sífilis alguma vez).<sup>1</sup> Assim, os testes treponémicos são cada vez mais utilizados como teste de rastreio inicial (algoritmo de diagnóstico reverso), e tornam-se positivos em cinco a 15 dias após aparecimento da úlcera sífilítica, geralmente mais cedo do que os testes não treponémicos.<sup>1,11,12</sup> Em doentes com testes treponémicos (TPPA/TPHA) não reativos no sangue não é necessário fazer investigação para neurosífilis (exclui o diagnóstico de sífilis e neurosífilis). No caso de teste treponémico positivo e teste não treponémico negativo, quando a suspeita é alta, recomenda-se a realização de um terceiro teste treponémico (p.ex., FTA-ABS) para excluir falsos positivos do primeiro teste treponémico (muito raro).<sup>7</sup>

### 1.2.2. Segundo passo: quando realizar punção lombar

Uma questão que se coloca é "quando realizar punção lombar?". De acordo com a experiência clínica dos autores, e com base nas recomendações atuais,<sup>9,13,14</sup> a prática é re-

comendada nas seguintes situações:

1. Presença de sinais e/ou sintomas neurológicos, oculares ou auditivos sugestivos de neurosífilis, em qualquer estágio de sífilis, com serologia de sífilis positiva. Realça-se que, nas recomendações de 2021 para doenças sexualmente transmissíveis (DST), os CDC não recomendam punção lombar na sífilis ocular e otossífilis em caso de sintomas oculares ou auditivos isolados (sem disfunção de nervo craniano e sem alterações ao exame neurológico), advogando que até 30% destes doentes têm LCR normal e o tratamento será sempre igual ao da neurosífilis.<sup>13</sup> Contudo, é opinião dos autores deste artigo realizar punção lombar nestas situações (mesmo que isoladas), para obter um diagnóstico e/ou diagnóstico diferencial, sobretudo na ausência de achados específicos na fundoscopia ocular e/ou otoscopia realizadas por oftalmologia e/ou otorrinolaringologia. Em caso de sífilis ocular ou otossífilis com alterações no exame neurológico é sempre necessária uma avaliação do LCR.<sup>13,14</sup>
2. Sífilis terciária ativa (cardiovascular ou gumatosa).<sup>13,14</sup>
3. Doentes com infeção por VIH com sífilis assintomática, com contagem de linfócitos T CD4+  $\leq$  350 /mm<sup>3</sup> e título de VDRL sérico  $\geq$  1:32 (maior risco de neurosífilis por dificuldade na eliminação do *T pallidum* do LCR devido à imunodepressão). Esta indicação é de baixa evidência, baseada na opinião de peritos, optando-se por decisão caso-a-caso pelo médico assistente.<sup>13,14</sup> Os CDC, por exemplo, consideram que a punção lombar deve ser reservada para doentes com exame neurológico anormal.<sup>13</sup>
4. Se o título do teste não treponémico aumentar de forma significativa (aumento igual ou superior a quatro vezes), no seguimento após tratamento de sífilis primária, secundária ou latente, na ausência de reinfeção.<sup>7</sup>
5. Resposta serológica inadequada no final do seguimento, ou seja, redução inferior a quatro vezes do título do teste não treponémico, 12 a 24 meses após o tratamento ou título pós-tratamento  $>$  1:32, na ausência de reinfeção.<sup>7</sup>

Em caso de punção lombar, considera-se pertinente pedir no estudo de LCR: células com contagem diferencial, proteínas, glicose (com determinação de glicemia capilar uma a duas horas pré-punção lombar), teste VDRL e teste FTA-ABS. Os ensaios de PCR para deteção de *T pallidum* no LCR para sustentação do diagnóstico de neurosífilis são considerados atualmente de valor limitado, por baixa sensibilidade e especificidade.<sup>1,7,15</sup>

### 1.2.3. Terceiro passo: como interpretar os resultados do LCR

Na interpretação dos achados no LCR, pleocitose (10 - 100 células/ $\mu$ L) está presente em 83%, com predomínio de células mononucleares, e proteinorráquia ( $> 45$  mg/dL) em 68% dos casos.<sup>6,9</sup> Contudo, a contagem de células e proteínas no LCR pode ser normal, sobretudo na neurosífilis parenquimatosa ou se houver atingimento isolado de nervo craniano.<sup>9,14,15</sup> De notar que, em doentes com infeção por VIH, a contagem de leucócitos no LCR pode estar elevada ( $> 5$  leucócitos/ $\text{mm}^3$ ) apenas por esta infeção, especialmente nos doentes sem terapêutica antirretrovírica; assim, a utilização de um valor limite mais elevado ( $> 20$  leucócitos/ $\text{mm}^3$ ) pode aumentar a especificidade do diagnóstico de neurosífilis nesta população (Figs. 2 e 3).<sup>13</sup> Contudo, em doentes VIH-positivo com T CD4+ no sangue periférico  $< 200/\mu\text{L}$  e ARN (ácido ribonucleico)-VIH  $< 50$  cópias (supressão virológica) e sob terapêutica antirretrovírica é aconselhado valorizar qualquer valor de leucócitos  $> 5/\mu\text{L}$ .<sup>6</sup>

O teste VDRL no LCR apresenta elevada especificidade (74% - 100%), mas baixa sensibilidade (30% - 70%): na presença de sinais e/ou sintomas neurológicos e ausência de contaminação sanguínea, um teste reativo estabelece o diagnóstico de neurosífilis, mas se não reativo não exclui neurosífilis.<sup>7,13</sup> Assim, em caso de teste VDRL negativo, a

pleocitose e/ou níveis elevados de proteínas no LCR juntamente com sinais e/ou sintomas sugestivos de neurosífilis podem apoiar o diagnóstico de neurosífilis e justificar tratamento empírico.<sup>15</sup> Este teste pode ser raramente falso positivo quando o LCR está visivelmente hemorrágico ou se neoplasia maligna do SNC, sobretudo meningite carcinomatosa.<sup>16,17</sup>

O FTA-ABS no LCR tem elevada sensibilidade (80% - 100%), mas menor especificidade do que os testes não treponémicos: não confirma o diagnóstico de neurosífilis, mas torna-o altamente improvável se negativo, principalmente se existirem sinais e/ou sintomas neurológicos inespecíficos.<sup>1,9,13</sup> Tal como no sangue, frequentemente permanece positivo por muito tempo após o tratamento, ao contrário do VDRL, que, tal como a contagem de células e proteínas no LCR, desce após o tratamento bem-sucedido.<sup>1</sup>

As alterações no LCR dependem do tipo clínico de neurosífilis (Tabela 2).<sup>9</sup> A pleocitose tende a ser superior na neurosífilis precoce em comparação com as formas tardias.<sup>11,17</sup> Na meningite sintomática, a contagem de linfócitos é tipicamente 200 - 400 células/ $\mu\text{L}$  e as proteínas 100 - 200 mg/dL.<sup>9</sup> Na neurosífilis meningovascular, as alterações são menos acentuadas do que na meningite aguda: pleocitose linfocítica 10 - 100 células/ $\mu\text{L}$  e proteínas 100 - 200

Tabela 2 – Tabela resumo de neurosífilis

Estádio	Clínica	Achados laboratoriais típicos
<b>Precoce</b>		
<b>Neurosífilis precoce assintomática</b>	Nenhuma (assintomáticos)	VDRL no LCR reativo e/ou células no LCR $> 5/\mu\text{L}$ (tipicamente $< 100/\mu\text{L}$ ) e/ou proteínas $> 45$ mg/dL (geralmente $< 100$ mg/dL)
<b>Meningite sífilítica</b>	Cefaleia, meningismo, fotofobia, lesão de nervo craniano (sobretudo nervo ótico e vestibulo-coclear), confusão, crises epiléticas; sintomas ocorrem semanas a meses após infeção	VDRL sérico e no LCR reativos, TPPA/TP ou FTA-ABS no LCR reativo; contagem células LCR 10 - 400/ $\mu\text{L}$ ; proteínas 100 - 200 mg/dL
<b>Precoce e tardia</b>		
<b>Sífilis meningovascular</b>	Acidente vascular cerebral, lesão de nervo craniano, meningismo, meningiomielite com mielopatia progressiva, incluindo disfunção de esfíncteres	VDRL sérico e no LCR reativo; contagem células no LCR 5 - 100/ $\mu\text{L}$ ; proteínas 100 - 200 mg/dL
<b>Tardia</b>		
<b>Demência sífilítica</b>	Demência rapidamente progressiva, alteração da personalidade, delírios, tremor, disartria. Pupilas de Argyll Robertson em $< 50\%$	VDRL sérico reativo em pelo menos 50% dos casos, VDRL no LCR reativo, TPPA/TP ou FTA-ABS no LCR geralmente reativo; pleocitose ligeira e crónica (25 - 75 células/ $\mu\text{L}$ , mononucleares), proteínas 50 - 100 mg/dL
<b>Tabes dorsalis</b>	Marcha atáxica, sinal de Romberg proeminente, dor tipo choque/relâmpago nos membros inferiores e tronco, alteração importante da propriocepção, articulações de Charcot, pupilas de Argyll Robertson na maioria dos doentes, paraparesia com arreflexia e disfunção de esfíncteres	VDRL sérico possivelmente não reativo, VDRL no LCR reativo, TPPA/TP ou FTA-ABS geralmente reativo; pleocitose ligeira, crónica (10 - 50 células/ $\mu\text{L}$ ); proteínas 45 - 75 mg/dL

FTA-ABS: teste de absorção de anticorpo treponémico fluorescente, teste treponémico; LCR: líquido cefalorraquidiano; TPPA: teste de aglutinação de partículas de *T pallidum*; VDRL: *venereal disease research laboratory*, teste não treponémico.

mg/dL.<sup>9</sup> Na demência sífilítica, o LCR mostra pleocitose de 25 - 75 células/ $\mu$ L e proteínas de 50 - 100 mg/dL.<sup>9</sup> Em todas estas formas de doença, o VDRL no LCR é geralmente reativo. Na *tabes dorsalis*, o LCR pode apresentar ligeira pleocitose (10 - 50 células/ $\mu$ L) e proteínas de 45 - 75 mg/dL, ou pode ser normal; o VDRL não é reativo em até 25% dos casos.<sup>9,11</sup>

#### 1.2.4. Quarto passo: classificação e diagnóstico de neurosífilis

Não há consenso quanto aos critérios de diagnóstico de neurosífilis, e não existem critérios 100% sensíveis e específicos que possam excluir definitivamente ou garantir o seu diagnóstico.<sup>1,15</sup> Além disso, a maioria das recomendações não se baseia em estudos de alta qualidade, exigindo-se senso clínico na interpretação dos testes serológicos, perfil do LCR, juntamente com a história clínica e exame neurológico.<sup>1,6</sup> Propomos os seguintes critérios de diagnóstico:

Para neurosífilis definitiva:

- Teste treponémico sérico reativo e
- VDRL positivo no LCR.

Se VDRL negativo no LCR, para neurosífilis sintomática ou assintomática provável:

- Teste treponémico sérico reativo
- Uma das seguintes:
  - Se VIH-negativo: células no LCR  $> 5/\mu$ L ou proteínas no LCR  $> 45$  mg/dL na presença de teste FTA-ABS positivo no LCR, na ausência de outras causas justificativas;
  - Se VIH-positivo com T CD4+ no sangue periférico  $< 200/\mu$ L e ARN-VIH  $< 50$  cópias (supressão virológica) e sob terapêutica antirretrovírica: células no LCR  $> 5/\mu$ L;
  - Se VIH-positivo com T CD4+ no sangue periférico  $> 200/\mu$ L e/ou ARN-VIH  $\geq 50$  cópias e/ou sem terapêutica antirretrovírica: células no LCR  $> 20/\mu$ L e teste FTA-ABS positivo no LCR.

As Figs. 2 e 3 representam uma proposta de algoritmo diagnóstico para abordagem de neurosífilis em doente VIH negativo e positivo, respetivamente.

