

AMP

ACTA
MÉDICA
PORTUGUESA

A Revista Científica da Ordem dos Médicos



1 | 25

Número 1
Série II
Lisboa

Volume 38
Janeiro 2025
Publicação Mensal

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

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

Corpo Editorial

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

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

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

Coordenação Editorial: Carla de Sousa **Assistente Editorial:** Bruna Duarte **Editor de Imagem:** Rui Matos **Open Journal System:** José Carona Carvalho **Webmaster:** José Matias / Justweb **Tradutor:** Miguel Fontes.

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

Propriedade: Ordem dos Médicos (NIPC 500 984 492)

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

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

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

AMP38(1) - Janeiro de 2025



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 Franklim Ramos

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

António Gandra d'Almeida

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

António Jorge Silva

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

António Marques da Silva

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

Armando Mansilha

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

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 Cardiorácica 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 Adictologia Clínica da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Marta Janeiro da Costa Dias

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

Matthew Clarke

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

Miguel Vilares

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

Nelson José de Sousa Pereira

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

Nuno Diogo

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

Nuno Maria Trigueiros da Silva Cunha

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

Paula Maria Broeiro Gonçalves

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

Paulo Santos

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

Raquel Tavares

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

Ricardo Veiga

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

Rui Duarte Castro Moreira

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

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.



A Emergência da Multiculturalidade nos Cuidados Neonatais Portugueses: Desafios e Linhas de Orientação

The Emergence of Multiculturalism in Portuguese Neonatal Care: Challenges and Strategies

Inês PAIVA-FERREIRA¹, Mafalda MOREIRA¹, Inês FERREIRA-COSTA¹, Joana MACHADO-MORAIS¹, Carmen CARVALHO¹
Acta Med Port 2025 Jan;38(1):1-4 • <https://doi.org/10.20344/amp.22191>

Palavras-chave: Assistência à Saúde Culturalmente Competente; Cuidados Perinatais; Diversidade Cultural; Emigrantes e Imigrantes; Portugal; Religião
Keywords: Cultural Diversity; Culturally Competent Care; Emigrants and Immigrants; Perinatal Care; Portugal; Religion

INTRODUÇÃO

A multiculturalidade caracteriza-se pela coexistência, num determinado local, de práticas e comportamentos de várias culturas. Estas práticas são moldadas por costumes, crenças, valores, idiomas, contextos geográficos, religiões e espiritualidades específicos de cada cultura, influenciando a vida em comunidade.¹

Com o avanço da globalização, a multiculturalidade tem evoluído para a transculturalidade, resultante da interação entre diferentes culturas, uma variável cada vez mais presente na prática clínica. Em Portugal, verifica-se uma intensificação do fluxo migratório com aumento da população estrangeira residente no país. Segundo os Censos de 2021, residiam em Portugal 542 165 pessoas de nacionalidade estrangeira (5,2% da população residente), o que representa um aumento de 2,4 vezes relativamente a 2001 e um acréscimo nominal de 315 450 pessoas. Na última década, apesar de a população brasileira continuar a ser a mais representada (36,9% do total de estrangeiros), tem-se observado uma mudança nas restantes nacionalidades, com um aumento de pessoas provenientes de países asiáticos (12,1%, maioritariamente oriundos da China, Índia, Nepal e Bangladesh) e da União Europeia (17,6%) e uma diminuição de pessoas oriundas dos países africanos de língua oficial portuguesa (PALOP) (18%, sobretudo Angola, Cabo Verde e Guiné-Bissau).²

Esta realidade desafia a capacidade organizativa das instituições de saúde, que ainda enfrentam dificuldades na gestão de vários fatores limitativos, como a discriminação, a falta de literacia sobre diversidade cultural, barreiras linguísticas e a situação legal dos imigrantes.³ Estes obstáculos dificultam a adaptação às necessidades individuais dos doentes, conduzindo a uma prática médica menos humanizada. Assim, é necessário adotar uma abordagem holística que promova cuidados de saúde de alta qualidade, integrando as necessidades culturais, espirituais e religiosas dos doentes. Além disso, é imperativo enfrentar a escassez

de diretrizes a nível nacional e internacional.

O presente artigo visa sensibilizar os profissionais de saúde para esta realidade nos cuidados neonatais, apresentando informações sobre algumas práticas e perspetivas de determinados grupos religiosos e étnicos com representatividade na atividade clínica diária em Portugal.

Multiculturalidade e cuidados neonatais

De acordo com os dados dos Censos 2021, a maioria dos residentes estrangeiros em Portugal é do sexo feminino e encontra-se na faixa etária entre os 20 e os 44 anos, traduzindo um aumento da população em idade fértil. Em linha com esta realidade, tem-se assistido a um aumento da proporção de nascidos-vivos de mães de nacionalidade estrangeira residentes em Portugal, que passou de 5,2% em 2001 para 21,9% em 2023, perfazendo um total de 18 734 nascidos-vivos de mães estrangeiras.² A velocidade de crescimento desta proporção tem aumentado progressivamente, como é evidenciado por alguns centros nacionais, como o Centro Materno-Infantil do Norte da Unidade Local de Saúde de Santo António, onde esta proporção aumentou 1,6 vezes no quadriénio 2019 - 2022, passando de 6,9% para 11,3%. Neste centro, e no mesmo período, foram identificados 77 países de origem materna distintos, com uma predominância do Brasil, dos PALOP, da Índia e do Bangladesh. Este fenómeno demográfico tem um impacto direto nos cuidados de saúde perinatais, uma vez que estes estão cada vez mais expostos a um número crescente de utentes com especificidades culturais ligadas a diversas temáticas relacionadas com o período perinatal, como a amamentação, os rituais após o nascimento, a prática de atribuição de nome, os conceitos de 'vida', 'morte' e 'sofrimento' e a estrutura familiar.

No contexto específico das unidades de cuidados intensivos neonatais (UCIN), os desafios da multiculturalidade previamente mencionados são enfatizados pela

1. Serviço de Neonatologia. Centro Materno-Infantil do Norte. Unidade Local de Saúde Santo António. Porto. Portugal.

✉ Autor correspondente: Inês Paiva-Ferreira. anainesrpf@gmail.com

Recebido/Received: 19/08/2024 - Aceite/Accepted: 15/11/2024 - Publicado/Published: 02/01/2025

Copyright © Ordem dos Médicos 2025



complexidade e gravidade dos doentes, pelas limitações no contacto entre o recém-nascido (RN) e a família e pela exposição constante ao binómio vida-morte. De facto, a tipologia de doentes habitualmente admitidos nas UCIN implica uma exposição significativa dos profissionais de saúde e das famílias ao sofrimento e à morte, que constituem momentos de crise em que determinadas especificidades culturais, sobretudo de carácter religioso e espiritual, se tornam mais evidentes.⁴⁻⁶

Segundo a literatura, uma das dificuldades mais frequentemente relatadas pelas famílias é a falta de respostas às suas necessidades, começando pela barreira linguística, que limita a transmissão de informações clínicas aos pais e a sua participação nos cuidados. Esta situação culmina na impossibilidade de uma tomada de decisão partilhada, resultando num aumento significativo dos níveis de *stress* e angústia a que os pais estão expostos.⁶

Para minimizar o impacto das diferenças culturais e

melhorar os cuidados, é fundamental adotar os princípios do modelo de congruência cultural, assente em quatro pilares: conhecimento, consciencialização, sensibilidade e competência.⁷ Este modelo baseia-se num conhecimento pré-existente sobre diversidade cultural, que se associa ao reconhecimento do impacto das diferenças culturais tanto na própria saúde e bem-estar de um indivíduo, bem como na procura dos cuidados de saúde e na adesão ao tratamento.^{1,7} As afiliações sociais e religiosas do doente não devem ser presumidas, mas sim abordadas e questionadas individualmente, de forma ativa e empática. O conhecimento das particularidades de cada grupo permite antecipar e prevenir comportamentos que podem acarretar risco para o RN, como restrições alimentares ou recusa de analgesia/sedação em grupos que interpretam o sofrimento como inevitável. Os clínicos devem estar conscientes da influência das suas próprias crenças e preconceitos na interpretação das necessidades de saúde do doente, com o objetivo de

Tabela 1 – Características culturais de alguns dos grupos religiosos/étnicos mais frequentemente encontrados na prática clínica portuguesa (parte 1/2)

Grupos	Enquadramento	Caraterísticas culturais
Islamismo	<ul style="list-style-type: none"> • 24% da população global. • Predominância geográfica: norte de África, Médio Oriente e sudeste asiático. • Principal religião no Paquistão e Bangladesh. • Assenta na dedicação e lealdade a Alá. • Escritura sagrada: Alcorão. 	<ul style="list-style-type: none"> - Cuidados perinatais: idealmente o RN deve ser lavado imediatamente após o nascimento; o <i>azan</i> e o <i>iqamah</i> (chamadas para a oração) deverão ser os primeiros sons escutados pelo RN; o primeiro paladar experimentado deve ser doce; o nome poderá ser apenas atribuído ao 7.º dia, altura em que os pais poderão querer cortar o cabelo do RN. - Amamentação: incentivada até aos 24 meses; necessidade de preservação da privacidade da mulher com a utilização de vestes. - Sofrimento e morte: o curso da doença e as intervenções médicas advêm da vontade de Alá; os cuidados paliativos são aceites; o RN em cuidados de fim de vida deve ser orientado para Meca; após a morte, os cuidados ao cadáver são habitualmente assumidos por familiares muçulmanos; o cadáver não deve ser tocado por não-muçulmanos (a não ser que autorizados). - Atitudes médicas: sempre que possível, o profissional de saúde deve ser do mesmo sexo do doente; a autópsia dificilmente será autorizada. - Outros: os pais podem desejar realizar oração 5 vezes por dia ao pé da cama do doente.
Budismo	<ul style="list-style-type: none"> • 7% da população global. • Predominância geográfica: Extremo Oriente, sudeste asiático e subcontinente indiano. • Escritura sagrada: discurso de Buda. 	<ul style="list-style-type: none"> - Cuidados perinatais: é importante precisar a hora, minuto e o segundo de nascimento (preparação de horóscopo). - Sofrimento e morte: a doença é o resultado de ações presentes e passadas (<i>karma</i>), pelo que o sofrimento é encarado como um processo inevitável da vida; creem na reencarnação, sendo a morte aceite como um processo natural de transição – neste contexto, pode ser recusado o uso de medicação sedativa/analgésica; a morte deve acontecer num ambiente calmo e silencioso, onde a meditação possa ser praticada. - Outros: os pais podem desejar colocar imagens de Buda e flores próximo do RN.
Cristianismo (Catolicismo Romano e Protestantismo Evangélico)	<ul style="list-style-type: none"> • Predominância geográfica: Europa, América Latina e Caraíbas, África Subsariana e Oceânia. Constituem as duas principais correntes religiosas no Brasil. • Escritura sagrada: Bíblia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sofrimento e morte: a doença e a morte são interpretadas como uma vontade de Deus; cuidados paliativos são normalmente aceites; no Catolicismo Romano, o batismo é considerado como necessário para a salvação/vida eterna após a morte, pelo que deve ser oferecido a todos os RN em risco de vida – é normalmente realizado por um padre cristão, em caso de emergência poderá ser realizado por qualquer cristão praticante. - Atitudes médicas: a autópsia poderá ser autorizada. - Outros: os pais podem desejar realizar oração à cabeceira do RN.

assegurar uma prática médica imparcial e de defender os melhores interesses dos doentes em todas as suas dimensões. Para responder às exigências dos três primeiros pilares, surge a competência cultural: ações que procuram dar resposta às barreiras culturais. Estas podem ser introduzidas precocemente, no ensino pré-graduado, e reforçadas em formações pós-graduadas, no desenvolvimento de

equipas transdisciplinares (médico, enfermeiro, assistente social, psiquiatra e psicólogo) dedicadas à competência cultural e na implementação de protocolos. Sempre que considerado adequado pela equipa assistencial e pela família, a presença de outros familiares, de figuras religiosas ou de guias espirituais pode contribuir para a prestação de cuidados mais inclusivos. Em situações de barreira

Tabela 1 – Características culturais de alguns dos grupos religiosos/étnicos mais frequentemente encontrados na prática clínica portuguesa (parte 2/2)

Grupos	Enquadramento	Caraterísticas culturais
Hinduísmo	<ul style="list-style-type: none"> • 15% da população global. • Predominância geográfica: subcontinente indiano e sudeste asiático. • Principal religião na Índia e Nepal. • Escrituras sagradas: Vedas, Upanishads, Mahabharata, Ramayana, entre outros. 	<p>- Cuidados perinatais: o RN é habitualmente lavado como forma de purificação e entregue ao pai que poderá recitar mantras ao seu ouvido; é, frequentemente, traçada sobre a língua do RN a sílaba sacra 'Om' com mel ou manteiga ghee – em alternativa, e com o consentimento da família, aplica-se o mel na região frontal do RN; após o corte do cordão umbilical, pode ser pedida a colocação de uma moeda no umbigo do RN como símbolo de boa fortuna; o ritual de atribuição do nome ocorre tradicionalmente apenas ao 11.º dia de vida.</p> <p>- Amamentação: incentivada (alguns rejeitam o colostro).</p> <p>- Sofrimento e morte: crença no <i>karma</i> e na reencarnação, devendo a morte constituir uma transição serena; os cuidados paliativos são habitualmente aceites; poderá ser requisitada a presença de vários familiares junto ao RN e a colocação de adornos (vestes, fios sagrados em torno dos braços ou do pescoço); o cadáver não deve ser tocado por não-hindus (a não ser que autorizados).</p> <p>- Atitudes médicas: evitar a canulação do membro superior direito, já que a mão direita é tradicionalmente tida como responsável pela execução de tarefas 'limpas' (comer, cumprimentar) e, por isso, considerada sagrada; a autópsia dificilmente será autorizada; os pais podem tentar influenciar o momento de realização de alguns procedimentos de acordo com o calendário lunar.</p> <p>- Outros: é frequente a meditação e recitação de mantras junto ao RN, bem como a colocação de imagens da divindade preferida junto do mesmo.</p>
Judaísmo	<ul style="list-style-type: none"> • 0,2% da população global. • Predominância geográfica: Israel. • Escrituras sagradas: Tanakh (Torá, Nevi'im, Ketuvim). 	<p>- Cuidados perinatais: os RN têm um nome hebraico, além do comum, que é dado no 1.º sábado na cerimónia de <i>Zevud habat</i> no sexo feminino e ao 8.º dia na cerimónia de <i>Brit milá</i> no sexo masculino, onde se realiza também a circuncisão.</p> <p>- Amamentação: incentivada pelo menos durante os 24 meses de vida. Na prematuridade, é aceite o leite humano de dadora judia; outras alternativas poderão ser aceites, mas carecem de discussão e consentimento prévio dos progenitores. No caso de a mãe estar a amamentar, constrangimentos no fornecimento de leite durante o <i>Sabat</i> (período de descanso entre o pôr-do-sol de sexta-feira e o de Sábado) ou períodos de jejum deverão ser acautelados.</p> <p>- Sofrimento e morte: os cuidados paliativos são aceites; após a morte, olhos e boca deverão ser encerrados preferencialmente por um familiar; o enterro deve ser realizado logo que possível.</p> <p>- Atitudes médicas: a prática do <i>Sabat</i> e o respeito pelas festividades principais poderão restringir a realização de procedimentos eletivos e altas hospitalares (apenas deverão ser iniciados ou continuados procedimentos urgentes); a autópsia dificilmente será autorizada.</p> <p>- Outros: existe ainda debate na comunidade judaica acerca da definição de viabilidade nos partos pré-termo – consultar os pais para partilha da tomada de decisão.</p>
Comunidades africanas		<p>- Outros: Os membros mais velhos das famílias ocupam uma posição de importância na estrutura familiar, podendo as mulheres mais velhas assumir a figura central na prestação de cuidados aos RN. A placenta é altamente reverenciada na maioria das comunidades devido à sua ligação biológica e espiritual ao ciclo de vida do RN. Por isso, podem existir práticas de enterro do cordão umbilical e placenta como rituais de boa fortuna. Banho do RN com mistura de ervas como símbolo de proteção e promoção da evolução ponderal.</p>

Nota: A tabela acima resume informações sobre as características culturais de alguns grupos religiosos e étnicos, reconhecendo a variabilidade individual na interpretação dessas práticas. Ressalta-se a importância de não fazer suposições sobre as necessidades da família, priorizando sempre o diálogo direto.

linguística, pode recorrer-se a tradutores ou *software* de tradução.^{1,3,4,6}

O modelo mencionado foi testado no Canadá, resultando em relações médico-família mais próximas e baseadas na confiança. O Reino Unido publicou diretrizes que integram características culturais e sugestões de adaptação de práticas a cada grupo.^{1,8,9}

Na Tabela 1, apresenta-se um resumo das características culturais de alguns dos grupos religiosos/étnicos mais frequentemente encontrados na prática clínica.^{4,8-10}

CONCLUSÃO

A multiculturalidade é uma realidade atual na prática clínica, com particularidades que os profissionais de saúde devem conhecer. Neste contexto, é essencial que estes profissionais estejam sensibilizados para a diversidade cultural dos doentes e das suas famílias e que disponham de ferramentas que lhes permitam, sempre que possível, adaptar as suas atitudes a essa diversidade. A consideração do contexto cultural deve, portanto, ser uma prática transversal na atividade clínica diária.