A neuroimagem pode ser útil no diagnóstico e tratamento de neurosífilis, sobretudo a RM cerebral, mas os achados são geralmente inespecíficos.<sup>7</sup> Assim, estes exames geralmente não são necessários como parte da investigação de neurosífilis, exceto se houver outra hipótese diagnóstica ou em caso de pressão intracraniana aumentada.<sup>7</sup>

## 2. Abordagem terapêutica do doente com neurosífilis

### 2.1. Proposta terapêutica

A terapêutica antibiótica está indicada em todos os estádios de neurosífilis e deve ser preferencialmente administrada por via endovenosa, para atingimento de níveis treponemicidas no LCR.<sup>14,18</sup> O tratamento deve ser iniciado imediatamente, uma vez que algumas das complicações podem ser reversíveis e o sucesso terapêutico relaciona-se de forma inversa com o tempo de infeção não tratada.<sup>1,7</sup>

O tratamento de primeira linha para neurosífilis (sintomática ou assintomática) é a administração endovenosa de penicilina G aquosa [24 milhões de unidades (MU)/dia: quatro MU a cada quatro horas ou 24 MU em perfusão contínua] durante 10 - 14 dias.<sup>7,9,14,18-20</sup> Para evitar sobrecarga de sódio ou potássio, recomenda-se intercalar benzilpenicilina aquosa sódica com potássica (p. ex., benzilpenicilina sódica quatro MU 8/8 h, alternada com benzilpenicilina potássica quatro MU 8/8 h).<sup>7</sup> A experiência clínica sugere que 10 - 14 dias de penicilina são adequados, mas nenhum estudo comparou diretamente o tratamento com 10 ou 14 dias; inclusive, há estudos com ciclos de oito dias com boa resposta terapêutica.<sup>7</sup>

No caso de alergia à penicilina, recomenda-se realização de dessensibilização à penicilina, para posterior tratamento com esquema de primeira linha ao invés de esquema alternativo.<sup>7,9,14,18-20</sup>

Em alternativa à penicilina, a utilizar em situações muito pontuais e com evidência limitada, os CDC recomendam ceftriaxona 1 - 2 g/dia por via endovenosa ou intramuscular, durante 10 - 14 dias.<sup>7,9,14,18,20,21</sup> Recomendações do Reino Unido sugerem ainda como alternativa, doxiciclina 200 mg oral 12/12 h, por 21 - 28 dias. Contudo, os CDC e as recomendações europeias não o recomendam, pelo que os autores consideram que esta deve ser uma solução de último recurso, com decisão partilhada entre médico e doente.<sup>7,9,20</sup>

A penicilina G parentérica é o único tratamento com eficácia documentada para a sífilis durante a gravidez.<sup>20</sup> Mulheres grávidas com sífilis em qualquer estádio e com alergia à penicilina devem ser dessensibilizadas e tratadas com penicilina.<sup>13</sup>

Uma vez que os esquemas recomendados para o tratamento da neurosífilis são mais curtos que o recomendado para o tratamento das formas de sífilis tardia, deve ser ainda considerada a administração semanal de benzilpenicilina benzatínica 2,4 MU por via intramuscular, durante três semanas após o término do tratamento da neurosífilis, de forma a completar um tempo de terapêutica semelhante.<sup>19,22</sup>

A sífilis ocular e a otossífilis são tratadas com os mesmos esquemas utilizados na neurosífilis, independentemente da presença/ausência de alterações no LCR.<sup>19</sup> O



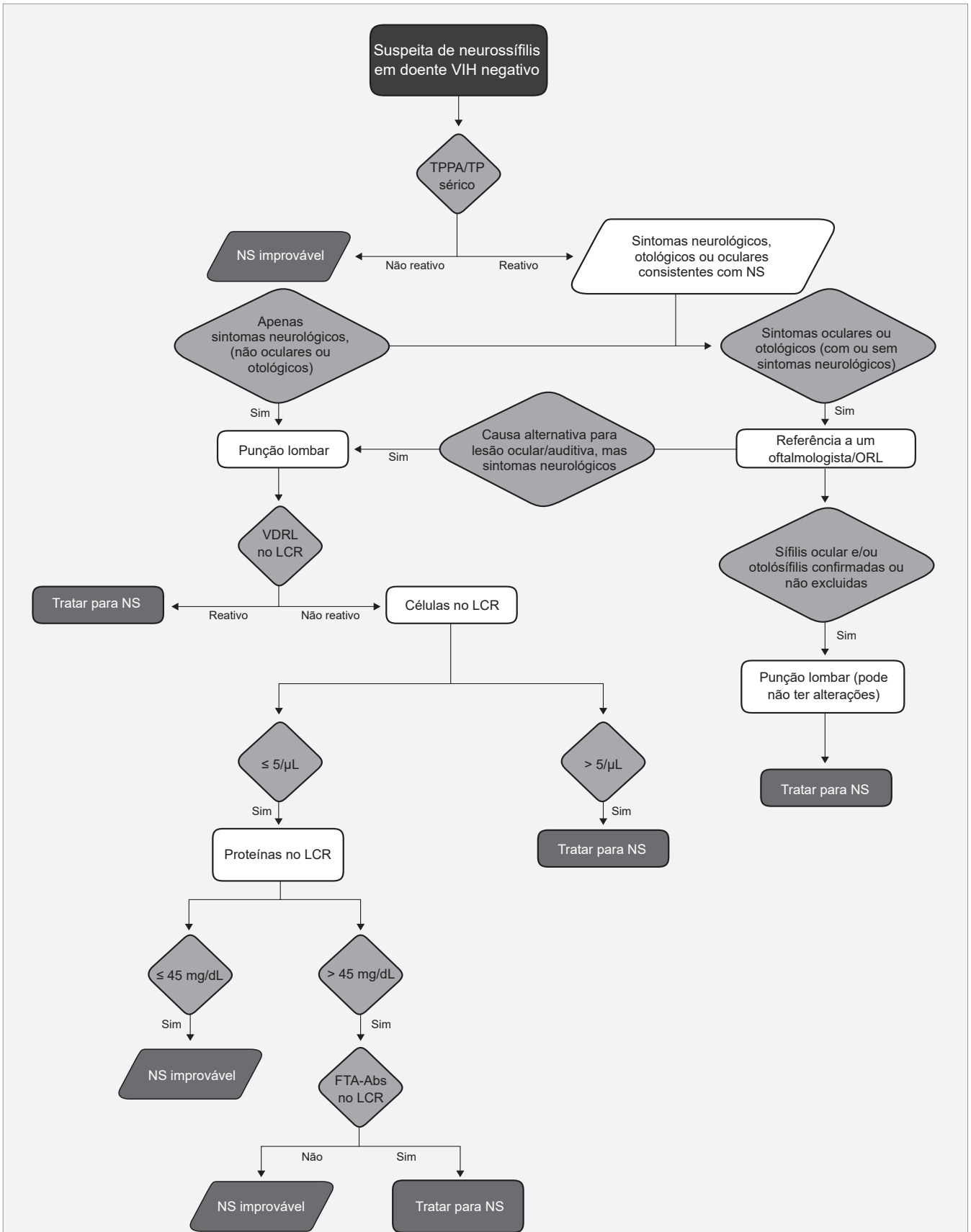


Figura 2 – Proposta de algoritmo para abordagem de neurosífilis em doente VIH negativo

FTA-ABS: teste de absorção de anticorpo treponémico fluorescente, teste treponémico; LCR: líquido cefalorraquidiano; NS: neurosífilis; TPPA: teste de aglutinação de partículas de *T pallidum*; VDRL: *venereal disease research laboratory*, teste não treponémico; VIH: vírus de imunodeficiência humana.

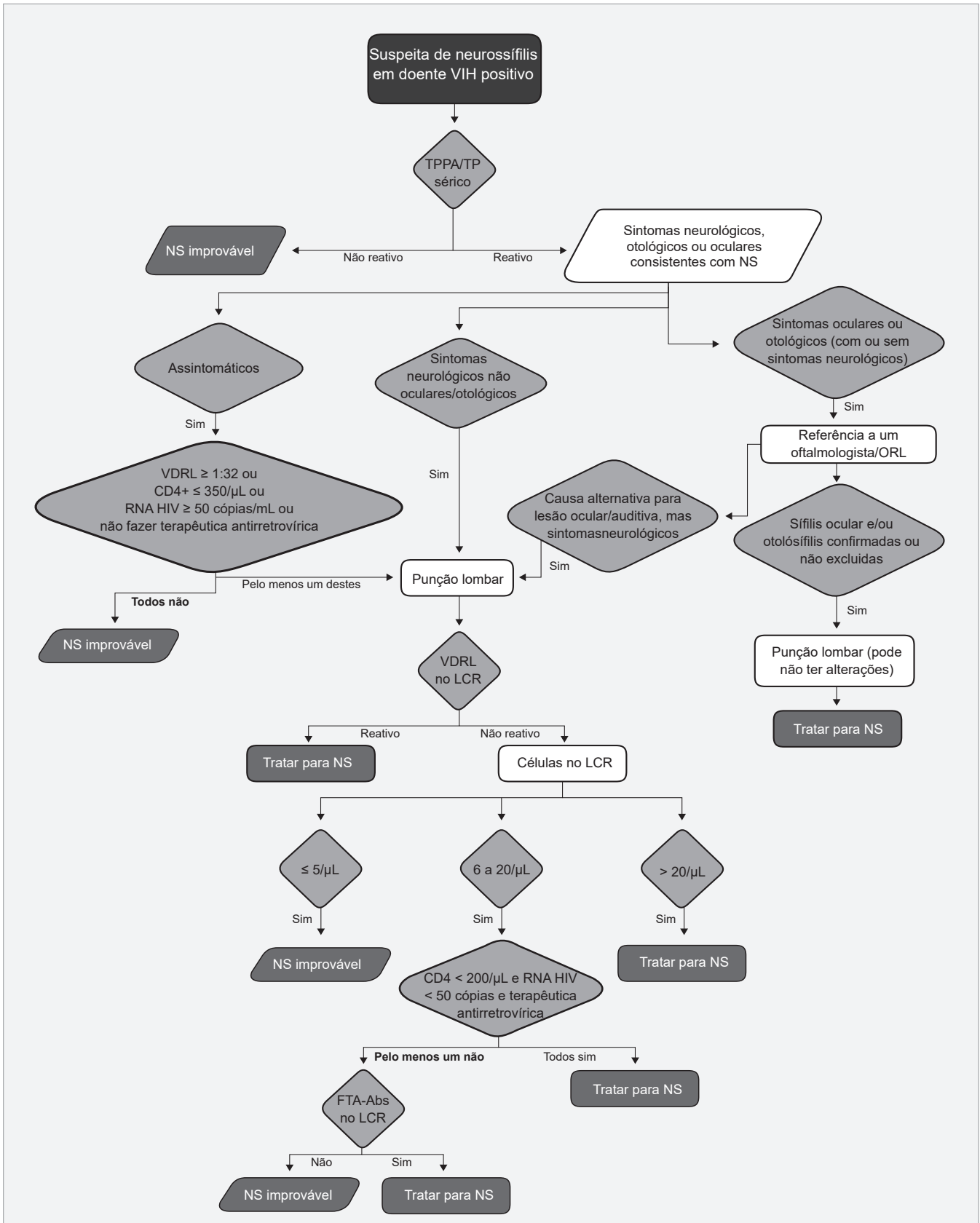


Figura 3 – Proposta de abordagem de neurosífilis em doente VIH positivo

FTA-Abs: teste de absorção de anticorpo treponémico fluorescente, teste treponémico; LCR: líquido cefalorraquidiano; NS: neurosífilis; TPPA: teste de aglutinação de partículas de *T pallidum*; VDRL: *venereal disease research laboratory*, teste não treponémico; VIH: vírus de imunodeficiência humana.

seu tratamento é frequentemente realizado em associação com corticoterapia sistémica (se sem contraindicação) como adjuvante para controlo de sinais/sintomas, embora o efeito benéfico da associação não esteja comprovado em ensaios clínicos.<sup>13,19</sup> Também não existem estudos controlados para definir a dose e duração ideais da corticoterapia nestes casos.<sup>7</sup>