No entanto, é importante reconhecer as dificuldades em

responder a todas as especificidades culturais dos diferentes grupos. Assim, em vez de uma abordagem estereotipada baseada em grupos culturais, os cuidados multiculturais devem centrar-se numa abordagem individualizada, focada no doente e na sua família, possibilitando uma tomada de decisão partilhada.¹¹ Por fim, destaca-se a importância do desenvolvimento de políticas públicas que promovam e regulamentem a formação dos profissionais de saúde em competência cultural.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

Todas as autoras contribuíram igualmente para este manuscrito e aprovaram a versão final a ser publicada.

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

1. Torr C. Culturally competent care in the neonatal intensive care unit, strategies to address outcome disparities. *J Perinatol*. 2022;42:1424-7.
2. Pordata. Estatísticas sobre Portugal e Europa. [consultado 2024 jun 17]. Disponível em: <https://www.pordata.pt/>.
3. Handtke O, Schilgen B, Mösko M. Culturally competent healthcare - a scoping review of strategies implemented in healthcare organizations and a model of culturally competent healthcare provision. *PLoS One*. 2019;14:e0219971.
4. Kain VJ. Perinatal palliative care: cultural, spiritual, and religious considerations for parents-what clinicians need to know. *Front Pediatr*. 2021;9:597519.
5. Akyempon AN, Aladangady N. Neonatal and perinatal palliative care pathway: a tertiary neonatal unit approach. *BMJ Paediatr Open*. 2021;5:e000820.
6. Trajkovski S, Al-Dabbas MA, Raman S, Giannoutsos N, Langman M, Schmied V. Immigrant and minority parents' experiences in a neonatal intensive care unit: a meta-ethnography review. *J Clin Nurs*. 2024 (in press). doi: 10.1111/jocn.17402.
7. Schim SM, Doorenbos AZ. A three-dimensional model of cultural congruence: framework for intervention. *J Soc Work End Life Palliat Care*. 2010;6:256-270.
8. Sirona Care and Health. Religious and cultural beliefs. 2009. [consultado 2024 jul 17]. Disponível em: <https://www.sirona-cic.org.uk/wp-content/uploads/2020/04/Religious-And-Cultural-Beliefs.pdf>.
9. Neonatal End of Life Care Group, Pearce J, Michella S, Gibson E, Wilson E, Vasudevan C.. Neonatal End of Life Care. 2016. [consultado 2024 jul 13]. Disponível em: <https://www.bradfordhospitals.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/08/Neonatal-End-of-Life-Care-Aug-2020.pdf>.
10. Direção-Geral da Saúde. Grupo de Trabalho Religiões Saúde. Manual da assistência espiritual e religiosa hospitalar. 2009. [consultado 2024 jul 17]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/em-destaque/manual-de-assistencia-espiritual-e-religiosa-hospitalar-pdf.aspx>.
11. Carvalho C, Freitas AC, Pinho L, Novo A. Shared decisions in neonatal intensive care – bioethical approach. *Nascer Crescer*. 2021;30:39-43.

A Reconciliação da Medicação nos Cuidados de Saúde Primários: Práticas, Conhecimentos e Atitudes na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo

Medication Reconciliation in Primary Care: Practices, Knowledge and Attitudes in the Lisbon and Tagus Valley Health Region

Raquel ASCENÇÃO^{1,2,3}, Mariana ALMEIDA⁴, Cristina RIBEIRO^{5,6,7}, Paula BROEIRO^{3,8,9}, João COSTA^{1,10}
Acta Med Port 2025 Jan;38(1):5-15 ▪ <https://doi.org/10.20344/amp.21629>

RESUMO

Introdução: Apesar da relevância da reconciliação da medicação para a continuidade dos cuidados, atualmente, não existe informação relativa às práticas, conhecimentos e atitudes dos médicos de família nacionais sobre este assunto. Este estudo teve como objetivos caracterizar os procedimentos formais de reconciliação da medicação em vigor na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, bem como a perceção dos médicos de família desta região sobre o que sabem, como pensam e como praticam a reconciliação da medicação.

Métodos: Foi conduzido um estudo observacional, transversal e descritivo, utilizando duas unidades de observação: unidades de cuidados de saúde primários (estudo 1) e médicos de família (estudo 2) da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo. A recolha de dados realizou-se através de dois questionários de autopreenchimento, disponibilizados *online*.

Resultados: Participaram 89 unidades de cuidados de saúde primários e 208 médicos de família (taxas de resposta de 31% e 12%, respetivamente). Verificou-se que apenas uma em cada quatro unidades (n = 22/89) tinha um procedimento formal de reconciliação da medicação em vigor. Entre as unidades com procedimento formal, existe variabilidade em alguns parâmetros, ainda que todos incluam os médicos. Mais de 70% (n = 150; 72,1%) dos médicos referiram ter contacto prévio com o termo 'reconciliação da medicação', e metade (n = 104; 50,0%) referiu realizar reconciliação da medicação em mais de 75% das consultas após alta hospitalar. Não se identificaram diferenças relativamente à frequência com que os médicos praticam reconciliação da medicação após alta hospitalar em função da sua idade, sexo, tipo de unidade onde trabalham e volume de consultas. A maioria dos médicos (n = 155; 74,5%) inclui no processo os três passos preconizados pela Direção-Geral da Saúde à data, e resolve as discrepâncias sem contactar o médico hospitalar (n = 168; 88,8%). Os médicos reconhecem a importância da reconciliação da medicação (mais de 95% estão de acordo/totalmente de acordo), ainda que o nível de concordância quanto à sua responsabilização sobre esta prática seja inferior.

Conclusão: A proporção de unidades de cuidados de saúde primários com procedimento formal de reconciliação da medicação é baixa. Apesar dos médicos de família da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo valorizarem a reconciliação da medicação, não a incluem em todas as consultas após internamento hospitalar. A comunicação entre níveis de cuidados e a padronização dos processos são áreas com potencial de melhoria, com vista ao objetivo de promover a segurança da utilização dos medicamentos, centrada no doente.

Palavras-chave: Cuidados Centrados no Doente; Cuidados de Saúde Primários; Erros de Medicação/prevenção e controlo; Portugal; Reconciliação de Medicamentos

ABSTRACT

Introduction: Despite the importance of medication reconciliation for the continuity of care, there is currently no information on the practices, knowledge, and attitudes of Portuguese family doctors on this subject. This study aimed to characterize the formal medication reconciliation procedures in the Lisbon and Tagus Valley Health Region, as well as the perception of family doctors in this region about what they know, how they think and how they practice medication reconciliation.

Methods: We conducted an observational, cross-sectional and descriptive study, using two observation units: primary health care units (study 1) and family doctors (study 2) in the Lisbon and Tagus Valley Health Region. Data was collected through two self-completed questionnaires, which were made available online.

Results: A total of 89 primary healthcare units and 208 family doctors participated in the study (31% and 12% response rates, respectively). Only one in four units (n = 22/89) had a formal medication reconciliation procedure. Among the units with a formal procedure, there was variability in some parameters, although all procedures included physicians. More than 70% (n = 150; 72.1%) of family physicians reported having previous contact with the term 'medication reconciliation', and a half (n = 104; 50.0%) reported carrying out medication reconciliation in more than 75% of consultations after hospital discharge. No differences were identified regarding the frequency with which family physicians practice medication reconciliation after hospital discharge depending on age, gender, type of unit where they work, and volume of consultations. Most family physicians (n = 155; 74.5%) included the three steps recommended by the Directorate-General for Health at the time and resolved discrepancies without contacting the hospital physician (n = 168; 88.8%). Family physicians recognize the importance of medication reconciliation (more than 95% agree/completely agree), although the level of agreement regarding their responsibility for this practice is lower.

1. Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.
2. Unidade de Farmacologia Clínica. Unidade Local de Saúde São José. Lisboa. Portugal.
3. Centro Clínico Académico de Lisboa. Lisboa. Portugal.
4. Hospital de Portimão. Unidade Local de Saúde do Algarve. Portimão. Portugal.
5. Clínica Universitária de Medicina Geral e Familiar. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.
6. Unidade de Estilos de Vida Saudáveis. Instituto de Medicina Preventiva e Saúde Pública. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.
7. Departamento da Qualidade. Direção-Geral da Saúde. Lisboa. Portugal.
8. Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados dos Olivais. Unidade Local de Saúde São José. Lisboa. Portugal.
9. NOVA Medical School. Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa. Portugal.
10. Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes. Lisboa. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Raquel Ascensão. rascencao@medicina.ulisboa.pt

Recebido/Received: 04/04/2024 - **Aceite/Accepted:** 23/10/2024 - **Publicado/Published:** 02/01/2025

Copyright © Ordem dos Médicos 2025



Conclusion: The proportion of primary health care units with a formal medication reconciliation procedure is low. Family doctors in the Lisbon and Tagus Valley Region value medication reconciliation, although they do not include it in all consultations after hospital admission. Communication between levels of care and the standardization of processes are areas with potential for improvement to promote the safe and patient-centered use of medication.

Keywords: Medication Errors/prevention & control; Medication Reconciliation; Patient-Centered Care; Portugal; Primary Health Care

INTRODUÇÃO

A reconciliação da medicação (RecMed) consiste no processo de criação de uma lista exata de todos os medicamentos que um doente tem em uso e na comparação desta lista com as prescrições em curso.¹ Esta lista deve ser acompanhada da informação sobre as alergias medicamentosas, o historial de reações adversas medicamentosas e os apoios à medicação. O processo de RecMed permite identificar e resolver discrepâncias na medicação, ou seja, diferenças (intencionais ou não) entre a medicação do doente e a medicação prescrita,² com o objetivo de disponibilizar a medicação correta ao doente, em todos os pontos de transição no sistema de saúde.¹

A implementação da RecMed está associada a uma redução da ocorrência de erros na medicação em diversos contextos de saúde.³⁻⁸ Contudo, não se tem verificado de forma consistente entre os diferentes estudos que a RecMed tenha um impacto significativo nos resultados em saúde relevantes para os doentes.⁹ Os motivos mais frequentemente apontados como responsáveis por este aparente insucesso são a dificuldade na operacionalização do conceito de RecMed⁹ e a necessidade de combinação com outras estratégias para melhorar a gestão da medicação.^{10,11}

A prática clínica de Medicina Geral e Familiar (MGF), caracterizada pelos cuidados longitudinais,¹² é particularmente rica em momentos de transição de cuidados nos quais importa garantir a continuidade da medicação¹³ através de processos iterativos de RecMed. A nível nacional, a RecMed está recomendada pela Direção-Geral da Saúde (DGS),^{2,14} é reconhecida para a avaliação da qualidade e segurança dos cuidados e desempenho organizacional das unidades de cuidados de saúde primários (CSP),¹⁵ e está incluída no Pilar 5 (Práticas seguras em ambientes seguros) do mais recente Plano Nacional para a Segurança dos Doentes (PNSD 2021 - 2026).¹⁶ Apesar deste enquadramento normativo e da relevância para a MGF, não existe informação atualmente disponível em relação às práticas, conhecimentos e atitudes dos médicos de família (MF) sobre a RecMed, em território nacional.

Este estudo tem como objetivos caracterizar os procedimentos formais de RecMed em vigor na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo (LVT), bem como a perceção dos MF desta região sobre o que sabem, como pensam e como praticam a RecMed.

MÉTODOS

O projeto de investigação corresponde a uma investigação de métodos mistos, de tipo explanatório sequencial.¹⁷ Nesta publicação são descritos os métodos e apresentados os resultados da fase quantitativa, seguindo as normas CROSS.¹⁸ Para esta fase quantitativa foram realizados dois estudos sobre a RecMed, utilizando duas unidades de observação distintas: Unidades de CSP (estudo 1) e MF (estudo 2).

O projeto de investigação recebeu o parecer favorável da Comissão de Ética para a Saúde da Administração Regional de LVT (Parecer n.º 073/CES/INV/2022).

Estudo 1 – Procedimentos formais em vigor nas unidades de Cuidados de Saúde Primários da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo

Tratou-se de um estudo observacional, transversal e descritivo, com um componente exploratório, com o objetivo de caracterizar os procedimentos de RecMed em vigor ao nível das unidades de CSP da Região de Saúde de LVT. Para tal, todos os coordenadores das unidades de CSP [unidades de Cuidados de Saúde Personalizados (UCSP) e unidades de Saúde Familiares (USF)] da Região de Saúde de LVT foram convidados a participar por *e-mail* (institucional).

A recolha de dados realizou-se a partir de um questionário de autopreenchimento, disponibilizado através de um formulário Google Forms[®] entre dezembro de 2022 e março de 2023. O questionário foi desenvolvido pela equipa de investigação e submetido a validação facial por peritos na área da MGF, tendo incluído questões sobre a caracterização da unidade de saúde (tipo, ACES, presença de acreditação), bem como sobre o procedimento formal de RecMed em vigor. No questionário, um procedimento formal foi “definido como uma norma escrita (por exemplo, num manual de procedimentos interno)”. Para a caracterização do procedimento de RecMed consideraram-se os itens aplicáveis da *checklist* TIDieR (*Template for Intervention Description and Replication*).¹⁹

Estimou-se (*software* EpilInfo[®]) que a resposta de 162 Unidades de CSP permitiria aferir a existência formal de um procedimento de RecMed, assumindo uma margem de erro de 5% e um nível de confiança de 95% (na ausência de informação prévia sobre este tema, assumiu-se uma frequência de 50%).

A análise estatística foi descritiva, com recurso ao *software* SPSS® v. 28 e incluiu o cálculo de medidas de localização central e de dispersão para as variáveis quantitativas, conforme apropriado. Para as variáveis qualitativas foram utilizadas tabelas de frequência (absolutas e relativas).

Estudo 2 – Perceção dos conhecimentos, práticas e atitudes pelos médicos de família da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo

Este estudo decorreu em sobreposição temporal com o estudo 1 e teve uma tipologia idêntica. Os objetivos centraram-se nos MF, ao invés das unidades funcionais, e pretendiam, por um lado, caracterizar a perceção dos MF em relação ao conhecimento e as suas atitudes autorreportadas em relação à RecMed e, por outro lado, caracterizar especificamente a prática da RecMed no primeiro contacto com o MF após alta hospitalar. A consulta após alta hospitalar foi selecionada por ser o primeiro momento crítico (de acordo com a norma da DGS em vigor na altura¹⁴) a merecer operacionalização da RecMed em CSP.

Foram convidados a participar todos os MF em exercício nas unidades de CSP da Região de Saúde de LVT. Os médicos em programa de formação específica de Medicina Geral e Familiar foram excluídos. O processo de envio do convite (via *e-mail* institucional) e recordatórias seguiu passos idênticos ao apresentado para o estudo 1.

O instrumento de recolha de dados consistiu num questionário de autopreenchimento, disponibilizado através de

um formulário Google *Forms*®. A versão inicial do questionário foi desenvolvida pela equipa de investigação com base nos resultados de dois estudos identificados numa *rapid review* da literatura^{20,21} e na discussão interpares. Esta versão do questionário foi depois sujeita a validação facial e de conteúdo por cinco peritos, à qual se seguiu um pré-teste com a participação de 10 MF.

O questionário estava dividido em diferentes secções. As primeiras diziam respeito à caracterização sociodemográfica, caracterização profissional e conhecimento prévio sobre o termo 'reconciliação da medicação'. Para os MF que respondiam afirmativamente quanto ao conhecimento prévio sobre o termo, este era caracterizado em maior detalhe, nomeadamente, quanto à forma de aquisição e perceção sobre o grau de conhecimento. Para os MF que não tinham conhecimento sobre o termo, era apresentada a definição de RecMed para que pudessem prosseguir com o questionário. De seguida, recolhia-se informação relativa ao posicionamento sobre diferentes afirmações relacionadas com a relevância atribuída ao próprio processo de RecMed, assim como a interação com outros profissionais de saúde. As afirmações relacionadas com outros profissionais justificam-se pelo reconhecimento da RecMed enquanto processo multidisciplinar. Por último, procurou-se caracterizar as práticas de RecMed pelos MF, com particular enfoque na primeira consulta após internamento hospitalar.

Estimou-se (*software* EpiInfo®) que a resposta de 316

Tabela 1 – Distribuição das unidades de Cuidados de Saúde Primários incluídas face à totalidade das unidades da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo

ACES	Unidades (UCSP e USF)		Médicos de família	
	Total*, n (%)	Incluídas, n (%)	Total*, n (%)	Incluídos, n (%)
Almada Seixal	23 (8,0)	9 (10,1)	179 (10,5)	20 (9,6)
Amadora	11 (3,8)	4 (4,5)	77 (4,5)	21 (10,1)
Arco Ribeirinho	17 (5,9)	7 (7,9)	89 (5,2)	8 (3,8)
Arrábida	23 (8,0)	4 (4,5)	105 (6,2)	10 (4,8)
Cascais	17 (5,9)	6 (6,7)	112 (6,6)	9 (4,3)
Estuário do Tejo	18 (6,3)	3 (3,4)	80 (4,7)	12 (5,8)
Lezíria	21 (7,3)	7 (7,9)	85 (5,0)	4 (1,9)
Lisboa Central	18 (6,3)	10 (11,2)	155 (9,1)	34 (16,3)
Lisboa Norte	14 (4,9)	4 (4,5)	127 (7,4)	21 (10,1)
Lisboa Ocidental e Oeiras	19 (6,6)	7 (7,9)	139 (8,1)	15 (7,2)
Loures/Odivelas	25 (8,7)	7 (7,9)	161 (9,4)	13 (6,3)
Médio Tejo	21 (7,3)	10 (11,2)	94 (5,5)	12 (5,8)
Oeste Norte	16 (5,6)	3 (3,4)	77 (4,5)	13 (6,3)
Oeste Sul	16 (5,6)	1 (1,1)	78 (4,6)	6 (2,9)
Sintra	27 (9,4)	7 (7,9)	149 (8,7)	10 (4,8)
Total	286 (100)	89 (100)	1707 (100)	208 (100)

* O total de Unidades reporta-se aos dados disponível no sítio do BI-CSP para setembro 2023.

ACES: agrupamento de centros de saúde; UCSP: unidade de Cuidados de Saúde Personalizados; USF: unidade de Saúde Familiar.

MF permitiria aferir a frequência do conhecimento prévio do termo RecMed, assumindo uma margem de erro de 5% e um nível de confiança de 95% (na ausência de informação prévia sobre este tema, assumiu-se uma frequência de 50%).

A análise estatística descritiva incluiu o cálculo de medidas de localização central e de dispersão para as variáveis quantitativas, conforme apropriado. Para as variáveis qualitativas foram utilizadas tabelas de frequência (absolutas e relativas). Na componente exploratória inferencial, realizou-se uma análise bivariada, com recurso aos testes de qui-quadrado (χ^2) e testes Mann-Whitney (U) ou Kurskal-Wallis (H), consoante a natureza das variáveis a analisar. A análise estatística foi realizada com recurso ao *software* SPSS® v. 28. Foi considerado estatisticamente significativo um valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

Estudo 1 – Procedimentos formais em vigor nas unidades de Cuidados de Saúde Primários da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo

Foram obtidas respostas de 31% (n = 89) do total de unidades de CSP na Região de Saúde de LVT (n = 286, de acordo com o BI-CSP, referente a setembro de 2023). A amostra incluiu unidades de todos os ACES (Tabela 1). Em relação ao modelo organizacional, a maioria correspondeu a USF modelo A (n = 38) ou USF modelo B (n = 40). Dezasete unidades possuíam acreditação pela Direção-Geral da Saúde/Agência de Calidad Sanitaria de Andalucía (ACSA) (17 USF: 15 em modelo B; duas em modelo A).

Das 89 unidades que participaram, 22 (todas da tipologia USF, sete com acreditação pela DGS/ACSA) indicaram a existência de um procedimento interno formal de RecMed em vigor. Estas unidades pertencem a 11 ACES

Tabela 2 – Caracterização dos procedimentos de reconciliação da medicação nas unidades de Cuidados de Saúde Primários da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo que indicaram ter um procedimento interno formal em vigor

Tipo de USF (n = 22)	Ano de entrada em vigor	Passos			Fontes de informação					Profissionais envolvidos				
		Recolha	Comparação	Correção	Notas ^b	RSE	Nota alta ^c	Entrevista	PEM	Médico	Enfermeiro	Sec. Clínico	Farmacêutico ^d	
B	2016	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	-	•	-
B	2017	•	•	•	-	•	•	•	•	•	•	•	-	-
A	2018	^a	^a	^a	•	•	•	•	•	•	•	•	-	-
B	2019	•	•	•	-	•	•	•	•	•	•	-	-	-
A	2019	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	-	-
B	2020	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	-
B	2020	•	•	•	•	•	-	•	•	•	•	•	-	-
A	2021	•	•	•	-	•	•	•	•	•	•	•	-	-
B	2021	•	•	•	•	•	-	-	•	•	•	•	-	-
A	2022	•	•	•	•	-	-	-	-	•	•	-	-	-
B	2022	^a	^a	^a	•	-	-	-	-	•	•	-	-	-
A	2022	•	•	•	•	-	•	•	•	•	•	-	-	-
A	2022	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	-	-	-
A	2022	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	-	-	-
B	2022	•	•	•	-	•	•	-	•	•	•	-	-	-
A	2022	•	•	•	•	•	-	•	•	•	•	-	-	-
A	2022	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	-	-	-
A	2022	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	-	-	-
B	2022	•	•	•	-	•	•	-	•	•	•	-	-	-
A	2022	•	•	•	•	•	-	•	•	•	•	-	-	-
A	2022	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	-	-	-
A	2023	•	•	•	•	-	-	•	•	•	•	•	-	-
B	2023	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	-	-	-
A	-	•	•	•	•	•	-	•	•	•	•	-	-	-
B	-	•	•	•	•	•	-	-	•	•	•	-	-	-
B	-	-	-	•	-	-	-	-	•	•	•	•	•	-

a: Não estão definidos; **b:** Notas de seguimento; **c:** Nota de alta em papel; **d:** Farmácia comunitária ou na unidade; **e:** Após alta, ou ida/consulta, de instituições públicas ou privadas; **f:** Ou domiciliária; **g:** Não sabe.

distintos. O ano de entrada em vigor do procedimento interno de RecMed variou entre 2016 e 2023. Relativamente à operacionalização do procedimento interno da RecMed, a quase totalidade (19/22) inclui os três passos definidos na norma n.º 018/2016 da DGS em vigor na altura do estudo. O envolvimento dos médicos está presente na totalidade dos procedimentos. Treze destas 22 unidades definem que a RecMed deve ocorrer em todas as consultas, sendo que outras oito unidades optam por definir momentos específicos para a realização da RecMed (como, por exemplo, a alta após internamento hospitalar). Em dezassete destas 22 unidades, a tipologia de consulta presencial ou domiciliária é a mais frequentemente referida. A Tabela 2 apresenta um resumo das características dos procedimentos internos de RecMed, de acordo com as respostas obtidas.

Estudo 2 – Perceção dos conhecimentos, práticas e atitudes pelos médicos de família da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo

Foram obtidas respostas de 12% (n = 208) do total de especialistas em MGF em exercício nas unidades de CSP da Região de Saúde de LVT (n = 1707, de acordo com o BI-CSP, referente a setembro de 2023). A maioria dos respondentes é do sexo feminino (n = 159; 76,4%) e concluiu a especialidade entre 2016 e 2022 (n = 100; 48,1%). A classe etária mediana corresponde à faixa etária dos 31 aos 40 anos. Cerca de 90% exerce em USF, e mais de metade indica trabalhar pelo menos 41 horas por semana. As características sociodemográficas e profissionais dos MF encontram-se na Tabela 3.

Conhecimento prévio

Cerca de 70% (n = 150) dos MF referiram conhecimento prévio do termo ‘reconciliação da medicação’, não se tendo verificado diferenças significativas em função da classe etária [$\chi^2(2) = 3,334; p = 0,189$], sexo [$\chi^2(1) = 0,207; p = 0,649$], e tipo de unidade de exercício [$\chi^2(2) = 3,498; p = 0,174$]. Entre os MF com conhecimento prévio, 40,0% tinha

	Quando deve ocorrer ^e					Tipo de consulta				Auditoria prévia		
	Todas	Após alta internamento	Após alta outra especialidade	Após ida SU	Após ida outra especialidade	Presencial ^f	Indireta	Teleconsulta	Enfermagem	Interna	Externa	Não
	-	•	•	•	•	a	a	a	a	•	-	-
	-	•	•	•	•	•	-	-	•	-	-	•
	•	-	-	-	-	•	-	-	•	-	-	•
	•	-	-	-	-	a	a	a	a	-	-	•
	•	-	-	-	-	•	•	•	•	-	-	•
	•	-	-	-	-	•	•	•	-	-	-	• ^g
	-	•	•	•	•	•	•	•	-	•	-	-
	-	•	•	•	•	•	•	•	•	-	-	•
	•	-	-	-	-	•	•	•	•	•	-	-
	•	-	-	-	-	•	-	-	-	-	-	•
	a	a	a	a	a	•	-	-	•	-	-	•
	-	•	•	-	-	a	a	a	a	-	-	•
	•	-	-	-	-	•	•	•	-	-	-	•
	•	-	-	-	-	•	•	•	-	-	-	•
	-	•	•	•	•	•	-	•	-	-	-	•
	-	•	-	•	•	•	•	•	-	•	-	-
	•	-	-	-	-	•	•	•	-	-	-	•
	-	•	•	•	•	a	a	a	a	-	-	•
	•	-	-	-	-	•	-	-	-	-	-	•
	•	-	-	-	-	•	-	-	-	•	-	-
	•	-	-	-	-	a	a	a	a	-	•	-
	•	-	-	-	-	•	-	•	•	•	-	-

recebido formação neste contexto ($n = 60$), 35,3% ($n = 53$) tinha um procedimento formal em vigor na unidade e 46,0% ($n = 69$) tinham conhecimento sobre a existência de uma norma da DGS sobre o tópico. Destes últimos, a maioria tomou conhecimento da norma através da unidade (UCSP/USF) em que está inserido ($n = 33$). Ainda entre os MF com conhecimento prévio, 46,7% ($n = 70$) referem conhecer integralmente a definição de RecMed.

Atitudes

Mais de 95% dos MF estão não só de acordo/totalmente de acordo quanto à importância da recolha da medicação e relevância da RecMed para a segurança da medicação e adesão à terapêutica, como também quanto a considerarem que o tempo despendido na atualização da lista de medicação é bem empregado.

Sobre a reconciliação de medicamentos prescritos por outros médicos, cerca de 10% está de acordo/totalmente de acordo em não assumir essa responsabilidade. Cerca de 80% está de acordo/totalmente de acordo quanto à RecMed ser uma responsabilidade do MF. A maioria (cerca de 70% em desacordo/totalmente em desacordo) não concorda que a RecMed seria mais bem gerida por farmacêuticos. A Tabela 4 apresenta as atitudes dos MF relativamente à RecMed.

Prática da reconciliação da medicação na primeira consulta de MGF após alta de internamento hospitalar

A maioria dos MF ($n = 178$; 85,6%) realiza menos de cinco primeiras consultas após alta hospitalar por mês. Cerca de 73% ($n = 152$; 73,1%) refere realizar a RecMed em pelo menos metade das primeiras consultas após alta hospitalar.

A Fig. 1 mostra a distribuição dos MF em função da proporção de primeiras consultas após alta hospitalar em que realizam RecMed e a frequência com que identificam discrepâncias, sendo que existem diferenças significativas entre os grupos [$H(4) = 14,644$; $p = 0,006$]. Não se verificaram diferenças significativas na distribuição da frequência da prática de RecMed em função das seguintes características dos MF: classe etária [$H(2) = 1,874$; $p = 0,392$], sexo ($U = 3205,000$; $p = 0,169$), tipo de unidade em que exerce [$H(2) = 2,082$; $p = 0,353$], número de consultas (de saúde de adultos) por período de quatro horas [$H(2) = 1,146$; $p = 0,564$] ou existência de conhecimento prévio para o termo 'reconciliação da medicação' [$U = 3685,500$; $p = 0,076$]. Os resultados apresentados, obtidos através dos testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis (conforme aplicável), devem ser interpretados com precaução dado que as diferenças encontradas podem ser devidas a diferenças na forma da distribuição das variáveis.

A maior parte dos MF ($n = 155$; 74,5%) inclui no pro-

Tabela 3 – Características sociodemográficas e profissionais dos médicos de família participantes

	n (%)
Sexo	
Masculino	159 (76,4)
Feminino	47 (22,6)
Sem resposta	2 (1,0)
Classe etária	
≤ 30 anos	3 (1,4)
31 a 40 anos	120 (57,7)
41 a 50 anos	53 (25,5)
51 a 60 anos	10 (4,8)
≥ 61 anos	22 (10,6)
Ano de conclusão da especialidade	
1981-1994	21 (10,1)
1995-2008	24 (11,5)
2009-2022	163 (78,4)
Tipo de unidade	
UCSP	20 (9,6)
USF modelo A	79 (38,0)
USF modelo B	109 (52,4)
Horário semanal (horas)	
≤ 20	9 (4,3)
21 a 40	87 (41,8)
≥ 41	112 (53,8)
Número de consultas de Saúde de Adultos por período de 4h*	
≤ 11	42 (20,2)
12	117 (56,3)
≥ 13	48 (23,1)
Sem resposta	1 (0,5)
Realização de consultas a utentes sem MF atribuído	
Sim	82 (39,4)
Não	125 (60,1)
Sem resposta	1 (0,5)

* No questionário foi perguntado aos médicos de família quantas consultas de Saúde de Adultos, em média, realizavam por período de quatro horas (incluindo consultas presenciais, telefónicas ou em visita domiciliária).

ACES: agrupamento de centros de saúde; MF: médico de família; UCSP: unidade de Cuidados de Saúde Personalizados; USF: unidade de Saúde Familiar.

cesso os três passos preconizados pela DGS (colheita da melhor história possível da medicação, comparação com a lista existente no processo clínico, e reconciliação das diferenças).

Quando identifica uma discrepância, a maioria dos MF ($n = 168$; 80,8%) resolve-a sem contactar o médico hospitalar. Cerca de um terço dos MF ($n = 68$; 32,7%) refere nunca conseguir estabelecer contacto com o médico hospitalar.