## 2.2. Complicações possíveis do tratamento

A reação de Jarisch-Herxheimer é uma reação sistémica autolimitada, que surge nas primeiras 6 - 8 horas (eventualmente até 24 h) após início de antibioterapia. Caracteriza-se por febre, cefaleias, mialgias, fadiga, taquicardia, vasodilatação com *flushing* e hipotensão ligeira.<sup>7,19,23</sup> Pode ocorrer em qualquer estágio da infeção, embora seja mais frequente na sífilis secundária.<sup>9,14</sup> Está descrita em 1% - 2% dos casos de neurosífilis, com agravamento do estado neurológico após início de tratamento.<sup>9</sup> Na presença da reação, recomenda-se tratamento sintomático analgésico, não estando recomendada a suspensão do tratamento antibiótico.<sup>7,9,14</sup> Não se recomenda tratamento com corticosteróides.<sup>9</sup>

## 2.3. Rastreio e prevenção de outras DST

Todas as pessoas com neurosífilis, sífilis ocular ou otossífilis devem ser testadas para outras DST, nomeadamente VIH e infeção por vírus da hepatite B e C, no momento do diagnóstico.<sup>13,14</sup> Se o teste de VIH for negativo, deverá avaliar-se a elegibilidade destes indivíduos para esquemas de profilaxia pré ou pós-exposição (PrEP/PEP) ao VIH.<sup>13,14</sup>

Recomenda-se rastreio de sífilis em pessoas com risco aumentado de exposição, tendo em conta o contexto epidemiológico, como homens que têm sexo com homens, que utilizam PrEP e mulheres grávidas com diagnóstico de sífilis, mesmo quando os contactos apresentam sífilis latente (assintomática).<sup>24</sup>

## 3. Proposta de monitorização e prognóstico

A eficácia do tratamento da neurosífilis é avaliada pela resposta clínica, monitorização do teste não treponémico sérico e monitorização das alterações no LCR, sendo expectável redução do título de VDRL no LCR, da pleocitose e proteinorráquia ao longo do tempo (esta última pode persistir mesmo após normalização de outros parâmetros, não devendo ser utilizada como critério único para decisão de retratamento).<sup>6,18</sup> A Fig. 4 propõe um algoritmo de monitorização destes doentes.

A nível sérico, se o teste não treponémico (VDRL) for reativo previamente ao tratamento, este deve ser repetido de forma regular após o tratamento (aos três, seis e 12 - 24 meses) em todos os doentes.<sup>6</sup> Em doentes com VIH,

a monitorização sérica deve ser sempre feita até aos 24 meses.<sup>6</sup> A normalização do título sérico de VDRL, definida como queda de pelo menos quatro vezes ( $\geq$  duas diluições) no título do teste não treponémico documentado à data do início de tratamento, é preditor da normalização dos parâmetros do LCR após tratamento de neurosífilis, pelo que a monitorização com punções lombares de repetição é desnecessária em doentes VIH-negativo ou com infeção VIH bem controlada sob terapêutica antirretrovírica.<sup>6,19</sup>

Nos restantes doentes (VDRL sérico não reativo pré-tratamento, sem normalização do VDRL sérico pós-tratamento ou nos VIH-positivo sem terapêutica antirretrovírica e sem supressão virológica), recomenda-se a realização de punção lombar de reavaliação aos seis meses após tratamento, e subsequentemente a cada seis meses até à normalização da contagem celular.<sup>6,9,18</sup> Um VDRL negativo no LCR após o final do tratamento traduz um tratamento bem sucedido, mas pode não ocorrer.<sup>1</sup> Durante o primeiro ano é expectável a redução do título de VDRL no LCR em quatro vezes ( $\geq$  duas diluições), mas títulos baixos ( $\leq$  1:8) podem persistir em ~15% dos doentes.<sup>9</sup> Os testes treponémicos (TPPA, FTA-ABS) mantêm-se positivos indefinidamente pelo que não devem ser utilizados na avaliação da resposta terapêutica.<sup>9</sup>

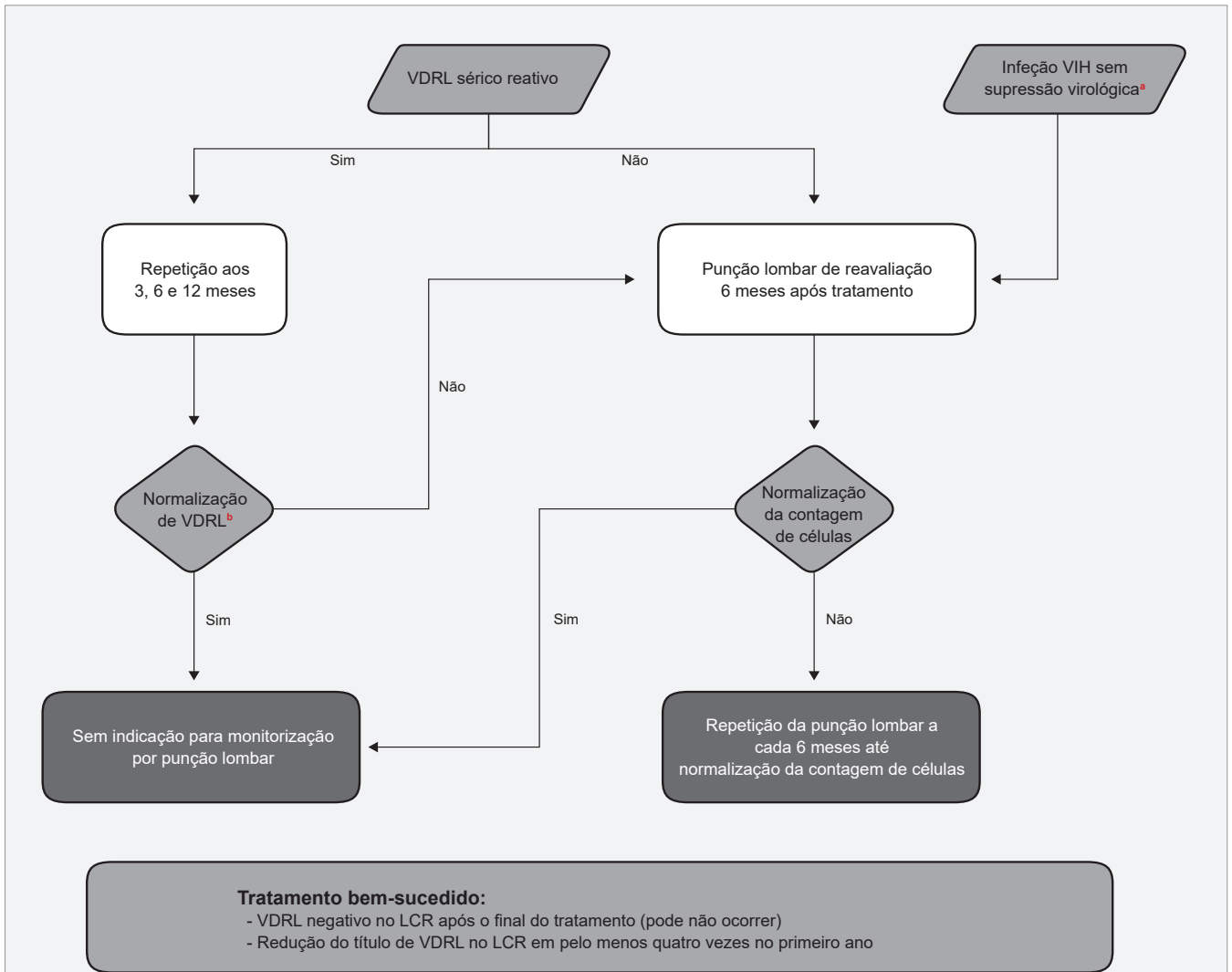
Deve considerar-se retratamento em caso de<sup>6,9</sup>:

1. ausência de diminuição da contagem celular nos primeiros seis meses após tratamento ou pleocitose em crescendo ou não resolvida dois anos após tratamento (na ausência de diagnóstico alternativo);
2. ausência de diminuição do título de VDRL no LCR  $\geq$  quatro vezes ( $\geq$  duas diluições) após um ano de tratamento (ou não negativação se título inicial  $<$  1:2) ou aumento do título  $>$  duas diluições;
3. progressão clínica dos sintomas neurológicos (na ausência de diagnóstico alternativo).

Em geral, o tratamento antibiótico atempado e adequado melhora significativamente o prognóstico da neurosífilis.<sup>1</sup> O tipo de apresentação e fase de deteção têm implicação prognóstica: doentes com neurosífilis precoce têm maior probabilidade de recuperar comparativamente aos diagnosticados em estádios tardios.<sup>7</sup> Os doentes tratados podem apresentar sintomas residuais sequelares (défice cognitivo, piramidalismo, crises epiléticas, ataxia, paresia de nervos cranianos, alteração visual, distúrbio da marcha, afasia e hemiparesia), mas não é expectável deterioração clínica após tratamento.<sup>7,9</sup>

## 4. Condições e limitações da aplicação do protocolo

O presente protocolo baseia-se nas recomendações internacionais e experiência clínica de um grupo de peritos do Centro Hospitalar de São João, no Porto, em Portugal.



**Figura 4** – Seguimento do doente tratado para neurosífilis

LCR: líquido cefalorraquidiano; VDRL: *venereal disease research laboratory*, teste não treponémico; VIH: vírus de imunodeficiência humana.

**a:** Doentes com infeção VIH sem terapêutica antirretrovírica e/ou supressão virológica;

**b:** Em doentes não infetados pelo VIH ou com infeção VIH sob terapêutica antirretrovírica, com supressão virológica.

Apesar de estarem globalmente disponíveis meios para diagnóstico laboratorial da sífilis e neurosífilis (serológico e de LCR), os testes treponémicos e não treponémicos utilizados podem variar. Além disso, dada a escassez de evidência e imprecisão frequente dos estudos nesta área, recomenda-se uma decisão individualizada, tendo como foco a clínica do doente.

## CONCLUSÃO

A neurosífilis pode ocorrer em qualquer estágio da sífilis, com potencial desenvolvimento de sequelas graves. A consciencialização dos médicos para as várias formas de apresentação da doença e alterações analíticas possíveis é fundamental para o seu diagnóstico e tratamento preco-

ces. Não existem estudos que estimem o impacto real da neurosífilis, nem guias de abordagem a estes doentes, em Portugal. Assim, este protocolo apresenta uma proposta de atuação hospitalar passo-a-passo, com orientação desde a suspeita diagnóstica até à monitorização pós-tratamento, fornecendo ainda estratégias de seguimento para melhorar a deteção de falha terapêutica e sua orientação. O sucesso terapêutico deve ser avaliado pela resolução ou estabilização da sintomatologia e pela monitorização das alterações séricas e, em casos selecionados, do LCR. Esperamos ainda que este protocolo sirva como estímulo à investigação clínica e científica na área.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Lurdes Santos, António Sarmiento e Margarida Tavares, do Serviço de Doenças Infecciosas, bem como a Elsa Azevedo e Marta Carvalho, do Serviço de Neurologia, pelo apoio e ajuda na organização, planeamento e correção deste protocolo.

## CONTRIBUTO DOS AUTORES

BM, GC, RD: Conceção do estudo, revisão da literatura, redação e revisão crítica do manuscrito.

BPL, CS: Revisão crítica do manuscrito.