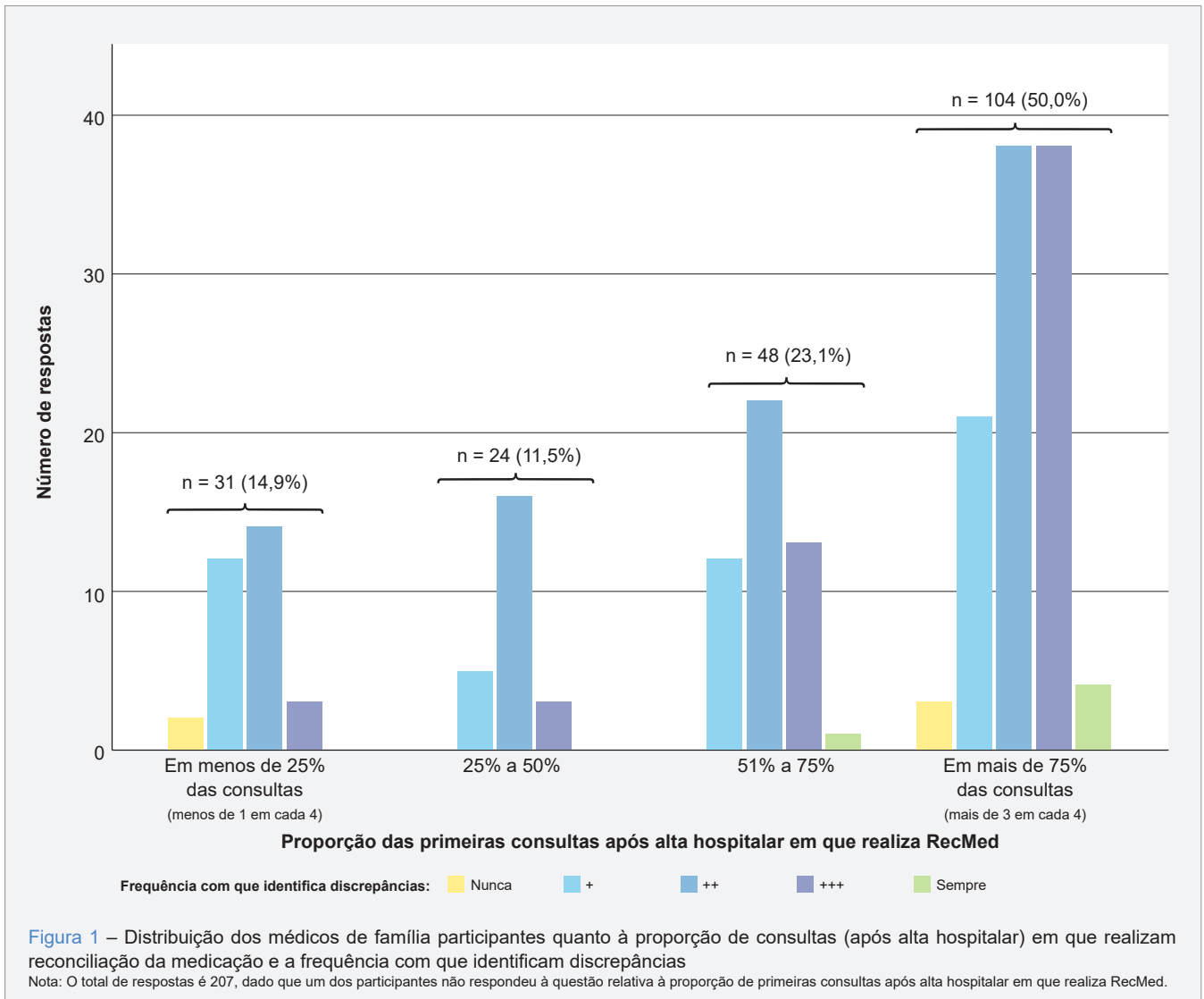


Figura 1 – Distribuição dos médicos de família participantes quanto à proporção de consultas (após alta hospitalar) em que realizam reconciliação da medicação e a frequência com que identificam discrepâncias

Nota: O total de respostas é 207, dado que um dos participantes não respondeu à questão relativa à proporção de primeiras consultas após alta hospitalar em que realiza RecMed.

DISCUSSÃO

Tanto quanto é do conhecimento dos autores, este é o primeiro estudo realizado em Portugal sobre as práticas, conhecimentos e atitudes dos MF relativamente à RecMed.

Neste estudo participaram 89 unidades de CSP (31% do total de unidades de LVT). Verificou-se que apenas uma em cada quatro destas unidades tinha um procedimento formal de RecMed. A elevada proporção de USF na amostra (88%), superior à verificada na Região de Saúde de LVT à data,²² faria prever que uma maior proporção de unidades de CSP dispusesse de procedimentos formais, na medida em que a RecMed é incluída na grelha DiOR-CSP (Diagnóstico de Desenvolvimento Organizacional nos CSP; ao nível da Dimensão 2.2. Organização Centrada no Cidadão – Critério L).¹⁵ No terreno, a proporção de unidades de CSP com procedimentos formais de RecMed pode ser ainda in-

ferior à identificada neste estudo, dado o risco conhecido de viés de participação.²³ De notar, no entanto, que, um em cada três MF com conhecimento prévio do termo ‘reconciliação da medicação’ referiram ter um procedimento em vigor nas suas unidades. Contudo, não é possível excluir que estes MF não pertençam às unidades que participaram, dado que o nível de caracterização efetuado não permite esta granularidade, no sentido de nunca ser possível a identificação dos indivíduos.

Independentemente da estimativa exata, os resultados permitem concluir que, pelo menos na Região de Saúde de LVT, a proporção de unidades de CSP com procedimento formal de RecMed é muito baixa (provavelmente menor que 25%) e inferior ao que seria desejável. Este estudo não foi desenhado para avaliar o(s) motivo(s) para a ausência de procedimentos internos (como se verificou em 75% das

unidades de CSP que participaram), mas tal poderá dever-se, por um lado, ao facto de as unidades não encontrarem essa necessidade, ou entenderem que a responsabilidade desta padronização deve recair sobre outras entidades (por exemplo, DGS). A padronização do processo de RecMed, com adaptações locais, é recomendada pela Organização Mundial da Saúde para a melhoria da segurança dos doentes.²⁴ De facto, e em diferentes contextos, a presença de inconsistências e a ausência de padronização têm sido identificadas como barreiras à prática da RecMed.^{20,21,25,26}

Importa referir que a existência de um procedimento formal interno, *per se*, não é suficiente para garantir a qualidade da RecMed realizada. Num estudo realizado na Irlanda, cerca de 60% do total de 554 MF incluídos referiu a inexistência de um sistema formal de reconciliação da medicação na sua prática clínica, apesar de cerca de 75% considerar que os seus padrões de RecMed eram bons/excelentes.²¹

Entre as unidades de CSP com procedimento formal, existe variabilidade em alguns parâmetros relacionados com a RecMed (por exemplo, momento e tipo de consulta em que deve ser realizada). No entanto, todas estas unidades envolvem os médicos e a quase totalidade inclui os três passos para a realização de RecMed de acordo com a norma da DGS em vigor na altura, nos seus procedimentos formais.¹⁴

A taxa de resposta dos MF foi inferior à das unidades de CSP (12% vs 31%), tendo o estudo conseguido incluir 208 MF em exercício na Região de Saúde de LVT. A classe etária mediana situou-se entre os 31 e os 40 anos, e cerca de 90% exerce em USF. Estes dados sugerem uma sobre-

representação dos especialistas mais jovens na amostra.²⁷

Mais de dois terços dos MF (72,1%) referiram ter contacto prévio com o termo 'reconciliação da medicação', e metade dos MF (50,0%) refere realizar a RecMed na maioria das consultas após alta hospitalar, um momento identificado na literatura como crítico na transição de cuidados em CSP.¹⁴ Estas estimativas poderão estar sobrevalorizadas pelo viés de participação ao nível dos MF, à semelhança do referido para as unidades de CSP. Neste estudo, não foi demonstrada uma associação significativa ($p = 0,076$) entre a existência de conhecimento prévio e a prática de RecMed, muito provavelmente pelo baixo poder amostral do estudo. De facto, a quase totalidade dos MF reconhece a relevância da RecMed, quando confrontados com a definição deste processo. Por outras palavras, os médicos podem não estar familiarizados com o exato termo 'reconciliação da medicação', mas incorporam este processo na sua prática. Neste contexto, poder-se-ia questionar se aquilo que é praticado pelos MF corresponde, na realidade, a RecMed. Contudo, três em cada quatro MF referem incluir na sua prática os três passos recomendados pela DGS à data deste estudo (colheita da melhor história possível da medicação, comparação com a lista existente no processo clínico, e reconciliação das diferenças).¹⁴ Adicionalmente, poderá haver motivos – cuja exploração não era parte integrante deste estudo – que possam explicar a não realização de RecMed em 100% destas consultas, nomeadamente, a ausência de nova medicação prescrita.

A ausência de diferenças significativas no nosso estudo relativamente à frequência com que os MF praticam

Tabela 4 – Atitudes dos médicos de família participantes relativamente à reconciliação da medicação

Atitude	Totalmente em desacordo	Em desacordo	Nem de acordo nem em desacordo	De acordo	Totalmente de acordo
A reconciliação da medicação durante a prática clínica é fundamental para melhorar a segurança do uso de medicamentos.	0,5%	0,0%	0,5%	7,2%	91,8%
É importante para o doente que se realize a recolha da lista de medicação.	0,0%	0,0%	0,0%	5,8%	94,2%
A reconciliação das listas de medicação com o doente é uma forma importante de melhorar a adesão à terapêutica.	0,0%	0,0%	0,5%	18,8%	80,8%
O tempo que a(o) médica(o) de família passa, com o doente, a atualizar a lista de medicação é bem empregue.	0,0%	0,0%	2,4%	27,9%	69,2%
A reconciliação da medicação é uma responsabilidade da(o) médica(o) de família.	0,5%	6,7%	13,5%	45,7%	33,7%
Nos utentes da minha lista, não posso assumir a responsabilidade de reconciliar medicamentos que foram prescritos por outros médicos.	13,0%	53,4%	23,6%	7,2%	2,9%
A reconciliação da medicação é uma responsabilidade que seria mais bem gerida por farmacêuticos.	23,6%	46,2%	26,0%	3,4%	1,0%

RecMed na primeira consulta após alta hospitalar em função de um conjunto de várias características (incluindo a idade, sexo, tipo de unidade onde trabalham, volume de consultas após alta hospitalar e de consultas de saúde de adultos por período de quatro horas), faz antecipar que os fatores demográficos dos MF e os aspetos relacionados com a sua prática não constituem barreiras à prática de RecMed.

A frequência com que se realiza a RecMed, todavia, está associada à frequência com que se identificam discrepâncias. Este resultado é esperado e coerente, na medida em que as discrepâncias só são identificadas por aqueles que realizam RecMed. Na presença de uma discrepância, a grande maioria dos MF (80,8%) resolve-a sem contactar o médico hospitalar, provavelmente, porque cerca de um terço dos MF (32,7%) nunca consegue estabelecer o contacto. A dificuldade na comunicação entre níveis de cuidados não é exclusiva do SNS português.^{20,21,28,29} Num estudo qualitativo conduzido em Espanha, por exemplo, foram assinaladas as dificuldades na comunicação entre os profissionais dos cuidados de saúde primários e hospitalares, sendo esta atribuída aos canais de comunicação ineficientes assim como dificuldades na colaboração entre profissionais.²⁸

Os nossos resultados sugerem que os MF dão espaço à responsabilidade partilhada, ainda que mais de dois terços (69,8%) não concorde que a RecMed seria mais bem gerida por farmacêuticos. Na prática, a colaboração entre MF e farmacêuticos poderá inclusivamente estender-se a outros membros das equipas de CSP e farmácias comunitárias, sendo, todavia, necessário definir papéis claros, vias de comunicação e gerir as expectativas, não só dos doentes e cuidadores, mas também dos próprios profissionais de saúde.³⁰

Limitações

Com este estudo, esperamos contribuir com novo conhecimento acerca das práticas, conhecimentos e atitudes sobre a RecMed nos CSP na Região de Saúde de LVT, a de maior dimensão em Portugal.³¹

Apesar dos esforços, a proporção de participantes e as suas características não permitem garantir a representatividade das amostras (quer em unidades de CSP, quer em MF). Contudo, foi possível incluir unidades de observação de todos os ACES da Região. Já no que respeita à taxa de resposta dos MF (12%), esta foi inferior à reportada na literatura quanto à participação nacional de MF em estudos que implicam a recolha de dados por questionário.³² Subsiste, contudo, significativa heterogeneidade, reportando-se estudos (sobre outras temáticas) em que a participação dos MF nacionais foi inferior.^{33,34} Adicionalmente, não é possível excluir a existência de viés de publicação. A taxa

de participação no nosso estudo foi, contudo, de ordem de magnitude semelhante ao de um outro estudo sobre esta temática realizado na Irlanda.²¹

O contexto temporal em que o estudo foi realizado, nomeadamente após um período de intensa exigência profissional após a pandemia de COVID-19, poderá ter afetado negativamente a participação no estudo. Apesar de não ser possível excluir um viés de participação, o viés de desajabilidade social,³⁵ pelo contrário, terá sido mitigado pelo autopreenchimento e anonimato do questionário.

Por último, embora estimemos como pouco provável, a forma de administração dos questionários não permitiu impedir a participação múltipla pelo mesmo participante.

Apesar destas limitações, a participação ainda assim expressiva (89 unidades de CSP e 208 MF) permite gerar algumas conclusões e hipóteses para estudos futuros, suportando a reflexão conjunta sobre a RecMed em Portugal.

Implicações para a prática e investigações futuras

Esta publicação surge numa importante fase de reestruturação do SNS. A 'grande reforma'³⁶ de 2024 generaliza o modelo de unidades locais de saúde, favorecendo a integração entre os Cuidados de Saúde Primários e os Cuidados Hospitalares. Por este motivo, estratégias de continuidade de cuidados, tais como a RecMed, assumem particular relevância. Para a efetividade destas estratégias, importará garantir a comunicação entre profissionais, o que, de acordo com o presente estudo, não é ainda uma realidade.

Por outro lado, o anúncio da disponibilização de novas ferramentas de comunicação entre o médico prescriptor e o farmacêutico, no âmbito da alteração do regime de renovação de medicação crónica,³⁷ poderá favorecer a integração horizontal dos cuidados.

A existência de vários atores e o reconhecimento da RecMed enquanto processo multidisciplinar, poderá, contudo, atuar como uma barreira à implementação.³⁸ A necessidade da definição clara dos papéis dos diferentes profissionais de saúde ilustra a importância da padronização dos processos para a segurança do doente, conforme referido previamente. Este, e outros aspetos, são de resto focados na atualização de 2024 da norma da DGS,² que continuará a ter um papel extraordinariamente relevante em território nacional. O presente estudo sugere ainda a necessidade de melhorar a disseminação³⁹ da norma, podendo as unidades de CSP atuar como facilitadores.

Apesar da identificação destas áreas de melhoria, o estudo não versou diretamente sobre a identificação das barreiras e facilitadores à prática de RecMed nos CSP. Para o efeito, encontra-se em curso um estudo qualitativo realizado pelos mesmos autores que, a partir dos resultados aqui apresentados, procurará identificar e compreender as

barreiras e facilitadores da prática da RecMed em Portugal, na ótica dos MF. Importa, igualmente, compreender a visão do utente/cuidador, reconhecendo a RecMed enquanto processo centrado no doente.

No futuro, os resultados deste e outros estudos permitirão informar o desenho de estratégias de implementação da RecMed em CSP em Portugal, com o objetivo de melhorar a segurança na utilização dos medicamentos, centrada no doente.

CONCLUSÃO

Apesar dos MF da Região de Lisboa e Vale do Tejo valorizarem a RecMed, não a incluem em todas as consultas após internamento hospitalar, um momento crítico na transição de cuidados. A comunicação entre níveis de cuidados, assim como a padronização dos processos, foram identificadas como áreas com potencial de melhoria.

Importa identificar as barreiras e facilitadores à prática da RecMed de forma a garantir a continuidade dos cuidados e a segurança no uso da medicação em CSP.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a todos os médicos de família que, gentilmente, acederam a participar neste estudo.