AC, ASP: Conceção do estudo, 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. Chow F. Neurosyphilis. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2021;27:1018-39.
2. Denman J, Hodson J, Manavi K. Infection risk in sexual contacts of syphilis: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2022;84:760-9.
3. Stoltey JE, Cohen SE. Syphilis transmission: a review of the current evidence. *Sex Health*. 2015;12:103-9.
4. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64:1-137.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis - annual epidemiological report for 2021. [consultado 2023 dez 26]. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/syphilis-annual-epidemiological-report-2021.pdf>.
6. Marra CM. Neurosyphilis. *Continuum*. 2015;21:1714-28.
7. Hamill MM, Ghanem KG, Tuddenham S. State-of-the-art review: neurosyphilis. *Clin Infect Dis*. 2024;78:e57-68.
8. Ropper AH. Neurosyphilis. *N Engl J Med*. 2019;381:1358-63.
9. Klein M, Angstwurm K, Esser S, Hahn K, Maschke M, Scheithauer S, et al. German guidelines on the diagnosis and treatment of neurosyphilis. *Neurol Res Pract*. 2020;2:33.
10. Maury I, Alves M, Fonseca T. Neurosyphilis prevalence at a Portuguese stroke unit care. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31.
11. Lautenschlager S. Diagnosis of syphilis: clinical and laboratory problems. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006;4:1058-75.
12. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling Jr JW, Garcia FA, et al. Screening for syphilis infection in nonpregnant adults and adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016;315:2321-7.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted infections treatment guidelines. 2021. [consultado 2024 jan 01]. Disponível em <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/syphilis.htm>.
14. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočnik M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol*

## CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

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

## CONFLITOS DE INTERESSE

ASP recebeu bolsas ou contratos da MSD; recebeu honorários de consultoria da Pfizer, Takeda e Gilead; recebeu pagamentos ou honorários da Gilead e Takeda para palestras, apresentações, gabinetes de oradores, redação de manuscritos ou eventos educativos; recebeu apoio da Pfizer e Gilead para participar em reuniões e/ou viagens.

Os restantes 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.

15. Boog GH, Lopes JV, Mahler JV, Solti M, Kawahara LT, Teng AK, et al. Diagnostic tools for neurosyphilis: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2021;21:568.
16. Gao ZX, Gou Y, Liu XQ, Peng LW. Advances in laboratory diagnostic methods for cerebrospinal fluid testing for neurosyphilis. *Front Public Health*. 2022;10:1030480.
17. Sytsma TT, Theel ES, Temesgan Z, Toledano M. Assessing utilization of the cerebrospinal fluid venereal disease research laboratory test for diagnosis of neurosyphilis: a cohort study. *J Gen Intern Med*. 2021;36:77-83.
18. Singh AE. Ocular and neurosyphilis: epidemiology and approach to management. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33:66-72.
19. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70:2021.
20. Kingston M, French P, Higgins S, McQuillan O, Sukthankar A, Stott C, et al. UK national guidelines on the management of syphilis 2015. *Int J STD AIDS*. 2016;27:421-46.
21. Tuddenham S, Ghanem KG. Neurosyphilis: knowledge gaps and controversies. *Sex Transm Dis*. 2018;45:147.
22. Hook EW 3<sup>rd</sup>. Syphilis. *Lancet*. 2017;389:1550-7.
23. New York City Department of Health and Mental Hygiene Bureau of Sexually Transmitted Infections; New York City STD Prevention Training Center. The diagnosis, management and prevention of syphilis: an update and review. New York: NYC Health; 2019. [consultado 2024 jan 21]. Disponível em: [https://www.nycptc.org/x/Syphilis\\_Monograph\\_2019\\_NYC\\_PTC\\_NYC\\_DOHMH.pdf](https://www.nycptc.org/x/Syphilis_Monograph_2019_NYC_PTC_NYC_DOHMH.pdf).
24. Kenyon C, Herrmann B, Hughes G, de Vries HJ. Management of asymptomatic sexually transmitted infections in Europe: towards a differentiated, evidence-based approach. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;34:100743.



## On the Power of Data Visualization in Transforming Patient Decision-Making

### Sobre o Poder da Visualização de Dados na Transformação da Tomada de Decisão do Doente

**Keywords:** Comprehension; Genetic Counseling; Patient Participation Relations

**Palavras-chave:** Aconselhamento Genético; Compreensão; Participação do Paciente

Data plays a central role in modern healthcare, forming the foundation for diagnosis, treatment plans, and patient care. However, the true potential of data lies not just in its collection but in its effective interpretation and communication. Healthcare data visualization emerges as a powerful tool, transforming complex medical information into clear, actionable insights driving patients' informed decision-making.

Genetic data exemplifies a particularly intricate form of information in healthcare. Accurate understanding of this data is crucial for patients to integrate risk perception into decision-making processes. This can lead to informed decisions regarding follow-up strategies. A prime example is understanding the risk of cancer associated with hereditary forms of cancer predisposition. For instance, pre-surgery knowledge of carrying a breast cancer predisposition variant can influence surgical strategy,<sup>1</sup> or numerical data presentation strategies can influence risk perception of hereditary cancer.<sup>2</sup>

Genetic counseling plays a vital role in this process. It equips patients with the knowledge to grasp their potential cancer risk. It empowers them to derive personal meaning from this information and make autonomous, informed decisions regarding genetic testing, cancer screening, and preventive measures.<sup>3</sup>

Traditionally, healthcare professionals have relied on oral descriptions to convey a patient's cancer risk associated with a specific gene. Data visualization, such as graphical representations, offers a promising complementary approach to enhance communication and risk understanding.<sup>4</sup> Nevertheless, the factors influencing the interpretation of genetic data remain largely unexplored within the Portuguese population. This knowledge gap is particularly relevant considering Portugal's historical context of lower

educational attainment. As of 2023, over 50.5% of the population lacks a secondary school diploma.<sup>5</sup> Given this demographic landscape, it is crucial to tailor data visualization techniques specifically for the Portuguese population.

Our ongoing research aims to investigate Portuguese patients' preferences for visualizing genetic cancer risks. While a pilot study with medical genetics patients identified popular graphical representations, it also revealed a subset who preferred verbal explanations (unpublished work). This highlights the need to consider diverse communication styles within the Portuguese healthcare ecosystem. By conducting research that is specific to the Portuguese population, we aim to optimize data visualization and storytelling tools for effective communication and patient empowerment, ensuring these tools are well-suited to this unique healthcare landscape. While our focus is on medical genetics, we believe that the insights gained from this research can be valuable for other healthcare fields in Portugal that require effective communication of complex information to patients.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

DN: Writing and critical review of the manuscript.

CAS: Conceptualization, writing and critical review of the manuscript.

All authors approved the final version to be published.

#### COMPETING INTERESTS

CAS received a grant from Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT 2022.01964.PTDC); received evaluator fees from the Andalusian Agency for Healthcare Quality – European Reference Network (ACSA-ERN); received speaker fees from Novartis; received support from Biomarin for attending meetings and/or travel; has a leadership or fiduciary role at EduComm - European Society of Human Genetics.

DN has 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. Yadav S, Reeves A, Campian S, Sufka A, Zakalik D. Preoperative genetic testing impacts surgical decision making in BRCA mutation carriers with breast cancer: a retrospective cohort analysis. *Hered Cancer Clin Pract.* 2017;15:11.
2. Henneman L, van Asperen CJ, Oosterwijk JC, Menko FH, Claassen L, Timmermans DR. Do preferred risk formats lead to better understanding? A multicenter controlled trial on communicating familial breast cancer risks using different risk formats. *Patient Prefer Adherence.* 2020;14:333-2.
3. Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Estabrooks Hahn S, Strecker MN, et al. A new definition of genetic counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J Genet Couns.* 2006;15:77-83.
4. van Weert JC, Alblas MC, van Dijk L, Jansen J. Preference for and understanding of graphs presenting health risk information. The role of age, health literacy, numeracy and graph literacy. *Patient Educ Couns.* 2021;104:109-17.
5. PorData. População residente com idade entre 16 e 89 anos por nível de escolaridade completo mais elevado. 2023. [cited 2024 May 30]. Available from: [https://www.pordata.pt/portugal/populacao+residente+com+idade+entre+16+e+89+anos+por+nivel+de+escolaridade+completo+mais+elevado+\(percentagem\)-884](https://www.pordata.pt/portugal/populacao+residente+com+idade+entre+16+e+89+anos+por+nivel+de+escolaridade+completo+mais+elevado+(percentagem)-884).

Diogo NOGUEIRA<sup>1,2</sup>, Célia AZEVEDO SOARES<sup>3,4</sup>✉

1. Medical Genetics Department. Centro de Genética Médica Dr. Jacinto Magalhães. Unidade Local de Saúde Santo António. Porto. Portugal.

2. Genetic Counseling Program. Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

3. Unit for Multidisciplinary Research in Biomedicine. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

4. Medical Sciences Department. Universidade de Aveiro. Aveiro. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Célia Azevedo Soares. [cmssoares@icbas.up.pt](mailto:cmssoares@icbas.up.pt)

**Recebido/Received:** 07/07/2024 - **Aceite/Accepted:** 23/09/2024 - **Publicado Online/Published Online:** 16/10/2024 - **Publicado/Published:** 02/12/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024

<https://doi.org/10.20344/amp.21904>



## Rebuttal to the Commentary on “Assessment of the Implementation of the International Health Regulations during the COVID-19 Pandemic: Portugal as a Case Study”

### Resposta ao Comentário sobre o estudo “Avaliação da Implementação do Regulamento Sanitário Internacional durante a Pandemia de COVID-19: O Caso Português”

**Keywords:** Decision Making; Health Policy; International Health Regulations; Pandemics; Preparedness

**Palavras-chave:** Pandemias; Política de Saúde; Regulamento Sanitário Internacional; Tomada de Decisão

We appreciate the feedback from von Schreeb *et al*<sup>1</sup> and the Directorate-General of Health's (DGS) engagement in this discussion of our study on the implementation of the International Health Regulations (IHR) in Portugal.<sup>2</sup> Constructive criticism is vital for improving public health efforts, and we address the key points raised below.

#### 1. Availability and public access to IHR updates

The commentary suggests that our article inaccurately claims that annual updates on the IHR's implementation status either do not exist or are not public. We acknowledge that Portugal has complied with the IHR States Parties Self-Assessment Annual Report (SPAR) published by the World Health Organization.<sup>3</sup> Instead, in our article we are clearly referring to other annual updates - the specific ones detailed in the checklist under evaluation, in Core Capacity 2.3: “Annual updates on the status of IHR implementation to stakeholders across all relevant sectors conducted”.<sup>4</sup> These stakeholders include, as per the same text, “units or departments responsible for surveillance, response, points of entry, chemical hazards, etc”.<sup>4</sup> At the time of submission, no such updates had been shared with Public Health Units, and thus we reaffirm that this was factually correct.

#### 2. Surveillance systems in Portugal

We acknowledge the commentary's emphasis on the dual surveillance systems in Portugal, particularly the event-based surveillance conducted by the Center for Public Health Emergencies (CESP). To fully understand our article, it is important to refer to the detailed checklist evaluation in the Appendix 1, where CESP is identified as the responsible unit for event-based surveillance, with some also carried out by the National Health Institute Dr. Ricardo Jorge and the national COVID-19 Taskforce. However, as the same appendix makes clear, Portugal falls short of advancing its capabilities beyond the first level, with particular emphasis on the absence of “standards, guidelines, norms, or official procedures published regarding event-based surveillance”.<sup>4</sup>

The uneven application of indicator-based *versus* event-based surveillance, especially at the local or intermediate level, was the basis for our assertion that Portugal mainly

(though not exclusively) relies on indicator-based surveillance. We concur that technological advancements and increased visibility of these activities could enhance the overall effectiveness of the surveillance system.

#### 3. Comparison of IHR scores and points of entry study

The commentary advises caution in comparing self-reported IHR scores with findings from a specific study on points of entry (PoE) from 2018.<sup>5</sup> We acknowledge that the methodologies of the SPAR tool<sup>6,7</sup> and the PoE study differ, but we disagree that they differ in their objectives. According to their study, Sá Machado *et al* aimed to assess the implementation of the IHR in Portugal, focusing on the PoE, and such is also the objective of the SPAR. Nevertheless, our comparison was not meant to directly equate the two but to illustrate perceived gaps in capacity that may not be fully captured by self-assessment tools. We agree that different scopes and methods require careful interpretation, and we welcome further dialogue on how such assessments can be better aligned to reflect on-the-ground realities.

#### 4. Confidentiality and sharing of IHR documents

We appreciate the clarification regarding the nature of public and non-public documents within the context of IHR implementation. We understand that not all documents need to be made public due to the sensitive nature of some information. Still, our article's critique of the absence of publicly available documents is a direct reference on the third capability level of the IHR core capacities, that requires that “outputs and outcomes are evaluated, documented and shared both within the country and internationally”.<sup>4</sup> In the context of our article, we also interpreted that it is important to keep transparency in the decision-making and coordination processes, especially during crises. Recently, the National Report of Portugal: Universal Health and Preparedness Review Pilot also highlighted that the non-formalization of “regular/routine sharing of information between different sectors” was a gap in Portuguese governance.<sup>8</sup> We are sure that this is a globally shared priority and that it is under constant improvement.

#### CONCLUSION

We thank von Schreeb *et al* for their input, which highlights the importance of precision in public health discourse. We hope this exchange strengthens IHR capacities and improves preparedness efforts in Portugal and beyond. Continuous dialogue is essential for advancing public health.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

The original study was conducted as part of the Specialization Course in Public Health, offered by the National School of Public Health (ENSP) in partnership with the Instituto de Higiene e Medicina Tropical (IHMT). We disclose that, although most of the authors are no longer actively

affiliated with ENSP, the affiliation in this comment remains the same as in the original for consistency. This manuscript does not necessarily reflect the viewpoints of ENSP or IHMT on this issue.

### AUTHOR CONTRIBUTIONS

GQ, TC: Study design, writing and critical review of the manuscript.

JM, FG, JCX, JC, SCP, PPF, JRa, JRo, JPT, CC, LO, DS, JG, CL: Critical review of the manuscript.

All authors approved the final version to be published.

### COMPETING INTERESTS

GQ received a predoctoral fellowship from La Caixa INPhINIT; received support for attending meetings and/or travel from St Jude Children and Research Hospital and Associação Portuguesa de Pais e Doentes com Hemoglobinopatias.

JCX has received consulting fees from the International

Vaccine Institute; received payment or honoraria from the Council of Europe for speaking at the Study Session “Mobilising Youth Towards Climate & Health Injustice” and from and New Zero World Coalition for the development of the White Paper in Climate Communications; received support from the European Burden of Disease Network for attending the 4<sup>th</sup> Working Group Meeting and the 2<sup>nd</sup> International Burden of Disease Conference; was co-chair of the Trainee Advisory Committee of the Consortium of Universities for Global Health and member of the National Commission for Residents of Sindicato Independente dos Médicos.

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.

### REFERENCES

1. von Schreeb S, Ricoca Peixoto V, Firme A, Ferreira M, Lourenço Silva R, Vasconcelos P. Comment on: assessment of the implementation of the international health regulations during the COVID-19 pandemic: Portugal as a case study. *Acta Med Port.* 2024;37:744-5.
2. Queiroz G, Maia J, Gomes F, Chen-Xu J, China J, Carmezim Pereira S, et al. Assessment of the implementation of the international health regulations during the COVID-19 pandemic: Portugal as a case study. *Acta Med Port.* 2023;36:819-25.
3. World Health Organization. Electronic IHR states parties self-assessment annual reporting tool. [cited 2024 Sep 2]. Available from: <https://extranet.who.int/e-spar/Home/Capacity>.
4. World Health Organization. Checklist and indicators for monitoring progress in the development of IHR core capacities in states parties. 2013. [cited 2024 Sep 02]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/who-hse-gcr-2013-2>.
5. Sá Machado R, Abreu Santos C, Martins M, Antunes D. International health regulations: core capacities assessment at points of entry in Portugal. *Eur J Public Health.* 2018;28:cky214.271.
6. World Health Organization. IHR (2005) states parties self-assessment annual reporting tool, 2<sup>nd</sup> ed. 2021. [cited 2024 Sep 02]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240040120>.
7. World Health Organization. IHR (2005) States Parties self-assessment annual reporting tool second edition: C11. Points of entry (PoE) and border health. 2021. [cited 2024 Oct 24]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-WPE-HSP-CCI-CAP-2021.1>.
8. World Health Organization. Universal health and preparedness review (UHDR): national report of Portugal. 2023. [cited 2024 Sep 02]. Available from: [https://www.who.int/publications/m/item/universal-health-preparedness-review-\(uhpr\)-national-report-of-portugal](https://www.who.int/publications/m/item/universal-health-preparedness-review-(uhpr)-national-report-of-portugal).

Guilherme QUEIROZ<sup>1</sup>, Joana MAIA<sup>1</sup>, Filipa GOMES<sup>1</sup>, José CHEN-XU<sup>1</sup>, Joana CHINA<sup>1</sup>, Sofia CARMEZIM PEREIRA<sup>1</sup>, Patrícia PITA FERREIRA<sup>1</sup>, José RAMALHO<sup>1</sup>, Joana ROQUE<sup>1</sup>, José PEDRO TEIXEIRA<sup>1</sup>, Constança CARVALHO<sup>1</sup>, Luís OLIVEIRA<sup>1</sup>, Diogo SIMÕES<sup>1</sup>, João GOMES<sup>1</sup>, Carla LOPES<sup>1</sup>, Tiago CORREIA<sup>2</sup>

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

2. Associate Laboratory in Translation and Innovation Towards Global Health (LA-REAL). Instituto de Higiene e Medicina Tropical (IHMT). Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Guilherme Queiroz. [guilhermeblq@gmail.com](mailto:guilhermeblq@gmail.com)

Recebido/Received: 02/09/2024 - Aceite/Accepted: 23/09/2024 - Publicado/Published: 02/12/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024

<https://doi.org/10.20344/amp.22262>



## Letter to the Editor: “Rare Presentation of Primary Hyperparathyroidism in a Young Woman”

### Carta ao Editor: “Apresentação Rara de Hiperparatiroidismo Primário numa Mulher Jovem”

**Keywords:** Bone Diseases/etiology; Hypocalcemia; Hyperparathyroidism; Primary/complications; Vitamin D/administration & dosage  
**Palavras-chave:** Doenças dos Ossos/etiologia; Hipocalcemia; Hiperparatiroidismo Primário/complicações; Vitamina D/administração e dosagem

Dear Editor,

We commend the authors for the insightful article “Rare Presentation of Primary Hyperparathyroidism in a Young Woman”,<sup>1</sup> published in *Acta Médica Portuguesa*. The detailed case description caught our attention and holds significant value for the medical community.

Over the past years, the clinical profile of primary hyperparathyroidism (PHPT) has evolved from a highly symptomatic disease to one that is most often asymptomatic, albeit with evidence of subclinical target organ involvement. The incidence of PHPT increases with age and is more frequent in women, with most cases being diagnosed in the first-decade post-menopause.<sup>2</sup> In this article, a 32-year-old female patient presented with symptomatic PHPT manifested by significant clinical disease, including nephrolithiasis and extensive bone involvement. She underwent parathyroidectomy, with histology confirming a parathyroid adenoma, and subsequently developed hungry bone syndrome (HBS), a condition of severe hypocalcemia during the postoperative period, which results from the avid uptake of calcium and phosphate by the bone due to the sudden reduction of PTH levels, resulting in additional morbidity and a prolonged hospital stay. We want to highlight two missing considerations for this clinical case: (1) the critical importance of evaluating and supplementing vitamin D levels prior to surgery; (2) the necessity of considering genetic syndromes associated with PHPT, notably if present in young patients.

Hypocalcemia due to HBS is a well-known complication following parathyroidectomy for PHPT. Several risk factors contribute to its development, including high preoperative levels of calcium, alkaline phosphatase, and PTH, large parathyroid adenoma volume, radiological evidence of PHPT-related bone disease, and low preoperative 25(OH)D concentrations.<sup>3</sup> In this patient, preoperative 25(OH)D

levels were not mentioned. Vitamin D inadequacy is linked to more severe bone disease and an increased risk of hypocalcemia due to HBS.<sup>4</sup> Therefore, we would like to reinforce that it is highly recommended that patients with vitamin D deficiency begin supplementation before surgery to prevent HBS.<sup>3</sup>

Additionally, given the patient’s young age, it is important to consider that PHPT may present as part of inherited syndromes, such as multiple endocrine neoplasia (MEN) types 1, 2, and 4, hyperparathyroidism jaw tumor syndrome, and familial isolated hyperparathyroidism (FIH).<sup>3</sup> Incorporating genetic testing in young patients allows for tailored surveillance protocols and early detection of other endocrine neoplasms, such as pituitary and neuroendocrine pancreatic tumors, which are commonly associated with MEN-1.<sup>5</sup> This proactive approach, through referral to endocrinology and genetics specialists, can significantly impact treatment decisions and improve patient outcomes through multidisciplinary intervention.

In conclusion, we reiterate our appreciation to the authors for their significant contribution. This case report underscores the importance of clinical vigilance and interdisciplinary collaboration in managing PHPT, especially in young patients. Preventing HBS through preoperative vitamin D supplementation and considering genetic testing for inherited syndromes are crucial steps. Such measures allow for tailored surveillance protocols and early detection of associated endocrine neoplasms.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors contributed equally to this manuscript and approved the final version to be published.

#### 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

- Montenegro Araújo I, Brochado AI, Branco Carvalho I, Mateus S, Martins Baptista A. Rare presentation of primary hyperparathyroidism in a young woman. *Acta Med Port*. 2023;36:746-50.
- Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16033.
- Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, Heck A, Appelman-Dijkstra NM, Cardoso L, et al. European expert consensus on practical management of specific aspects of parathyroid disorders in adults and in pregnancy: recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *Eur J Endocrinol*. 2022;186:R33-63.
- Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JE, Rejnmark L, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int*. 2017;28:1-19.
- Lassen T, Friis-Hansen L, Rasmussen AK, Knigge U, Feldt-Rasmussen U. Primary hyperparathyroidism in young people. When should we perform genetic testing for multiple endocrine neoplasia 1 (MEN-1)? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3983-7.



Ariana MAIA✉<sup>1</sup>, André COUTO CARVALHO<sup>1</sup>

1. Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar Universitário de Santo António. Unidade Local de Saúde de Santo António. Porto, Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Ariana Maia. [arianamaia@hotmail.com](mailto:arianamaia@hotmail.com)

**Recebido/Received:** 09/07/2024 - **Aceite/Accepted:** 30/09/2024 - **Publicado/Published:** 02/12/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024

<https://doi.org/10.20344/amp.22048>



## Vasculitis Associated with Dabigatran

### Vasculite Associada ao Dabigatran

**Keywords:** Dabigatran/adverse effects; Vasculitis/etiology

**Palavras-chave:** Dabigatran/efeitos adversos; Vasculite/etiologia

A 70-year-old woman arrived at the emergency department presenting a seven-day worsening pruritic and painful rash. No additional symptoms were present, including fever, arthralgia, anorexia, nausea, diarrhea, dyspnea, or other complaints. Besides initiating dabigatran therapy four days before its appearance, there was no other epidemiological context or personal or family history of similar dermatological conditions.

The patient had a medical history of heart failure and had recently been diagnosed with permanent atrial fibrillation. There was no history of allergies or drug reactions. Previous erythematous skin eruptions occurred in the past, affecting the trunk and back after taking apixaban and rivaroxaban. However, these were less severe and resolved only with drug withdrawal. Suspecting a cross-reaction between factor Xa inhibitors, her family doctor prescribed dabigatran (a thrombin inhibitor) as an alternative anticoagulant for atrial fibrillation.

The physical examination revealed a papular rash with geographic patterns, a pale center surrounded by violaceous lesions, and an erythematous annular pattern on the trunk, back, and proximal limbs (Fig. 1). The hands, feet, face, scalp, or mucosal membranes were not involved. No bullae or scaling was observed.

The patient's vital signs were within normal parameters.