PRÉMIOS E APRESENTAÇÕES PRÉVIAS

A autora Mariana Almeida era, à data da realização deste trabalho de investigação, aluna do sexto ano do Mestrado Integrado em Medicina (MIM), da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. No seu trabalho final de mestrado, Mariana Almeida apresentou os resultados

REFERÊNCIAS

1. Penm J, Vaillancourt R, Pouliot A. Defining and identifying concepts of medication reconciliation: an international pharmacy perspective. *Res Social Adm Pharm.* 2019;15:632-40.
2. Direção-Geral da Saúde. Norma de orientação clínica n.º 018/2016 de 01/03/2024: Reconciliação da medicação. Lisboa: DGS; 2024.
3. Vira T, Colquhoun M, Etchells E. Reconciliable differences: correcting medication errors at hospital admission and discharge. *Qual Saf Health Care.* 2006;15:122-6.
4. Sponsler KC, Neal EB, Kripalani S. Improving medication safety during hospital-based transitions of care. *Cleve Clin J Med.* 2015;82:351-60.
5. Rozich JD, Howard RJ, Justeson JM, Macken PD, Lindsay ME, Resar RK. Standardization as a mechanism to improve safety in health care. *Jt Comm J Qual Saf.* 2004;30:5-14.
6. Pronovost P, Weast B, Schwarz M, Wyskiel RM, Prow D, Milanovich SN, et al. Medication reconciliation: a practical tool to reduce the risk of medication errors. *J Crit Care.* 2003;18:201-5.
7. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JA. Pharmacy-led medication reconciliation programmes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41:128-44.
8. Almanasreh E, Moles R, Chen TF. The medication reconciliation process and classification of discrepancies: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82:645.
9. Rose AJ, Fischer SH, Paasche-Orlow MK. Beyond medication reconciliation the correct medication list. *JAMA.* 2017;317:2057-8.
10. Guisado-Gil AB, Mejías-Trueba M, Alfaro-Lara ER, Sánchez-Hidalgo M, Ramírez-Duque N, Santos-Rubio MD. Impact of medication

preliminares do estudo 2 deste projeto. A disponibilização destes dados ao público, na forma escrita, está sujeita a embargo por um período de cinco anos.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

RA: Análise e interpretação dos dados, redação, revisão crítica e aprovação da versão final do manuscrito.

MA: Análise de dados, redação, revisão crítica e aprovação da versão final do manuscrito.

CR, PB, JC: Redação, revisão crítica e aprovação da versão final 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 outubro de 2024.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

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

CONFLITOS DE INTERESSE

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

FONTES DE FINANCIAMENTO

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

reconciliation on health outcomes: an overview of systematic reviews. *Res Social Adm Pharm.* 2020;16:995-1002.

11. Daliri S, Boujarfi S, El Mokaddam A, Scholte Op Reimer WJ, Ter Riet G, et al. Medication-related interventions delivered both in hospital and following discharge: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Qual Saf.* 2021;30:146-56.
12. Allen J, Gay B, Crebolder H, Heyman J, Svab I, Ram P, et al. A definição europeia de medicina geral e familiar (clínica geral/medicina familiar). Ljubljana: WONCA Europe; 2002.
13. Jeffers H, Baker M. Continuity of care: Still important in modern-day general practice. *Br J Gen Pract.* 2016;66:396-7.
14. Direção-Geral da Saúde. Norma de orientação clínica n.º 018/2016 de 30/12/2016: Reconciliação da medicação. Lisboa: DGS; 2016.
15. Grupo Técnico para a Revisão da Grelha DiOr-CSP. Guia para aplicação do diagnóstico de desenvolvimento organizacional nos cuidados de saúde primários. [consultado 2024 mar 07]. Disponível em: <https://www.acss.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/10/Guia-de-Applicacao-da-Grelha-DiOr-outubro-2019.pdf>.
16. Portugal. Despacho n.º 9390/2021. Diário da República, II Série, n.º 87 (2021/09/24), p.96-103.
17. Korstjens I, Moser A. Series: practical guidance to qualitative research. part 6: longitudinal qualitative and mixed methods approaches for longitudinal and complex health themes in primary care research. *Eur J Gen Pract.* 2022;28:118-24.
18. Sharma A, Minh Duc NT, Luu Lam Thang T, Nam NH, Ng SJ, Abbas KS, et al. A consensus-based checklist for reporting of survey studies

- (CROSS). *J Gen Intern Med.* 2021;36:3179-87.
19. Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, Milne R, Perera R, Moher D, et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ.* 2014;348:g1687.
 20. Gionfriddo MR, Duboski V, Middernacht A, Kern MS, Graham J, Wright EA. A mixed methods evaluation of medication reconciliation in the primary care setting. *PLoS One.* 2021;16:e0260882.
 21. Redmond P, Carroll H, Grimes T, Galvin R, McDonnell R, Boland F, et al. GPs' and community pharmacists' opinions on medication management at transitions of care in Ireland. *Fam Pract.* 2016;33:172-8.
 22. Ministério da Saúde. Bilhete de identidade dos cuidados de saúde primários. [consultado 2022 mai 22]. Disponível em: <https://bicsp.min-saude.pt/pt/biufs/Paginas/default.aspx>.
 23. Davern M. Nonresponse rates are a problematic indicator of nonresponse bias in survey research. *Health Serv Res.* 2013;48:905-12.
 24. World Health Organization. The high 5s project medication reconciliation implementation guide. [consultado 2024 mar 07]. Disponível em: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/integrated-health-services-\(ihs\)/psf/high5s/h5s-guide.pdf?sfvrsn=3bbdb46a_4](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/integrated-health-services-(ihs)/psf/high5s/h5s-guide.pdf?sfvrsn=3bbdb46a_4).
 25. Greenwald JL, Halasyamani L, Greene J, LaCivita C, Stucky E, Benjamin B, et al. Making inpatient medication reconciliation patient centered, clinically relevant and implementable: a consensus statement on key principles and necessary first steps. *J Hosp Med.* 2010;5:477-85.
 26. Heyworth L, Clark J, Marcello TB, Paquin AM, Stewart M, Archambeault C, et al. Aligning medication reconciliation and secure messaging: qualitative study of primary care providers' perspectives. *J Med Internet Res.* 2013;15:e2793.
 27. Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo. Relatório de contratualização cuidados de saúde primários 2020/2021. [consultado 2024 mar 12]. Disponível em: https://www.arslvt.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/5/2022/02/Relat%C3%B3rio-Contratualiza%C3%A7%C3%A3o_Final.pdf.
 28. Rojas-Ocaña MJ, Teresa-Morales C, Ramos-Pichardo JD, Araujo-Hernández M. Barriers and facilitators of communication in the medication reconciliation process during hospital discharge: primary healthcare professionals' perspectives. *Healthcare.* 2023;11:1495.
 29. Foulon V, Wuyts J, Desplenter F, Spinewine A, Lacour V, Paulus D, et al. Problems in continuity of medication management upon transition between primary and secondary care: patients' and professionals' experiences. *Acta Clin Belg.* 2019;74:263-71.
 30. Harris S, Mills E, Hayley Venables R, Bradley F, White S. Developing consensus on the principles and key actions for collaborative working between general practices and community pharmacies: a modified eDelphi study. *BMJ Open.* 2023;13:74023.
 31. Serviço Nacional de Saúde. Utentes inscritos em cuidados de saúde primários — transparência. [consultado 2024 mar 16]. Disponível em: <https://transparencia.sns.gov.pt>.
 32. Basílio N, Cardoso S, Nunes JM, Laranjo L, Da Luz Antunes M, Heleno BR. Portuguese primary care physicians response rate in surveys: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras.* 2018;64:272-80.
 33. Gil-Gouveia R. Headache from the doctors' perspective. *Eur Neurol.* 2014;71:157-64.
 34. Caldeira L, Remísio É, António Â, Aguiar P, Fonseca A, Vaz AF, et al. Prescrição de antibióticos para infeções do tracto respiratório em Portugal continental. *Rev Port Med Geral Fam.* 2004;20:417-48.
 35. Nederhof AJ. Methods of coping with social desirability bias: a review. *Eur J Soc Psychol.* 1985;15:263-80.
 36. Governo da República Portuguesa. Nova organização dos cuidados de saúde: conheça a grande reforma do SNS para 2024. [consultado 2024 mar 12]. Disponível em: <https://www.portugal.gov.pt/pt/gc23/comunicacao/noticia?i=nova-organizacao-dos-cuidados-de-saude-conheca-a-grande-reforma-do-sns-para-2024>.
 37. Portugal. Portaria n.º 263/2023. Diário da República, I Série, n.º 159 (2023/08/17), p.16-9.
 38. Stollendorff DP, Ridner SH, Vogus TJ, Roumie CL, Schnipper JL, Dietrich MS, et al. Implementation strategies in the context of medication reconciliation: a qualitative study. *Implement Sci Commun.* 2021;2:63.
 39. Cotton S, Tsevat J, Szafarski M, Kudel I, Sherman SN, Feinberg J, et al. Toward evidence-based quality improvement: evidence (and its limitations) of the effectiveness of guideline dissemination and implementation strategies 1966–1998. *J Gen Intern Med.* 2006;21:S14.

Economic Impact of Surveillance of Head Trauma Patients with Coagulopathy and Normal Initial Computed Tomography Scan (ECO-NCT)

Impacto Económico da Vigilância de Doentes com Traumatismo Cranio-Encefálico, Coagulopatias e Tomografia Computorizada Inicial Normal (ECO-NCT)

Tiago RIBEIRO DA COSTA¹, Rodrigo BATATA¹, Susana OLIVEIRA², Armindo FERNANDES¹, Sérgio SOUSA¹, Filipe VAZ SILVA¹, Vasco SÁ PINTO¹, Márcia TIZZIANI¹, Eduardo CUNHA¹, Alfredo CALHEIROS¹

Acta Med Port 2025 Jan;38(1):16-22 • <https://doi.org/10.20344/amp.21661>

ABSTRACT

Introduction: According to the Portuguese clinical guidelines published in 1999, patients with traumatic brain injury and coagulopathies should remain in-hospital for 24 hours for clinical and image surveillance, despite having an admission computed tomography (CT) scan showing no intracranial lesions. Growing evidence suggests this practice is not only void of clinical relevance, but that it can also be potentially harmful for the patient. Nevertheless, up until now there is no published data concerning the economic impact of this clinical practice.

Methods: A cost analysis compared retrospective data from patients admitted to our emergency department during 2022 with a hypothetical scenario in which a patient with an admission CT scan without traumatic lesions was discharged. Clinical data was also retrieved concerning the rate of a delayed intracranial bleeding on 24-hour CT scan and mortality at a six-month-period after discharge. Direct costs for the national health service were determined in terms of funding and time invested by medical teams.

Results: From a sample of 440 patients, 436 remained in-hospital for a 24-hour clinical and image surveillance, of which only two (0.5%) showed a new intracranial lesion on the second CT-scan. Neither of these two patients required therapeutic measures to control bleeding and were discharged 36 hours after admission. Out of 440 patients, one patient (0.2%) died of cardiac arrest during the 24-hour surveillance period, despite having an initial normal CT scan showing no brain lesions. Our current surveillance practice directly amounted to €163 157.00, whereas the cost of our hypothetical scenario amounted to €29 480.00: a difference of €133 677.00. The application of our surveillance guideline also meant that nine emergency shifts were devoted to this task, compared to 4.6 hypothetical shifts if patients were discharged after an initial CT scan without traumatic intracranial lesions.

Conclusion: In spite of apparently not adding any clinical value to our practice, our in-hospital surveillance may represent a significant financial and time-consuming burden, costing five times as much and demanding our medical teams twice as much work when compared to a scenario without clinical surveillance and 24-hour CT scans.

Keywords: Anticoagulants; Costs and Cost Analysis; Craniocerebral Trauma/diagnostic imaging; Tomography, X-Ray Computed

RESUMO

Introdução: De acordo com as normas de orientação clínica portuguesas de 1999, os doentes com traumatismos cranioencefálicos e coagulopatias deverão ser mantidos em vigilância intra-hospitalar por um período de 24 horas para reavaliação clínica e imagiológica, mesmo quando não existem lesões intracranianas na tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE) inicial. Existe evidência científica crescente de que não só esta prática clínica poderá ser irrelevante, como também poderá gerar mais dano do que benefício. Não obstante, até à data não existem dados publicados acerca do impacto económico desta prática clínica.

Métodos: Através de uma análise de custos foram comparados os dados retrospectivos do nosso centro hospitalar, durante o ano de 2022 com os dados de um cenário hipotético em que um doente com uma TC-CE inicial normal teria alta clínica. Simultaneamente, foram obtidos dados clínicos relativamente à taxa de hemorragia tardia na imagem de TC-CE de 24 horas e à mortalidade a seis meses. Os custos diretos para o Serviço Nacional de Saúde foram determinados em termos monetários e tempo investido pela equipa médica.

Resultados: De uma amostra de 440 doentes, 436 mantiveram vigilância intra-hospitalar por um período de 24 horas com reavaliação clínica e imagiológica, de entre os quais apenas dois (0,4%) demonstraram uma lesão intracraniana na segunda imagem de TC-CE. Nenhum destes dois doentes necessitou de terapêutica dirigida para controlo da hemorragia, tendo tido alta às 36 horas. Do total dos 440 doentes, um (0,2%) faleceu durante o período de vigilância de 24 horas por motivo de paragem cardiorrespiratória, após a realização de uma imagem de TC-CE sem evidência de lesão intracraniana. A nossa prática de vigilância atual envolveu custos diretos estimados em €163 157,00, enquanto o cenário hipotético fez o total de €29 480,00, representando uma diferença de €133 677,00. A aplicação do protocolo de vigilância previsto na norma também implicou um investimento adicional de nove turnos de urgência dedicados a esta prática, comparativamente com apenas 4,6 turnos se os doentes tivessem tido alta após um TC-CE inicial normal.

Conclusão: Além de aparentemente poder não acrescentar valor clínico à população de doentes analisada, este protocolo de vigilância poderá representar um custo financeiro e de tempo significativo, com um dispêndio monetário cinco vezes superior, requerendo o dobro do trabalho por parte das nossas equipas médicas.

Palavras-chave: Anticoagulantes; Custos e Análise de Custos; Tomografia Computorizada; Traumatismo Crânio-Encefálico/diagnóstico por imagem

INTRODUCTION

According to the clinical guidance outlined in the national guideline for the management of traumatic brain injuries (TBI), published by Direção-Geral da Saúde in 1999, patients with coagulopathies and a history of TBI should

remain under in-hospital surveillance, undergoing a craniocerebral computed tomography (CT) scan after initial admission, subsequently followed by another CT scan approximately 24 hours after the traumatic event, including

1. Neurosurgery Department. Unidade Local de Saúde de Santo António. Porto. Portugal.

2. Porto Business School. Faculdade de Economia. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Tiago Ribeiro da Costa. tiagoribeirodacosta.nc@gmail.com

Recebido/Received: 12/04/2024 - **Aceite/Accepted:** 07/11/2024 - **Publicado/Published:** 02/01/2025

Copyright © Ordem dos Médicos 2025



cases where the initial imaging examination does not show new traumatic injuries.¹ In 2002, the European Federation of Neurological Societies published guidelines that advocated the same clinical and imaging surveillance approach.² However, in a subsequent review in 2012, they left open the possibility of forgoing the 24-hour follow-up CT imaging based on clinical criteria.³

In a prospective multicenter study, based on a national population sample and published in 2021 – “Prospective Observational Study of Hypocoagulated Head Trauma Patients with Normal Initial Computed Tomography (HIPTCN)” – Duarte-Batista *et al* concluded that, from a sample of 178 included patients, only four (2.3%) presented a new bleeding on the 24-hour follow-up image (NB24), and in three of these patients (1.7%) hospitalization was eventually required.⁴ None of these patients required surgical treatment, with hypocoagulation being reversed in one case and only interrupted in the remaining cases. Among the complications associated with the management, seven cases were also documented (five cases with agitation/confusion, one case with atrial fibrillation and one case with stridor and dyspnea).

A study has recently been published in this area, depicting various surveillance practices in this patient group, with different degrees of compliance by medical professionals to their implementation.⁵ Nevertheless, the results appear to converge with our national data, showing NB24 rates below 4%,⁶⁻¹¹ for which no targeted treatment implementation was necessary. Additionally, several risk factors with predictive power for identifying this group of patients with NB24 have been identified and include loss of consciousness associ-

ated with TBI, amnesia after TBI, non-TBI supraclavicular trauma, age over 65 years, and associated skull fracture.¹²⁻¹⁵

Although there have been several studies aimed at evaluating the clinical impact of this surveillance practice, there are still no published data regarding its economic impact. Therefore, we aimed to conduct an economic evaluation of the guideline implementation at our hospital center, through a cost analysis from the perspective of our national health service – Serviço Nacional de Saúde (SNS) – with the aim of understanding its economic impact in our reality. Additionally, clinical outcomes were analyzed in our cohort of patients with TBI and coagulopathies with initial CT imaging without traumatic intracranial injury, in order to complement our knowledge of the national epidemiology regarding this patient group.

METHODS

Study design

An observational retrospective study was conducted by reviewing electronic medical records at our hospital center [Unidade Local de Saúde de Santo António (ULSSA)], from which we developed a cost analysis model. This study followed the principles of the Helsinki Declaration of 2024 and was approved by the ethics committee of ULSSA/ICBAS under the number 2023.176 (146-DEFI/138-CE). During this analysis, the guidelines for economic evaluations of CHEERS/ISPOR were also applied.

Cost-analysis model structure

The cost analysis was based on an analytical decision

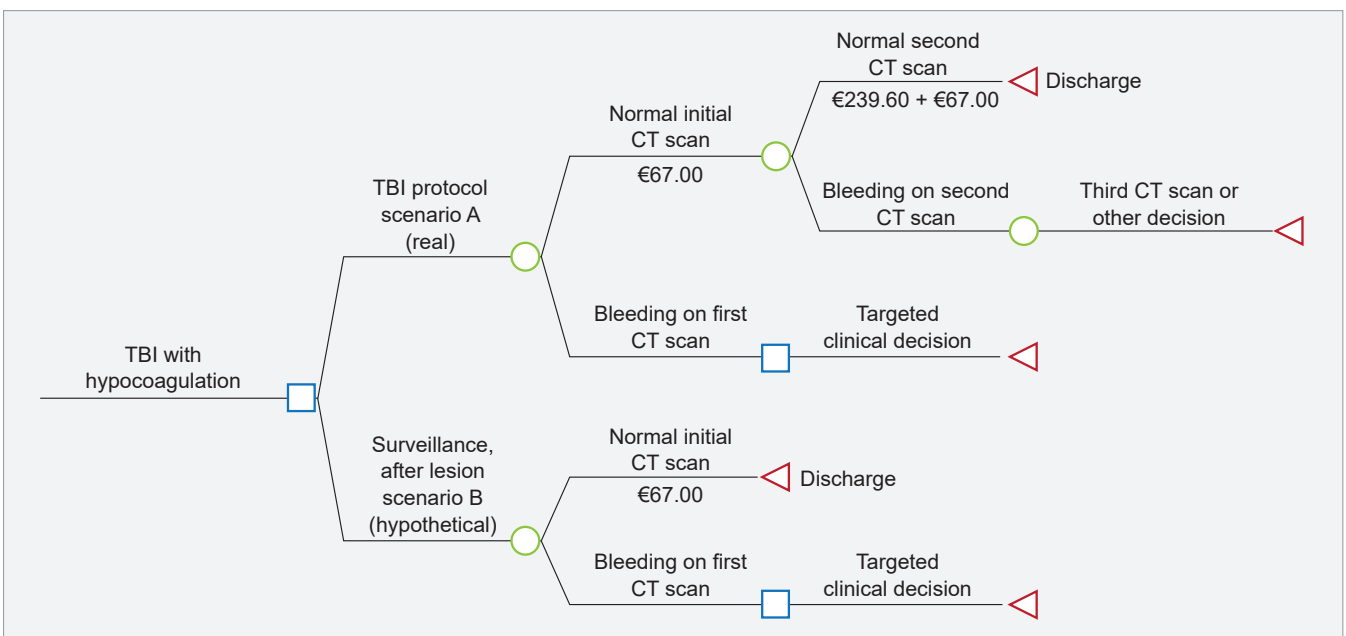


Figure 1 – Flowchart comparing scenarios A and B

model developed from a decision tree, designed with the support of TreeAge Pro Healthcare 2023 software (Fig. 1). In the first branch of the decision tree, we find a square that symbolizes the initial event of TBI in patients with coagulopathies. From there, two scenarios were analyzed:

- Scenario A: observed reality in the patient cohort of ULSSA, in which the national guideline for TBI surveillance was followed.
- Scenario B: hypothetical scenario of surveillance only in the event of a documented intracranial bleeding in the first CT scan, as advocated by clinical guidelines from other countries.

According to the results previously published in the scientific literature, the application of this cost analysis model is considered appropriate, assuming that both analyzed scenarios demonstrate clinical equivalence.^{4,6-11,16} The temporal observation horizon for both scenarios corresponds to the 24-hour surveillance recommended by the national TBI guideline. Additionally, clinical data were also collected for a six-month horizon, with the aim of obtaining information regarding associated mortality.

Clinical data

The study included patients with a history of TBI and coagulopathy, with initial CT scan showing no evidence of new intracranial bleeding observed in the emergency department of ULSSA in 2022. Inclusion and exclusion criteria are described in Table 1.

Among the analyzed patient group, we identified those who had a normal 24-hour follow-up CT scan and those who had new intracranial bleeding. In the latter group, clinical decision-making was analyzed to determine whether any additional medical or surgical therapy would be implemented. Data regarding patient demographics (age and sex), neurological condition at admission (Glasgow Coma Scale Score), trauma mechanisms, etiology of coagulopathy, and six-month mortality were also collected (Table 2). In the event of death within the first six months after the traumatic event, it was recorded whether the death occurred within the first 24 hours after discharge or later. The

information corresponding to the occurrence of mortality was obtained from the hospital records of ULSSA. Death certificates were not consulted in cases of mortality occurring after this 24-hour period, as the primary objective of this study concerned the evaluation and comparison of clinical and economic outcomes within this specific timeframe.

All cases of non-compliance with the TBI guideline due to refusal or discharge against medical advice were also recorded (Table 2). The etiology of coagulopathy was characterized as pharmacological and non-pharmacological, with the former further subdivided into anticoagulation due to direct oral anticoagulants (DOAC), vitamin K antagonists (VKA), and heparins.

All included patients had their anticoagulation therapy suspended during the observation period and resumed this

Table 2 – Sample characteristics

Age	
Average:	80.5 years
Sex	
Male:	196 (44.5%)
Female:	244 (55.5%)
Coagulopathy	
DOAC	348 (79.1%)
AVK	86 (19.5%)
Enoxaparin	3 (0.7%)
Liver failure	2 (0.4%)
Haemophilia	1 (0.2%)
Glasgow Coma Scale Presentation	
15	360 (81.8%)
14	78 (17.7%)
13	2 (0.4%)
Trauma mechanism	
Fall from standing height	408 (92.7%)
Fall from over standing height	21 (4.8%)
Direct impact	11 (2.5%)
Mortality	
< 24 hours before discharge	1 (0.2%)
> 24 hours after discharge	27 (6.1%)
Indeterminate cause	4 (0.9%)
Cardiopulmonary arrest	9 (2.0%)
Respiratory tract infection	5 (1.1%)
Urinary tract infection	3 (0.7%)
Gastrointestinal bleeding	2 (0.4%)
Ischemic or hemorrhagic stroke	2 (0.4%)
Progression of oncological disease	2 (0.4%)
Bacteriemia	1 (0.2%)

Table 1 – Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	
Admission for TBI in the last 24 hours, in the emergency department of ULSSA	
Age above 18 years	
Coagulopathy: Pharmacological or non-pharmacological	
Initial CT scan without intracranial bleeding <i>de novo</i>	
Exclusion criteria	
Patients on vitamin K antagonists, with INR values < 1.4	
TBI more than 24 hours prior	

medication only after follow-up imaging showed no new intracranial bleedings.

Costs for the National Health Service

The costs for the SNS were calculated based on the cost-tables provided in the annual analytical accounting report of 2022, drafted by the Management Department of ULSSA. According to this report, the 24-hour stay in the emergency department is priced at €239.60 per case, which corresponds to the cost of a patient's stay in the surgical area of ULSSA, including the costs associated with their monitoring and provision of healthcare (including medication and associated consumables) (Table 3). It should be recognized that the method of calculating this value is confidential, so it may include both fixed and variable costs for each of the patients analyzed. The cost associated with each CT scan is priced at €67.00, as stipulated in decree n.º 254/2018, published by the Portuguese government in the Regional Legislative Decree (Table 3).¹⁷

In addition to these direct costs, the costs associated with the time spent by each medical professional when implementing the TBI surveillance guideline were also estimated. This guideline involves medical history taking, patient observation, clinical information recording, diagnostic imaging examination, patient handover between medical specialties, essential medication prescribing during in-hospital stay, communication of the plan with family members and/or caregivers, clinical and imaging reevaluation, and discharge decision. During clinical practice (scenario A), our research team measured the average time required to observe and to make clinical decisions regarding these patients, reaching a minimum value of 15 minutes. Therefore, it is considered necessary to allocate a minimum of 15 minutes of work for the completion of all these medical activities, according to the authors' experience. In the case of the hypothetical scenario (scenario B), since a normal initial CT scan would necessarily determine clinical discharge, only the following activities would be considered necessary: medical history taking, patient observation, clinical informa-

tion recording, diagnostic imaging examination viewing, and discharge determination. Since there is no data available to accurately calculate the additional time required to comply with scenario A, we assumed that these procedures would take half the working time needed to comply with scenario B (Table 4).

RESULTS

In total, 440 patients were included, with an average age of 80.5 years, among whom only two (0.4%) presented a new intracranial lesion on the 24-hour follow-up CECT scan. Among this sample population, four patients were admitted for in-hospital surveillance in the emergency department but were discharged against medical advice or abandoned treatment, resulting in a total of 436 patients who completed the assessment. None of these 440 patients were admitted to the hospital ward; therefore, the entire surveillance process took place in the emergency department, with no additional costs generated from hospital admissions.

Regarding the neurological assessment of our population, 360 patients (81.8%) scored 15 points on the Glasgow Coma Scale, 78 patients (17.7%) scored 14, and only two patients (0.2%) scored 13 (Table 2). The majority of these traumatic incidents resulted from falls from standing height (408 patients - 92.7%), while the remainder occurred due to falls from a height greater than standing height (21 patients - 4.8%) or direct impact head trauma (11 patients - 2.5%) (Table 2).

The identified coagulopathies were distributed as follows:

- Four hundred and thirty-seven (99.3%) patients with pharmacological coagulopathy, among whom 348 (79.1%) had taken DOAC, 86 (19.5%) had taken VKA, and three (0.7%) had received enoxaparin;
- Two (0.4%) patients with coagulopathy due to chronic liver disease, and one (0.2%) patient with coagulopathy secondary to hemophilia.

The costs associated with scenario A include in-hospital surveillance (i.e., patients' stay in the emergency department) – €104 465.00 (€239.60 x 436) – and the CT scans – €58 424.00 [€67.00 x (436 x 2)], for patients who complied with the assessment. Additionally, the cost associated with imaging was added for the four patients who were discharged against medical advice or abandoned treatment –

Table 3 – Hospital costs

	CT scan (unitary cost)	24-hour surveillance (vigilance and overall care)
Cost	€67.00	€239.60

Table 4 – Scenario costs

	Initial CT scan Number (cost)	24-hour CT scan Number (cost)	24-hour in-hospital surveillance	Total cost
Scenario A (real scenario)	440 (€29 480.00)	436 (€29 212.00)	436 (€104 465.00)	€163 157.00€
Scenario B (hypothetical scenario)	440 (€29 480.00)	0	0	€29 480.00

$$\text{Cost} = 436 \times [\text{€}239.60 + (\text{€}67.00 \times 2)] + 4 \times \text{€}67.00 = \text{€}163\,157.00$$

Figure 2— Applied formula for costs to scenario A

€268.00 (€67.00 x 4). This amounts to €163 157.00 (Fig. 2). Regarding scenario B, we considered only the cost of an initial CT scan, totaling €29 480 (€67.00 x 440) (Fig. 3).

The difference in costs directly associated with health-care between the two scenarios amounts to €133 677.60.

Considering the time investment of medical professionals in the management of this patient group, scenario A requires 109 hours and 30 minutes of work [15 minutes x 436 (number of patients who complied with the assessment)] + [7.5 minutes x 4 (number of patients who did not comply with the assessment)], which is equivalent to approximately nine shifts of 12-hour emergency work. Scenario B would require 55 hours of work, equivalent to approximately 4.6 shifts of 12-hour emergency work, or 4.4 shifts less than scenario A.

Both patients with NB24 had risk factors described in the scientific literature for the occurrence of new bleeding, namely the presence of non-TBI supraclavicular trauma and age equal to or greater than 75 years. Neither of the patients had a skull fracture on the initial CT scan. In one of these patients, coagulopathy reversal therapy with prothrombin complex was implemented, resulting in complete resolution of the lesion documented in a new 24-hour follow-up scan. In the other patient, anticoagulation was suspended, and they were discharged, being reevaluated after seven days with a repeat CT scan showing signs of resorption of the previously documented lesion. None of these risk factors were identified in all other patients in our sample without a NB24.

During the analysis period, 28 patients died, with only one (0.2%) of these cases occurring during the 24-hour surveillance period, with the cause of death not directly associated with the trauma. The patient was a 95-year-old female with severe dementia, anticoagulated for atrial fibrillation, who experienced a sudden cardiac arrest while undergoing a 14-hour in-hospital observation. A brain CT scan was performed approximately eight hours after the traumatic brain injury, showing no evidence of brain trauma. The patient remained neurologically stable until the cardiac arrest. The remaining patients were discharged from the hospital and died over 72 hours later, also from causes not associated with the traumatic event under analysis. Of note, one

patient died one month after the traumatic brain injury with a new intracranial bleeding without trauma history. The patient had been discharged after a second normal brain CT scan and reinitiated anticoagulation. One month later, the patient had a massive intracranial bleeding which caused her death. In four of these 28 patients, it was not possible to determine the cause of death: one died seven days after the traumatic brain injury, while the other three died more than one month later. In these cases, the cause of death was labeled as “indeterminate” in Table 2.

DISCUSSION

This economic evaluation corresponds to a single-center and retrospective study, and as such, it suffers from some intrinsic limitations, notably the inability to extrapolate our data to the national reality. In fact, this study represents the reality of only one neurosurgical center, although this national TBI guideline (corresponding to scenario A) describes practices that are present in other hospitals across our country. However, since the guideline represents a normative value of clinical practice in the national territory, accounting for all seven hospitals with neurosurgical care in the emergency department,¹⁸ the expected cost for the SNS during the year 2022 amounts to €1 142 099.00 (scenario A x seven neurosurgical centers), with the difference between scenarios A and B being equivalent to €935 739.00. However, it should be noted that this is not a precise and rigorous economic assessment. On the one hand, it may underestimate the true costs of guideline adherence on a national scale, since not all hospitals managing these patients in Portugal have neurosurgical departments (and thus are not included in this calculation). On the other hand, it may also introduce bias due to the heterogeneity in case mix among the different neurosurgical departments across the country. It is worth noting that this is an underestimated value since it does not cover all national hospitals complying with this guideline, making its estimation difficult. If we consider the application of this guideline over the past 10 years, the national differences between scenarios A and B would correspond to €9 357 390.00. This is an extrapolation that does not account for external economic effects, such as the inflation rate, but still allows us to envision the

$$\text{Cost} = \text{Number of patients complying with the TBI protocol} \times [\text{€}239.60 + (\text{€}67.00 \times 2)] + \text{Number of patients not complying with the TBI protocol} \times \text{€}67.00$$

Figure 3 – Formula for costs

overall impact of this clinical practice on the SNS, especially considering that it started in 1999.

It is also important to note that one of the caveats of our analysis is the potential overestimation of the final value of €239.60 due to the inclusion of both fixed and variable costs, given the confidentiality of the calculation method. While this represents a limitation in our economic analysis, it is, in our perspective, the only method available to estimate the cost for these patients. Additionally, we recognize the difficulty in precisely determining the cost savings related to chronic medication, as even when patients are at home, some of this medication is subsidized by the government. This further underscores the potential overestimation of the total cost savings attributed to the non-compliance with this guideline.