Both the chest X-ray and urine sediment examination were unremarkable; blood samples were collected for laboratory tests. The patient was admitted for further investigation and a skin biopsy was performed. Laboratory results revealed leucocytosis ( $17.90 \times 10^3$  cells/uL) with neutrophilia of  $13.75 \times 10^3$  cells/uL and no changes in eosinophilic count ( $0.20 \times 10^3$  cells/uL), ESR of 32 mm/h, CRP of 9.80 mg/dL, and ferritin of 378 ng/mL. Immunoglobulin E (IgE) was significantly elevated at 1600 UI/mL, with normal IgG subclasses. Anti-nuclear antibodies, antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), and cryoglobulins were negative. Complement levels showed normal C3 and C4, but elevated C1q (24.7 mg/dL) and C1 esterase inhibitor (41.7 mg/dL), which suggested that a more severe condition such as hypocomplementemic urticarial vasculitis was less likely. There was no evidence of renal or hepatic involvement. Coagulation factors and platelets were within the normal range. Serological tests for syphilis, human immunodeficiency virus, hepatitis C and B virus, *Rickettsia conorii*, *Coxiella burnetii*, *Borrelia*, parvovirus and herpes virus (cytomegalovirus, Epstein-Barr and herpes simplex) yielded negative results. Additionally, the results of the blood cultures were also negative.

Given the patient's history of skin eruptions following anticoagulant therapy, the recent onset of severe skin lesions, elevated systemic inflammatory markers, and the recent initiation of dabigatran, a hypersensitivity reaction was deemed most likely. Dabigatran was suspended and treatment was adjusted to include immunosuppression and antihistamines, starting prednisolone at 1 mg/kg/day, hydroxychloroquine 400 mg daily, and hydroxyzine 25 mg three times daily.<sup>1</sup>



**Figure 1** – Skin lesions on the right thigh at patient urgency department admission, seven days after starting dabigatran; presented as a papular rash with geographic patterns, featuring a pallid center surrounded by violaceous lesions and an erythematous annular pattern

The patient was discharged after a four-day period, during which time there was a significant improvement in both pruritus management and the severity of the dermatological eruption. She was prescribed prednisolone 60 mg daily and hydroxychloroquine 400 mg daily for one month until her next outpatient follow-up. Additionally, dabigatran was replaced with warfarin due to adverse reactions to other direct anticoagulants. One month later, the dermatological lesions had almost disappeared, allowing the tapering of corticosteroid therapy with hydroxychloroquine maintenance.

Skin biopsy revealed the presence of infiltration of polymorphonuclear neutrophils around small vessels, accompanied by degranulation and apoptosis of neutrophils and damage to the vessels. These findings were consistent with the clinical picture of leukocytoclastic vasculitis. However, the immunofluorescence study yielded negative results. Consequently, the diagnosis of dabigatran-induced urticarial vasculitis was established. Five months later, the patient remained in remission, which allowed the discontinuation of hydroxychloroquine and the completion of prednisolone tapering. Additionally, the serological levels, including erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, ferritin, and IgE levels, have normalized. One year later, the patient was asymptomatic, with no dermatological manifestations and no ongoing pharmacological treatment.

Urticarial vasculitis is a rare diagnosis. Medicines are a known trigger; however, there are just a few cases described in the literature related with direct anticoagulants.<sup>2,3</sup> To the best of our knowledge, this is the ninth reported case of leukocytoclastic vasculitis induced by dabigatran described in the literature.<sup>4</sup> Although bleeding is the most

prevalent side effect of anticoagulants,<sup>5</sup> it is important to be aware of hypersensitivity reactions.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

EMB: Writing of the manuscript.

RC: Literature review.

AP, NFS: Critical review of the manuscript.

All authors approved the final 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.

#### DATA CONFIDENTIALITY

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

#### PATIENT CONSENT

Obtained.

#### COMPETING INTERESTS

The authors have declared that no competing interests exist.

#### FUNDING SOURCES

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

#### REFERENCES

1. Kolkhir P, Grakhova M, Bonnekoh H, Krause K, Maurer M. Treatment of urticarial vasculitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:458-66.
2. Mohamoud M, Horgan C, Eworuke E, Dee E, Bohn J, Shapira O, et al. Complementary use of U.S. FDA's adverse event reporting system and sentinel system to characterize direct oral anticoagulants-associated cutaneous small vessel vasculitis. *Pharmacotherapy.* 2020;40:1099-107.
3. Vu TT, Gooderham M. Adverse drug reactions and cutaneous manifestations associated with anticoagulation. *J Cutan Med Surg.* 2017;21:540-50.
4. An J, Garje R, Wanat KA, Leone JP. Dabigatran-related leukocytoclastic vasculitis. *BMJ Case Rep.* 2017:bcr2016217423.
5. Sander R. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Nurs Older People.* 2017;29:11.

Elisa MACEDO BRÁS✉<sup>1</sup>, Raquel COSTEIRA<sup>1</sup>, Anusca PAIXÃO<sup>1</sup>, Nuno FERREIRA DA SILVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>. Internal Medicine Service. Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro. Vila Real. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Elisa Macedo Brás. [ana.elisa.bras@gmail.com](mailto:ana.elisa.bras@gmail.com)

**Recebido/Received:** 31/07/2024 - **Aceite/Accepted:** 30/09/2024 - **Publicado Online/Published Online:** 30/10/2024 - **Publicado/Published:** 02/12/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024

<https://doi.org/10.20344/amp.21921>



## Neurotoxicidade Induzida por Contraste

### Contrast-Induced Neurotoxicity

**Palavras-chave:** Cateterismo Cardíaco/efeitos adversos; Meios de Contraste/efeitos adversos; Síndromes de Neurotoxicidade/etiologia  
**Keywords:** Cardiac Catheterization/adverse effects; Contrast Media/adverse effects; Neurotoxicity Syndromes/etiology

Uma mulher de 79 anos com múltiplos fatores de risco cardiovascular e doença renal crónica grau 4 (classificação KDIGO), submetida a cateterismo cardíaco por síndrome coronário agudo, apresentou disartria, *neglect* esquerdo, paresia facial e hemiparesia esquerdas (NIHSS 6) duas horas após a intervenção.

Foi ativada a via verde do acidente vascular cerebral (AVC), não tendo sido demonstradas lesões isquémicas, nem estenoses ou oclusões dos vasos arteriais. Assistiu-se a uma melhoria progressiva dos défices neurológicos ao longo de 48 horas, e a tomografia computadorizada cranioencefálica de seguimento (Fig. 1) demonstrou apagamento dos sulcos corticais do hemisfério cerebral direito com ligeira hiperdensidade, sugerindo possível hemorragia subaracnoideia (HSA). A ressonância magnética cerebral, realizada ao terceiro dia após o evento, excluiu lesões isquémicas ou hemorrágicas (Fig. 2). Neste contexto, admitiu-se o diagnóstico de encefalopatia ou neurotoxicidade induzida por contraste (NIC).

A NIC é uma complicação rara do contraste iodado intravascular, traduzindo-se em défices neurológicos temporários duas a 12 horas após os procedimentos vasculares.<sup>1</sup> Existem fatores de risco, nomeadamente a injeção de contraste em doses elevadas diretamente no arco aórtico

ou vasos intracranianos, hipertensão arterial e insuficiência renal, todos eles presentes neste caso.<sup>2-4</sup> Acredita-se que a fisiopatologia consista numa quebra da barreira hemato-encefálica,<sup>1,4</sup> podendo resultar, imagiologicamente, numa extravasão de contraste (Fig. 1). O tratamento consiste em fluidoterapia e corticosteróides e observa-se habitualmente recuperação completa em alguns dias.<sup>4,5</sup>

Este caso salienta a importância de considerar a NIC no diagnóstico diferencial clínico de AVC e imagiológico de HSA em doentes submetidos a procedimentos endovasculares com contraste.

### CONTRIBUTO DOS AUTORES

JNO: Desenho do estudo, revisão da literatura e redação do manuscrito.

PM, AMR: Desenho do estudo, redação e revisão crítica do manuscrito.

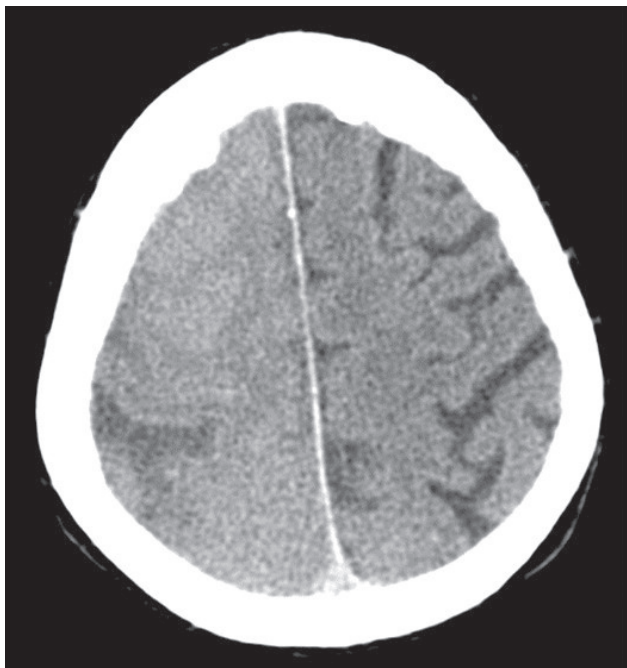
Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

### PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

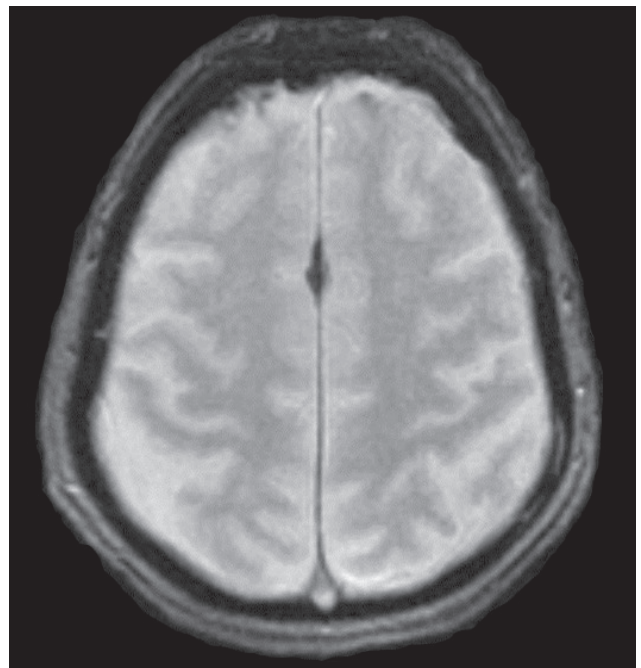
Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial atualizada em 2013.

### CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

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



**Figura 1** – Reformatação axial de tomografia computadorizada cranioencefálica, documentando-se hiperdensidade sulcal do hemisfério cerebral direito com apagamento dos sulcos corticais



**Figura 2** – A sequência T2\* em corte axial na ressonância magnética cerebral exclui hemorragia intracraniana (ausência de hipossinal sulcal do hemisfério cerebral direito)

**CONSENTIMENTO DO DOENTE**

Obtido.

**CONFLITOS DE INTERESSE**

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

**REFERÊNCIAS**

1. Gregory GE, Thompson K, Case J, Gujrati Y. Contrast-induced neurotoxicity: an inside look at a rare presentation. *Cureus*. 2022;14:e29627.
2. Spina R, Simon N, Markus R, Muller DW, Kathir K. Contrast-induced encephalopathy following cardiac catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;90:257-68.
3. Gollol Raju NS, Joshi D, Daggubati R, Movahed A. Contrast induced neurotoxicity following coronary angiogram with Iohexol in an end stage renal disease patient. *World J Clin Cases*. 2015;3:942-5.
4. Quintas-Neves M, Araújo JM, Xavier SA, Amorim JM, Cruz E Silva V, Pinho J. Contrast-induced neurotoxicity related to neurological endovascular procedures: a systematic review. *Acta Neurol Belg*. 2020;120:1419-24.
5. Mariajoseph FP, Chung JX, Lai LT, Moore J, Goldschlager T, Chandra RV, et al. Clinical management of contrast-induced neurotoxicity: a systematic review. *Acta Neurol Belg*. 2024;124:1141-9.

**FONTES DE FINANCIAMENTO**

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

João Nuno OLIVEIRA<sup>1</sup>, Pedro MONIZ<sup>1</sup>, Ana Mafalda REIS<sup>1</sup>

1. Serviço de Neurorradiologia. Hospital Pedro Hispano. Unidade Local de Saúde de Matosinhos. Matosinhos. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** João Nuno Oliveira. [joao70610@gmail.com](mailto:joao70610@gmail.com)

**Recebido/Received:** 01/07/2024 - **Aceite/Accepted:** 08/10/2024 - **Publicado Online/Published Online:** 28/10/2024 - **Publicado/Published:** 02/12/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024

<https://doi.org/10.20344/amp.21892>





## Comment on the Article “Burnout Among Portuguese Residents: A Case for Change”

### Comentário ao Artigo “Burnout no Internato Médico Português: Uma Perspetiva de Mudança”

**Keywords:** Burnout, Professional; Internship and Residency; Portugal

**Palavras-chave:** Burnout Profissional; Internato e Residência; Portugal

Dear Editor,

It was with great interest that we read the article “Burnout Among Portuguese Residents: A Case for Change” published in the October 2024 issue of Acta Médica Portuguesa.<sup>1</sup>

As stated in the article, residency is a very stressful period, with residents often working well beyond the expected hours, negatively impacting their work-life balance. Therefore, burnout appears to be more frequent in medical residents, according to the first nationwide online survey conducted by the Portuguese Council of Medical Residents in 2023.<sup>2</sup> Burnout syndrome is an important occupational phenomenon, which has been recognized by the World Health Organization in the International Classification of Diseases (ICD-11).<sup>3</sup>

Given this, we would like to share an initiative implemented in our family practice unit in Oeiras. Since 2018, we have implemented a burnout prevention program, organized by a psychologist and a representative of each professional group: secretaries, nurses, doctors and resident doctors.

The format of the program has changed over the years. Initially, it consisted of weekly Balint group sessions for all professionals and later it was divided by professional groups. The one-hour session consisted of a first moment where a participant shares a challenging or distressing situation experienced at work, followed by questions from the rest of the group. Afterward, that person is asked to listen

to the group reflection without engaging in the discussion. Then, the participant is invited back in to make a final comment and share how they felt while listening to the group. In the end, the psychologist leads a guided meditation before the participants resume their work.

In 2023, the program was altered to keep the participation rates high and after a discussion on what format the professionals thought would work best for them. Currently, during the first part of the unit’s monthly meeting, one of the four professional groups organizes an activity which is guided by the psychologist.

Additionally, since 2011, the unit has had a biannual questionnaire, based on the Maslach original model for burnout syndrome, which all the professionals fill out anonymously. The results are shared in our meetings, where we discuss strategies to minimize burnout and promote healthy work environments.

Ultimately, we believe burnout is a subject of the utmost interest in the fast-paced and heavy workload-focused society we live in. Sharing different strategies to prevent burnout is important to ensure high-quality healthcare for everyone.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

GGM: Conceptualization, writing of the manuscript, revision and editing.

BPP: Conceptualization, writing of the manuscript, revision and editing.

#### COMPETING INTERESTS

The authors have declared that no competing interests exist.

#### FUNDING SOURCES

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

#### REFERENCES

- Martins S, Bastos J, Mendonça C, Franco-Pego F, Durão J, Inácio R. Burnout among Portuguese residents: a case for change. Acta Med Port. 2024;37:682-3.
- Bastos J, Inácio R, Martins S. Avaliação do burnout no internato médico português. 2023. [cited 2024 Oct 05]. Available from: <https://ordemdosmedicos.pt/primeiro-estudo-alargado-realizado-em-portugal-sobre-burnout-em-medicos-internos/>.
- World Health Organization. Burn-out an “occupational phenomenon”: International classification of diseases. 2019. [cited 2024 Oct 05]. Available from: <https://www.who.int/news/item/28-05-2019-burn-out-an-occupational-phenomenon-international-classification-of-diseases>.

Gabriela GALVÃO MONTENEGRO<sup>✉1</sup>, Bernardo PEIXINHO-PERNADAS<sup>1</sup>

1. Unidade de Saúde Familiar S. Julião, Unidade Local de Saúde Lisboa Ocidental, Oeiras, Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Gabriela Galvão Montenegro. [gabrielamontenegro95@gmail.com](mailto:gabrielamontenegro95@gmail.com)

**Recebido/Received:** 08/10/2024 - **Aceite/Accepted:** 15/10/2024 - **Publicado/Published:** 02/12/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024

<https://doi.org/10.20344/amp.22384>



## Ensaio Clínicos e Consentimento Informado em Portugal

### Clinical Trials and Informed Consent in Portugal

**Palavras-chave:** Consentimento Informado; Ensaio Clínicos; Portugal

**Keywords:** Clinical Trials as Topic; Informed Consent; Portugal

Caro Editor,

Foi com particular interesse que li a edição de setembro do corrente ano da Acta Médica Portuguesa. A revista deste mês trouxe-nos dois artigos de especial importância. O primeiro intitula-se “Qualidade do Consentimento Informado em Ensaio Clínicos de Fase III em Portugal: A Perspetiva dos Participantes” de Ferreira *et al*,<sup>1</sup> que durante o processo de validação do questionário *Quality of Informed Consent* (QulC) para a população portuguesa levantaram preocupantes questões éticas. Ferreira *et al*<sup>1</sup> observaram que os conceitos de ‘protocolo do estudo’, ‘randomização’ e ‘riscos de segurança’ não eram compreendidos pelos participantes de ensaios clínicos,<sup>1</sup> o que me faz conjecturar que os participantes não são conhecedores de todos os aspectos dos estudos, e sem este conhecimento não é possível um consentimento verdadeiramente informado. Os autores também referem a presença do mal-entendido terapêutico,<sup>2</sup> em que os participantes confundem a intervenção experimental com a terapêutica dos seus problemas de saúde. Este equívoco entre o que é tratamento e o que é investigação deve ser sempre esclarecido com transparência aos participantes, em prol dos princípios éticos.

O segundo artigo intitula-se “Ensaio Clínicos em Portugal: Passado e Futuro. Posicionamento dos Colégios de Farmacologia Clínica e de Medicina Farmacêutica” de Borges-Carneiro *et al*,<sup>3</sup> onde é referida a necessidade urgente de padronização de documentos como o consentimento informado em Portugal.<sup>3</sup> Genericamente, segundo publicado

em StatPearls,<sup>4</sup> o consentimento informado válido para a investigação deve incluir os três elementos principais que aqui se transcrevem: (1) divulgação da informação, (2) capacidade do participante (ou representante) para tomar uma decisão, e (3) natureza voluntária da decisão.<sup>4</sup> Assim, poderá a padronização reclamada por Borges-Carneiro *et al*<sup>3</sup> ser a solução para as questões éticas apontadas por Ferreira *et al*<sup>1</sup> no estudo aqui primeiramente enumerado? Com a padronização será possível aumentar a compreensão do texto, evitando jargão técnico, e adaptando-o aos participantes, incluindo os de baixa escolaridade, e poderá também ser assegurado que conceitos como ‘protocolo do estudo’, ‘randomização’, ‘riscos’ e ‘direitos dos participantes’ sejam explicados de forma clara e consistente entre estudos, reduzindo o mal-entendido terapêutico. A padronização do consentimento terá ainda de permitir algum grau de adaptação ou adequação que dependerá do tipo de intervenção, da população a estudar e/ou do desenho do ensaio. Não obstante, a apresentação e discussão presencial do consentimento, permitindo explicar o estudo de forma acessível, esclarecer eventuais dúvidas, e garantir que os participantes compreendam realmente o que estão voluntariamente a aceitar (*e.g.*, utilizando questionários como o QulC), são medidas fundamentais para garantir um consentimento verdadeiramente informado em Portugal.

#### CONFLITOS DE INTERESSE

O autor declara 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. Ferreira PL, Barradas A, Ribeiro I. Quality of informed consent in phase III clinical trials in Portugal: the participants' perspective. *Acta Med Port.* 2024;37:601-8.
2. Henderson GE, Churchill LR, Davis AM, Easter MM, Grady C, Joffe S, et al. Clinical trials and medical care: defining the therapeutic misconception. *PLoS Med.* 2007;4:e324.
3. Borges-Carneiro F, Torre Souto M, Silva I, Leão Moreira P, Ferraz de Oliveira P, Lopes DJ, et al. Clinical trials in Portugal: past and future. Position paper from the colleges of clinical pharmacology and pharmaceutical medicine. *Acta Med Port.* 2024;37:585-8.
4. Shah P, Thornton I, Turrin D, Hipskind JE. Informed consent. In: *StatPearls.* Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024.

Filipe PRAZERES✉<sup>1,2</sup>

1. Unidade de Saúde Familiar Beira Ria. Gafanha da Nazaré. Portugal.

2. Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade da Beira Interior. Covilhã. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Filipe Prazeres. [filipeprazeressmd@gmail.com](mailto:filipeprazeressmd@gmail.com)

**Recebido/Received:** 23/09/2024 - **Aceite/Accepted:** 15/10/2024 - **Publicado/Published:** 02/12/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024

<https://doi.org/10.20344/amp.22351>



## Purple Urine Bag Syndrome: Reporting a Case of Rare Incidence in Portugal

### Síndrome do Saco Coletor de Urina Roxo: Relato de um Caso de Rara Incidência em Portugal

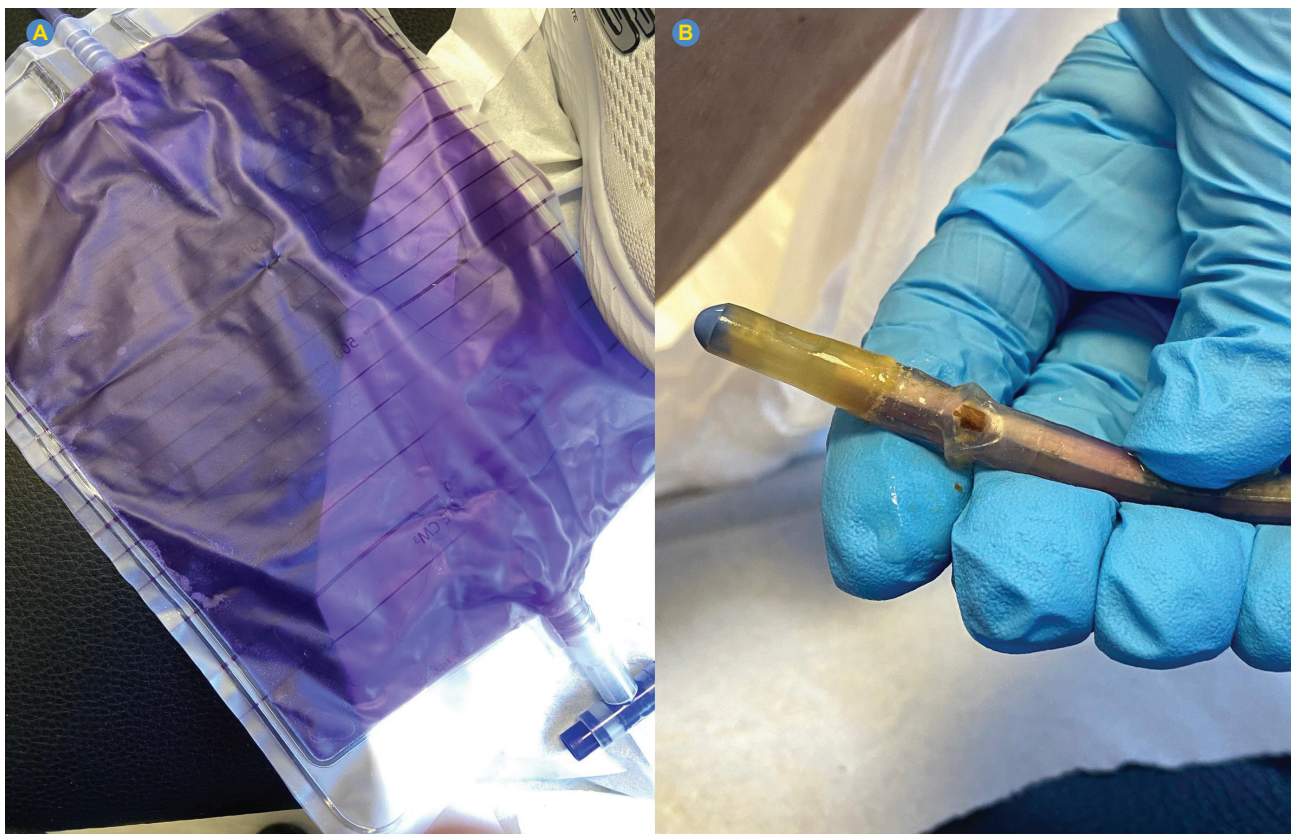
**Keywords:** Catheter-Related Infections; *Morganella morganii*; Urinary Catheterization; Urinary Catheters; Urinary Tract Infections