We acknowledge that there are other direct costs associated with complying with this guideline which were not presented due to the impossibility of their objective quantification, such as the cost associated with hospital transportation provided by the SNS. In addition to these, there are indirect costs unrelated to healthcare, namely, the loss of productivity and working hours, especially for family members, considering that in most cases the patients are elderly and, therefore, retired.

In an economic evaluation, we cannot overlook the opportunity cost associated with the investment of medical and other healthcare professionals' work in complying with this surveillance guideline, which may limit their availability to dedicate time to other patients, thereby hindering adequate healthcare practice for each patient in our SNS.

Our analysis combines economic and clinical data, which converge in the same direction as data already published in other countries, thus highlighting the need to adapt our clinical activity to the epidemiology of the population we treat. With an NB24 rate of 0.4%, without apparent clinical repercussions on our sample, and an associated cost difference of at least €133 677.00 in ULSSA, our data demonstrate that this surveillance constitutes an additional cost for the SNS, without a clear clinical benefit.

It should also be noted that during the surveillance period recommended by the traumatic brain injury guidelines (scenario A), only one major complication was recorded, contrasting with the complications observed by other authors.⁴ This complication did not occur in any of the NB24 cases but rather in a patient whose initial CT scan showed no evidence of traumatic lesions, likely having suffered a sudden death event of cardiogenic origin given the previously described comorbidities, which may have occurred independently of the guideline implementation. Therefore, we believe it should not be classified as a complication resulting from the guideline implementation, and, as such, it was not included in the economic impact assessment. If, at

the time of this fatality, the brain trauma surveillance guideline in effect at our hospital had been like that of scenario B, it is possible that this death would have occurred outside the hospital. However, since the initial CT scan was normal, there would still have been no additional neurological surveillance measures to offer this patient, and in the event of a new cardiogenic event, the patient should have received the same care as any other individual in an out-of-hospital setting, including the activation of emergency services and hospital referral if warranted. Given the patient's previously mentioned comorbidities, the occurrence of a sudden cardiac arrest would not likely trigger a medico-legal autopsy if it had happened outside the hospital, as there is a highly plausible cause of death: most likely an arrhythmic event in a globally frail patient.

Considering that our data, along with the findings of Duarte-Baptista *et al*,⁴ do not demonstrate a clinical benefit from maintaining 24-hour surveillance for this patient group, we believe it is reasonable to consider that the omission of such surveillance seems unlikely to contribute to complications within the first 24 hours post-discharge. This raises an important point for further discussion: if no other European countries with published brain trauma injury guidelines require such surveillance, where is the evidence of increased complications and mortality due to the absence of 24-hour monitoring in these same countries?

CONCLUSION

The application of the national TBI guideline at ULSSA represents significant costs. Historically, it is justified by the prevention of complications that, in our sample, did not occur in a clinically relevant manner, similar to what has been published by other European hospitals.

Assuming that all other conditions remain unchanged regarding compliance with this guideline in the other hospitals across our country, we can thus understand the impact of its implementation on the SNS.

The inherent limitations of our study lead to an underestimated evaluation of the real economic impact of this guideline on the SNS but still allow for a more informed discussion regarding the relevance of its revision. Subsequent studies encompassing other hospital centers (with and without neurosurgery departments) may provide a more accurate estimate of the clinical impact and the costs of this guideline on the SNS and help identify each hospital's heterogeneities, thereby presenting a clinical and economic scenario closer to our national reality.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

TRC, RB: Study conception and design; data acquisition, analysis and interpretation; writing and critical review of the manuscript.

SO, AF, SS, FVS, VSP, MT, EC, AC: Study design; data analysis and interpretation; writing and 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 October 2024.

REFERENCES

1. Direção-Geral da Saúde. Protocolo nacional para a abordagem dos traumatismos crânio-encefálicos. 1999. [cited 2024 Aug 21]. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/circular-normativa-n-05gabdg-de-05051999-pdf.aspx>.
2. Vos PE, Battistin L, Birbamer G, Gerstenbrand F, Potapov A, PrevecT, et al. EFNS guideline on mild traumatic brain injury: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2002;9:207-19.
3. Vos PE, Alekseenko Y, Battistin L, Ehler E, Gerstenbrand F, Muresanu DF, et al. Mild traumatic brain injury: mild traumatic brain injury. *Eur J Neurol*. 2012;19:191-8.
4. Duarte-Batista P, Farinha NC, Marques R, Páscoa Pinheiro J, Silva J, Tuna R, et al. HIPTCN: prospective observational study of hypocoagulated head trauma patients with normal admission computed tomography scan. *Acta Med Port*. 2021;34:413-9.
5. Lagares A, Castaño-Leon AM, Richard M, Tsitsopoulos PP, Morales J, Mihai P, et al. Variability in the indication of brain CT scan after mild traumatic brain injury. A transnational survey. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2023;49:1189-98.
6. Turcato G, Cipriano A, Zaboli A, Park N, Riccardi A, Santini M, et al. Risk of delayed intracranial haemorrhage after an initial negative CT in patients on DOACs with mild traumatic brain injury. *Am J Emerg Med*. 2022;53:185-9.
7. Hadwe SE, Assamadi M, Barrit S, Gianni D, Haidich AB, Goulis DG, et al. Delayed intracranial hemorrhage of patients with mild traumatic brain injury under antithrombotics on routine repeat CT scan: a systematic review and meta-analysis. *Brain Inj*. 2022;36:703-13.
8. Covino M, Manno A, Della Pepa GM, Piccioni A, Tullo G, Petrucci M, et al. Delayed intracranial hemorrhage after mild traumatic brain injury in patients on oral anticoagulants: is the juice worth the squeeze? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25:3066-73.
9. Antoni A, Wedrich L, Schauerl M, Höchtl-Lee L, Sigmund IK, Gregori M, et al. Management of traumatic brain injury in patients with DOAC

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.

- therapy—are the “new” oral anticoagulants really safer? *J Clin Med*. 2022;11:6268.
10. Wang S, Meagher M, Mullin E, Brown C, Skicki EJ. Routine repeat imaging is unnecessary for coagulopathic patients sustaining head trauma. *Am Surg*. 2022;88:1754-9.
11. Leitner L, El-Shabrawi JH, Bratschitsch G, Eibinger N, Klim S, Leitner A, et al. Risk adapted diagnostics and hospitalization following mild traumatic brain injury. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2021;141:619-27.
12. Turcato G, Cipriano A, Park N, Zaboli A, Ricci G, Riccardi A, et al. Decision tree analysis for assessing the risk of post-traumatic haemorrhage after mild traumatic brain injury in patients on oral anticoagulant therapy. *BMC Emerg Med*. 2022;22:47.
13. Cipriano A, Park N, Pecori A, Bionda A, Bardini M, Frassi F, et al. Predictors of post-traumatic complication of mild brain injury in anticoagulated patients: DOACs are safer than VKAs. *Intern Emerg Med*. 2021;16:1061-70.
14. Turcato G, Zaboli A, Zannoni M, Ricci G, Zorzi E, Ciccariello L, et al. Risk factors associated with intracranial bleeding and neurosurgery in patients with mild traumatic brain injury who are receiving direct oral anticoagulants. *Am J Emerg Med*. 2021;43:180-5.
15. Fuller G, Sabir L, Evans R, Bradbury D, Kuczawski M, Mason SM. Risk of significant traumatic brain injury in adults with minor head injury taking direct oral anticoagulants: a cohort study and updated meta-analysis. *Emerg Med J*. 2020;37:666-73.
16. Rudmik L, Drummond M. Health economic evaluation: Important principles and methodology. *Laryngoscope*. 2013;123:1341-7.
17. Portugal. Portaria n.º 254/2018. Diário da República, I Série, n.º 173 (2018/09/07), p.4497-706.
18. Sociedade Portuguesa de Neurocirurgia. Serviços de neurocirurgia em Portugal. [cited 2024 Aug 21]. Available from: <https://spnc.pt/lista-de-servicos-e-directores-de-servico/>.

Infeções Associadas aos Cuidados de Saúde em Idade Pediátrica: 10 Anos de Experiência num Serviço de Cuidados Intensivos

Healthcare-Associated Infections in Pediatric Patients: A Decade of Experience in an Intensive Care Unit

Cátia MARTINS✉*, Daniela LIMA*, Mariana CORTEZ FERREIRA¹, Joana VERDELHO ANDRADE^{1,2}, Andrea DIAS^{1,2}
Acta Med Port 2025 Jan;38(1):23-36 • <https://doi.org/10.20344/amp.22279>

RESUMO

Introdução: As infeções associadas aos cuidados de saúde são uma causa importante de morbimortalidade na população pediátrica, representando um problema crescente nos serviços de cuidados intensivos. Contudo, existem poucos estudos que caracterizam a realidade destas infeções na população pediátrica portuguesa. Este estudo pretendeu avaliar a sua prevalência num serviço de cuidados intensivos pediátrico português, identificando os microrganismos mais frequentes e o respetivo perfil de resistência aos antibióticos.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo que incluiu os doentes admitidos num serviço de cuidados intensivos pediátrico entre 1 de janeiro de 2014 e 31 de dezembro de 2023, com diagnóstico de infeções associadas aos cuidados de saúde durante o internamento.

Resultados: Identificaram-se 248 casos, correspondendo a uma prevalência de 6,3%, a maioria em lactentes. As infeções mais frequentes foram pneumonia (45,2%) e bacteriemia (14,5%), sendo os agentes infecciosos mais comuns os Gram negativos, nomeadamente a *Escherichia coli*, a *Pseudomonas aeruginosa* e a *Klebsiella pneumoniae*. Observou-se um aumento global das resistências antibióticas nos últimos cinco anos (2019 - 2023). A taxa de infeção por bactérias produtoras de ESBL, MRSA e ERC foi, respetivamente, 8,5%, 1,6% e 0,4%, superior nos anos 2019 - 2023. Houve 45 colonizações em 41 doentes (num total de 97 pesquisas realizadas): 40 a ESBL e 5 a ERC (sem colonizações por MRSA). A sépsis ocorreu em 29,8% dos casos e a mortalidade foi de 11,7% (4,0% devido à IACS). A exposição a tubo endotraqueal e a ventilação invasiva de longa duração associaram-se a maior probabilidade de desenvolver pneumonia (OR = 2,5; IC 95%, 1,1 a 5,9; $p = 0,03$; e OR = 1,9; IC 95%, 1,1 a 3,4; $p = 0,011$; respetivamente).

Conclusão: É fundamental implementar estratégias eficazes para prevenir e controlar a disseminação das bactérias resistentes, assegurando a eficácia das terapêuticas atuais, a segurança dos doentes e a proteção da saúde pública.

Palavras-chave: Criança; Cuidados Intensivos; Infeção Hospitalar; Resistência Microbiana a Medicamentos; Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos

ABSTRACT

Introduction: Healthcare-associated infections are an important cause of morbidity and mortality in the pediatric population and a growing problem in intensive care services. However, limited data are available on these infections in the Portuguese pediatric population. This study aimed to estimate its prevalence rate in a Portuguese pediatric intensive care unit, identifying the most frequent microorganisms and their antibiotic resistance profiles.

Methods: A retrospective cohort study was conducted, including patients admitted to a pediatric intensive care unit between January 1, 2014 and December 31, 2023, who were diagnosed with healthcare-associated infections during hospitalization.

Results: A total of 248 nosocomial infections were identified, corresponding to a prevalence rate of 6.3%, mostly in infants. Pneumonia (45.2%) and bacteremia (14.5%) were the most frequent infections. Gram-negative bacteria, specifically *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae*, were the most common pathogens. Over the last five years (2019 - 2023), there was a global increase in antibiotic resistance. The prevalence of infections with ESBL-producing bacteria, MRSA and ERC was 8.5%, 1.6%, and 0.4%, respectively, higher in the period from 2019 to 2023. Among 97 screening tests, 45 colonizations were identified in 41 patients: 40 with ESBL and 5 with ERC, with no MRSA colonizations detected. Sepsis occurred in 29.8% of cases, and the mortality rate was 11.7%, with 4.0% directly attributed to healthcare-associated infections. Risk factors for pneumonia included exposure to endotracheal tubes and prolonged invasive ventilation (OR = 2.5; 95% CI, 1.1 to 5.9, $p = 0.03$; and OR = 1.9; 95% CI, 1.1 to 3.4, $p = 0.011$; respectively).

Conclusion: Implementing effective strategies to prevent and control resistant bacteria is essential to safeguard current therapies, enhance patient safety, and protect public health.

Keywords: Child; Critical Care; Cross Infection; Drug Resistance, Microbial; Intensive Care Units, Pediatric

*: Co-primeiras autoras

1. Serviço de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Pediátrico. Unidade Local de Saúde de Coimbra. Coimbra. Portugal.

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

✉ Autor correspondente: Cátia Martins. aitacmartins@gmail.com

Recebido/Received: 06/09/2024 - Aceite/Accepted: 04/12/2024 - Publicado/Published: 02/01/2025

Copyright © Ordem dos Médicos 2025



KEY MESSAGES

- A prevalência de infeções associadas aos cuidados de saúde (IACS) neste estudo foi semelhante a outros estudos internacionais. A maioria dos casos ocorreu em lactentes e crianças com antecedentes pessoais de patologia cardíaca ou perinatal. As infeções por microrganismos produtores de ESBL, ERC e MRSA aumentou no segundo período do estudo (entre 2019 e 2023), embora as taxas de colonização por estes microrganismos tenham sido inferiores às descritas a nível mundial.
- Existem poucos estudos sobre as IACS em serviços de Cuidados Intensivos Pediátricos, e a vigilância contínua com o conhecimento dos microrganismos mais comuns, assim como as resistências antibióticas habituais, é importante para a prescrição antibiótica adequada.
- Foi observado um aumento de resistências antibióticas, que embora não sendo estatisticamente significativo, alerta para a necessidade de estratégias preventivas e prescrição prudente de antibióticos. Estes permanecem fundamentais para prevenir a transmissão cruzada e assegurar a proteção dos doentes e a sustentabilidade do sistema de saúde.

INTRODUÇÃO

As infeções associadas aos cuidados de saúde (IACS), ou infeções nosocomiais, são a complicação mais frequente dos internamentos hospitalares e uma causa importante de morbimortalidade na população pediátrica.¹⁻³ Representam um problema crescente, sobretudo em serviços de Cuidados Intensivos Pediátricos (SCIP). Os doentes internados nestes serviços apresentam uma probabilidade duas vezes superior de contrair uma infeção nosocomial relativamente aos doentes internados noutras enfermarias.⁴ Um dos principais fatores de risco associado às IACS são os dispositivos médicos invasivos, amplamente utilizados em serviços de cuidados intensivos, que acarretam um importante risco de colonização por bactérias e fungos.⁵ As IACS mais frequentemente descritas são a pneumonia associada ao ventilador, a infeção do trato urinário relacionada com a sonda vesical e a bacteriemia associada ao cateter venoso central.⁴ Os seus agentes causais podem ser bactérias, vírus ou fungos, de forma isolada ou combinada.⁶

Dentro da população pediátrica internada em SCIP, os recém-nascidos (RN) são um grupo particularmente vulnerável a estas infeções, sendo o baixo peso ao nascimento, a prematuridade, a ventilação mecânica, a punção venosa e a encefalopatia hipóxico-isquémica, fatores de risco importantes neste grupo etário.⁶ A estes fatores associam-se ainda um sistema imunitário imaturo e a necessidade frequente de recorrer a dispositivos invasivos.⁷⁻⁹

Além de potencialmente fatais, as IACS associam-se a internamentos prolongados, com aumento das resistências a antimicrobianos e, conseqüentemente, a piores resultados em saúde.⁵ Contribuem ainda para um aumento dos custos relacionados com a saúde, tratando-se de um problema que afeta não só o bem-estar do doente, bem como a qualidade dos serviços de saúde prestados.¹⁰⁻¹²

Apesar da principal ferramenta contra as infeções bacterianas serem os antibióticos, as bactérias multissensíveis

tornam-se resistentes devido ao seu uso por vezes indiscriminado, limitando as opções terapêuticas e aumentando os riscos de falência terapêutica.¹³ É na população pediátrica, sobretudo em lactentes, que se encontra o maior número de infeções com bactérias multiresistentes.^{13,14} A transmissão de agentes infecciosos entre doentes e por profissionais de saúde e o uso irracional de antibióticos são fatores preveníveis, envolvidos neste tipo de infeções.²

Estima-se que a prevalência de infeções adquiridas em SCIP varie entre 9% e 37% na Europa e Estados Unidos da América, representando as IACS e as respetivas resistências aos antimicrobianos uma ameaça à saúde pública global.⁴ Contudo, existem poucos estudos a caracterizar as IACS na população portuguesa em idade pediátrica, sendo essencial conhecer o ponto de situação atual da realidade portuguesa.