**Palavras-chave:** Cateterismo Urinário; Infecções Relacionadas a Cateter; Infecções Urinárias; *Morganella morganii*

Purple urine bag syndrome (PUBS) is a rare, relatively unknown and mostly innocuous complication of bladder catheterization. It is caused by a combined gut-microbiota tryptophan metabolism, aided by the patient's liver metabolism by conjugation, followed by bladder-colonizing bacteria that further degrade those tryptophan-metabolites, increasing indigo and indirubin purple pigments in urine.<sup>1-3</sup> Interestingly enough, the urine frequently remains yellow, sometimes presenting increased sediment, and only the catheter-collector bag and tube acquire the purple color.<sup>4</sup> Multiple patient predisposing factors are already recognized, namely female sex, advanced age, constipation, chronic kidney disease, dementia, bedridden situations and/or institutionalization. Moreover, dehydration, alkaline urine, recurrent urinary tract infection (UTI) or bacteriuria and the use of polyvinyl catheter-collector bags are also associated with PUBS.<sup>1</sup> The most frequently described

bacteria are *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>3</sup> Due to its flamboyant presentation, PUBS can be worrisome for patients, caregivers, and also healthcare professionals. Recognizing this syndrome is paramount to avoid misdiagnosis and treatment.

We report a case of a 64-year-old woman, frail, bedridden, immunosuppressed (liver transplant sequelae) and chronically bladder-catheterized. She presented to a primary healthcare (PH) unit acute-care appointment complaining of a one-day urinary catheter bypass, preceded by a two to three days gradually darker purple coloring of the catheter-collector bag and increased urine turbidity. She was concerned with the color of the urine bag. She denied having lower or upper UTI symptoms, ingestion of colored food or supplements, and medical procedures involving blue methylene or other pigmented dyes. At the physical examination, her skin and mucosa were discolored and poorly hydrated, she was afebrile, with discrete vesical globe (visible owing to her extreme thinness), renal Murphy sign negative bilaterally, and the urine catheter-collector bag had a deep purple color (Fig. 1A). Due to the confirmed urinary catheter bypass, the catheter was replaced. Its tip was completely clogged (Fig. 1B). Considering the possibility of an asymptomatic UTI in an immunosuppressed patient, a sterile urine



**Figure 1** – Purple urine catheter-collector bag at the first primary healthcare unit acute care appointment: (A) the catheter-collector bag is completely colored purple in its inside walls; (B) the tip of the catheter is entirely clogged with urine sediments.



sample was collected for urinalysis, and an eight-day bidaily amoxicillin + clavulanate 875 + 125 mg regimen was started, following previous approaches. Four days later, the patient returned to the PH unit asking for a second sterile urine sample collection, as the first one was inconclusive, presenting three unidentified bacteria. On that day, the fourth under antibiotic therapy, the catheter-collector bag had a regular transparent color but the urine still showed sediment. The second urinalysis identified *Morganella morganii*, resistant to amoxicillin + clavulanate. Urine pH was 9.0, had proteinuria (300 mg/dL) and urobilinogen (0.2 mg/dL), no nitrites, leucocytes, or erythrocytes, suggesting an amoxicillin + clavulanate resistant *M. morganii* colonization. No further action was taken, as the patient remained asymptomatic.

This rather benign condition is frequently alarming to patients and caregivers, and even to healthcare professionals. However, it can easily be managed at PH level, as little as increased hydration, constipation prevention measures, local hygiene, and catheter replacement are required to manage it, apart from UTI treatment, if confirmed by urinalysis.<sup>2,5</sup> The current letter intends to highlight this rare event and to aid healthcare professionals, including family physicians, in managing similar cases.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

SGP: Data acquisition, curation, analysis and interpretation, writing and critical review of the manuscript.

#### REFERENCES

1. Sabanis N, Paschou E, Papanikolaou P, Zagkotsis G. Purple urine bag syndrome: more than eyes can see. *Curr Urol*. 2019;13:125-32.
2. Wong YW, Abdullah N. Purple urine bag syndrome: a startling phenomenon of purple urine in a urine drainage bag. A primary care approach and literature review. *Malays Fam Physician*. 2018;13:42-4.
3. Mohib O, Roland T, Fontaine M, Rossi C. Purple urine bag syndrome is a rare manifestation of bacteriuria on bladder catheter: case report. *Afr J Urol*. 2021;27:81.
4. Chong VH. Misconception about purple urine bag syndrome. *QJM*. 2020;113:445.
5. Pandey S, Pandey T, Sharma A, Snakhwar S. Purple urinary bag syndrome: what every primary healthcare provider should know. *BMJ Case Rep*. 2018:bcr2018226395.

OS, RF, RM: Data acquisition, critical review of the manuscript.

MC: Critical review of the manuscript.

All authors approved the final 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.

#### 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.

Sónia Gonçalves PEREIRA<sup>✉1</sup>, Olga SANTOS<sup>1</sup>, Raquel MARTINS<sup>1</sup>, Rafael HENRIQUES<sup>1</sup>, Margarida CEPA<sup>1</sup>

1. Unidade de Saúde Familiar Martingil. Unidade Local de Saúde da Região de Leiria. Leiria. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Sónia Gonçalves Pereira. [microsonia@gmail.com](mailto:microsonia@gmail.com)

**Recebido/Received:** 24/09/2024 - **Aceite/Accepted:** 15/10/2024 - **Publicado Online/Published Online:** 08/11/2024 - **Publicado/Publicated:** 02/12/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024

<https://doi.org/10.20344/amp.22354>



## Oropouche Fever and its Current Context in Brazil

### A Febre de Oropouche e seu Contexto Atual no Brasil

**Keywords:** Brazil/epidemiology; Bunyaviridae Infections/epidemiology; Orthobunyavirus

**Palavras-chave:** Brasil/epidemiologia; Infecções por Bunyaviridae/epidemiologia; Orthobunyavirus

The Oropouche virus (OROV), part of the Bunyvirales order and the Peribunyaviridae family, belongs to the Orthobunyavirus genus under the species Orthobunyavirus oropoucheense. It has a single-stranded, negative-sense RNA genome, enclosed by a spherical lipid membrane. Between 1954 and 1988, 187 virus species were identified in the Amazon region of Brazil from mammals and mosquitoes. Recent studies emphasize the significant diversity of arboviruses across South America.<sup>1</sup>

Active epidemiological surveillance in Brazil has detected at least five viruses from the Peribunyaviridae family, including the Oropouche virus, which causes Oropouche fever. This fever is a significant public health concern and is a potential candidate for the next epidemic in the Americas. It is responsible for several outbreaks of acute fever identified in Latin American countries, registering more than half a million reported cases.<sup>2</sup> In 2024, Brazil recorded over 7200 cases of Oropouche fever, with two confirmed deaths – the first reported fatalities globally. The majority of cases, 51.9% (3779 cases), were reported in males. The age group with the highest incidence was 30 to 39 years, accounting for 21.2% (1541 cases).<sup>3</sup> The disease, transmitted by the *Culicoides paraensis* mosquito, is present in 20 states, with the highest incidence in the northern region, particularly in Amazonas and Rondônia.<sup>4</sup> Despite its prevalence, the OROV is often underdiagnosed due to its clinical similarity to other arboviruses like dengue, chikungunya, and Zika. With over half a million reported cases in Brazil over the past six decades, its true impact is likely underestimated, owing to limited diagnostic tools and the overlap of symptoms with other febrile diseases.<sup>2-4</sup>

Ongoing research in Brazil is exploring the Oropouche virus's transmission cycle, clinical manifestations, and the potential for vertical transmission, which has not yet been

scientifically confirmed. Reports from Pernambuco include one fetal death, one miscarriage, and four cases of newborns with microcephaly potentially linked to OROV infection.<sup>4</sup> A case in Italy raised concerns about the potential sexual transmission of the OROV, but so far there is no documented evidence of such transmission in Brazil. The Italian case remains isolated, and further research is needed to confirm this transmission route. The detection of replication-competent viruses in semen is a crucial factor, indicating that the OROV can remain viable and potentially infectious in this fluid, which is similar to the behavior of the Zika virus.<sup>5</sup> Oropouche fever symptoms include fever, headache, muscle and joint pain, and with occasional hemorrhagic and neurological complications. There is no specific treatment or vaccine, and care is focused on symptom management.<sup>1,4</sup>

Brazilian health authorities have implemented several strategies to control Oropouche fever, focusing on identifying vector species and their breeding sites to quickly stop transmission. Nationwide surveillance is maintained through the Ministry of Health in collaboration with states and municipalities, tracking cases and deaths. Regular technical visits, investigations, and active vector searches are conducted. Additionally, three research teams are studying the virus' genomics, patient symptoms, and its transmission cycle in mosquitoes.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors contributed equally to this manuscript and approved the final version to be published.

#### 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

- Zh Riccò M, Corrado S, Bottazzoli M, Marchesi F, Gili R, Bianchi FP, et al. (Re-)emergence of oropouche virus (orov) infections: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Viruses*. 2024;16:1498.
- Moreira HM, Sgorlon G, Queiroz JA, Roca TP, Ribeiro J, Teixeira KS, et al. Outbreak of oropouche virus in frontier regions in western Amazon. *Microbiol Spectr*. 2024;12:e0162923.
- Pan American Health Organization. Epidemiological alert on oropouche in the region of the Americas: vertical transmission event under investigation in Brazil, 17 July 2024. 2024. [cited 2024 Sep 27]. Available from: <https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-alert-oropouche-region-americas-vertical-transmission-event-under>.
- Ministério da Saúde do Brasil. Informe semanal nº 21 – centro de operações de emergências – SE 26 – 3 Julho 2024. 2024. [cited 2024 Sep 27]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/arboviroses/informe-semanal/informe-semanal-no-21.pdf/view>.
- Castilletti C, Huits R, Mantovani RP, Accordini S, Alladio F, Gobbi F. Replication-competent oropouche virus in semen of traveler returning to Italy from Cuba, 2024. *Emerg Infect Dis*. 2024;30.



Diogo GONÇALVES DOS SANTOS MARTINS<sup>1</sup>, Thiago GONÇALVES DOS SANTOS MARTINS✉<sup>1</sup>,  
Thomaz GONÇALVES DOS SANTOS MARTINS<sup>2</sup>, Eduardo DAMASCENO<sup>3</sup>

1. Department of Ophthalmology. Universidade Federal de São Paulo. São Paulo. Brazil.

2. Department of Ophthalmology. Hospital da Piedade. Rio de Janeiro. Brazil.

3. Department of Ophthalmology. Universidade Federal Fluminense. Rio de Janeiro. Brazil.

✉ **Autor correspondente:** Thiago Gonçalves dos Santos Martins. [thiagogsmartins@yahoo.com.br](mailto:thiagogsmartins@yahoo.com.br)

**Recebido/Received:** 27/09/2024 - **Aceite/Accepted:** 25/10/2024 - **Publicado/Published:** 02/12/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024

<https://doi.org/10.20344/amp.22371>





PubMed



[www.actamedicaportuguesa.com](http://www.actamedicaportuguesa.com)