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência das infeções nosocomiais num SCIP português ao longo dos últimos 10 anos e analisar quais os microrganismos mais frequentes e o respetivo perfil de resistência a antibióticos.

MÉTODOS

Desenho do estudo e seleção da amostra

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo observacional e analítico com inclusão de todas as crianças e adolescentes (idade < 18 anos) admitidos no SCIP do Hospital Pediátrico (HP) da Unidade Local de Saúde (ULS) de Coimbra, entre 1 de janeiro de 2014 e 31 de dezembro de 2023, com diagnóstico de IACS estabelecido durante o internamento. Esta é uma amostra de conveniência, pelo que o tamanho amostral foi definido pelo número total de IACS no SCIP durante o período do estudo.

O SCIP do HP é uma unidade médico-cirúrgica neonatal e pediátrica. É o único serviço de cuidados intensivos para a idade pediátrica na região Centro de Portugal.

Colheita de dados

Os dados recolhidos foram obtidos através da consulta dos processos clínicos, de acordo com o Regulamento Geral de Proteção de Dados, respeitando os princípios éticos estabelecidos na Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial e este estudo foi realizado com a aprovação da Comissão de Ética da ULS Coimbra (processo número OBS.SF.191-2023).

A IACS define-se como uma infeção que surge pelo menos 48 horas após a admissão no internamento e que não estava presente antes ou no momento de admissão hospitalar. O seu diagnóstico foi baseado na Classificação Internacional de Doenças, 9.^a Revisão, Modificação Clínica (CID-9-MC) para a codificação de diagnósticos e procedimentos.

Foram analisadas características demográficas e clínicas, nomeadamente: sexo, idade, antecedentes pessoais internamentos prévios e respetivas datas, proveniência, diagnóstico à admissão, dispositivos utilizados [cateter venoso central (CVC), tubo endotraqueal (TET), sonda vesical (SV), drenos, nutrição parentérica ou outros] e respetiva duração de utilização, intervenção cirúrgica durante o internamento, colonização por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), enterobactérias produtoras de beta lactamases de espectro alargado (ESBL) ou enterobactérias resistentes a carbapenemos (ERC), tipo de infeção, microrganismo isolado, produto biológico de isolamento, resistências antimicrobianas identificadas, tratamento, duração de internamento e evolução clínica.

No SCIP do HP a pesquisa de colonização por ESBL e ERC (à admissão e a cada 10 dias durante o internamento) foi iniciada em 2018. Já no que diz respeito à pesquisa de MRSA, esta só foi iniciada em 2020 (realizada à admissão). Inicialmente a pesquisa era realizada apenas em doentes com fatores de risco para colonização por gérmeses multiresistentes, nomeadamente internamento ou cirurgia prévia (Norma n.º 018/2014 atualizada a 27/04/2015)¹⁵ e mais recentemente a pesquisa destas colonizações passou a ser efetuada a todos os doentes admitidos de acordo com a norma em vigor da Direção-Geral da Saúde para serviços de internamento (Norma n.º 004/2023 de 29/05/2023).¹⁶

Foi considerado internamento prévio se o doente esteve internado nos 30 dias anteriores. Foi considerada imunossupressão se o doente foi submetido a transplante prévio, se estava sob terapêutica imunossupressora (quimioterapia, radioterapia e corticoterapia) ou se tinha diagnóstico de imunodeficiência primária. Considerou-se prematuridade nos casos de doentes com idade gestacional ao nascimento inferior a 37 semanas. A sépsis foi definida como infeção suspeita ou confirmada com um *score* de sépsis de Phoenix ≥ 2 , incluindo disfunção respiratória, cardiovascular, da coagulação, e/ou neurológica.¹⁷ Foi considerado

TET de curta duração quando a utilização deste dispositivo foi inferior a 21 dias e de longa duração quando o tempo de entubação foi de 21 dias ou mais.^{18,19}

As taxas de infeção foram calculadas dividindo o número de casos de cada tipo de infeção pelo número total de infeções identificadas. A taxa de colonização foi determinada dividindo o número de colonizações ESBL/ERC/MRSA pelo número total de pesquisas de colonização realizadas. Para o cálculo da taxa de resistências, dividiu-se o número de microrganismos resistentes a um determinado grupo de antibióticos pelo número total de microrganismos testados para esse mesmo grupo. A prevalência de IACS foi calculada dividindo o número de casos de IACS pelo número total de internamentos durante o período do estudo.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com recurso ao programa IBM®SPSS® Statistics versão 27. As variáveis categóricas são apresentadas como frequências absolutas e percentagens. As variáveis contínuas são apresentadas como média e desvio-padrão (DP) em caso de distribuição normal ou como mediana e amplitude interquartil (AIQ) se distribuição não normal. A normalidade da distribuição foi verificada através do teste de Shapiro-Wilk. Na análise bivariada foi utilizado o teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher quando apropriado. Consideraram-se estatisticamente significativos os resultados com valor *p* inferior a 0,05. A relação entre variáveis foi investigada através do cálculo do *odds ratio*, sendo considerado significativo apenas quando o intervalo de confiança não incluía o valor 1. Foi realizada uma análise de poder *a priori* com objetivo de atingir um poder estatístico de 0,8 e um nível de significância (α) de 0,05, determinando que o tamanho mínimo da amostra seria de 88 indivíduos.

Adicionalmente, foi realizada uma análise de sobrevivência com recurso à curva de Kaplan-Meier para avaliar a relação entre o tempo de utilização de dispositivos e o desenvolvimento de infeções.

RESULTADOS

Durante o período do estudo houve 3913 internamentos de crianças e adolescentes no SCIP do HP, correspondendo a uma média \pm DP de $391,3 \pm 17,6$ internamentos por ano. Neste período, foram identificados 248 casos de IACS adquiridas no serviço, o que se traduz numa prevalência de 6,3%. A distribuição das IACS durante o período de estudo foi variável ao longo dos anos (Fig. 1), com um mínimo de 19 casos em 2020 e 2022 e um máximo de 32 casos em 2019 (média \pm DP de $24,8 \pm 4,4$ casos por ano). Na Fig. 2 estão apresentados os casos de infeção por 1000 dias de dispositivo (dados apenas disponíveis após 2019).

A caracterização da amostra encontra-se apresentada

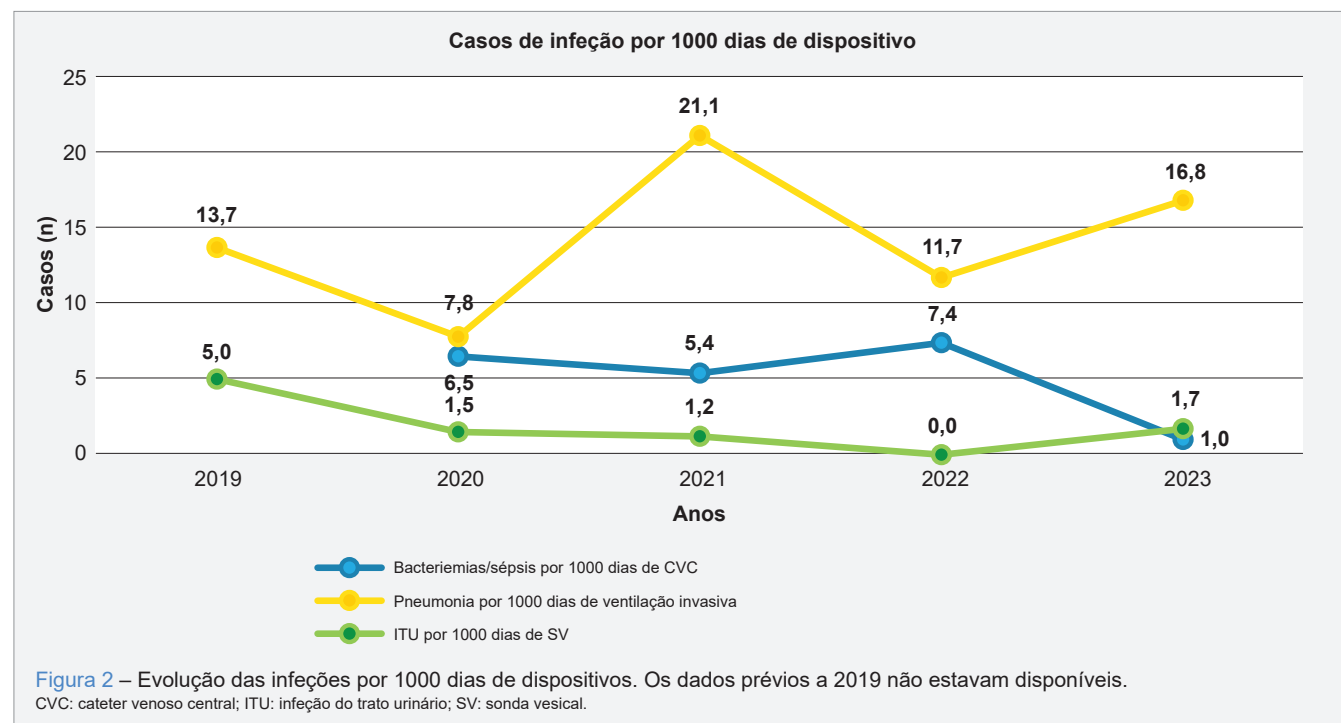
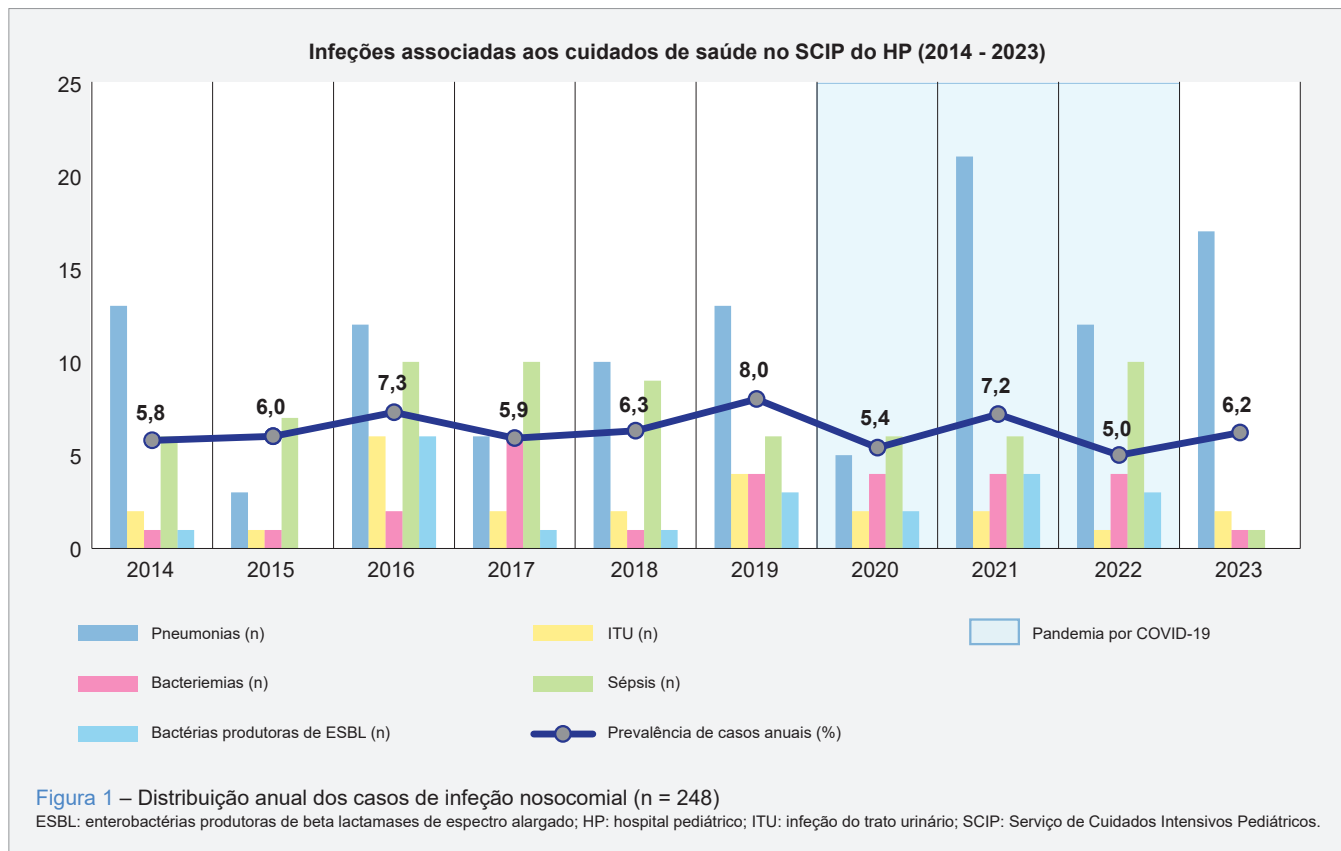


Tabela 1 – Caracterização demográfica e clínica da amostra

Características	n (%)
Sexo	
Masculino	144 (58,1%)
Idade à admissão no SCIP	
≤ 28 dias	75 (30,2%)
[29 dias - 1 ano[63 (25,4%)
[1 - 5 anos]	37 (14,9%)
[6 - 9 anos]	17 (6,9%)
≥ 10 anos	56 (22,6%)
Antecedentes pessoais	
Patologia cardíaca	56 (22,6%)
Patologia perinatal	37 (14,9%)
Patologia gastrointestinal	34 (13,7%)
Patologia oncológica	28 (11,3%)
Patologia neurológica	16 (6,5%)
Patologia endocrinológica	5 (2,0%)
Patologia urológica	3 (1,2%)
Outro	7 (2,7%)
Imunossupressão	30 (12,1%)
Internamento prévio	109 (43,9%)
Proveniência	
Outro hospital	77 (31,0%)
Outro internamento médico	53 (21,4%)
Outro internamento cirúrgico	44 (17,7%)
UCIN	38 (15,3%)
SU	36 (14,5%)
Destino	
Outro internamento médico	113 (45,6%)
Outro internamento cirúrgico	70 (28,2%)
Outro hospital	21 (8,5%)
UCIN	7 (2,8%)
Domicílio	8 (3,2%)
Óbito	29 (11,7%)

SCIP: Serviço de Cuidados Intensivos Pediátricos; SU: serviço de urgência; UCIN: Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais.

na Tabela 1. A maioria (55,2%) dos doentes com IACS tinha menos de um ano de idade à admissão no SCIP, apresentando uma idade mediana de 6,3 meses (AIQ: 12 - 3353 dias, correspondente a 0,03 - 9,2 anos). Nos antecedentes pessoais patológicos destaca-se a patologia cardíaca (particularmente cardiopatias congénitas com insuficiência cardíaca ou necessidade de intervenção), patologia perinatal (sobretudo prematuridade) e patologia gastrointestinal (com necessidade de intervenção cirúrgica). No total, 160

Tabela 2 – Caracterização dos dispositivos utilizados e infeções identificadas

Dispositivos e infeções	n (%)
Dispositivos utilizados	
Cateter venoso central	219 (88,3%)
Tubo endotraqueal	218 (87,9%)
Sonda vesical	194 (78,2%)
Dreno torácico	51 (20,5%)
Derivação ventricular externa	19 (7,7%)
Outros dispositivos	76 (30,6%)
Infeção identificada	
Pneumonia	112 (45,2%)
Bacteriemia	36 (14,5%)
ITU	24 (9,7%)
Sépsis clínica	20 (8,1%)
Infeção de ferida cirúrgica	20 (8,1%)
Infeção gastrointestinal	14 (5,6%)
Infeção SNC	11 (4,4%)
Mediastinite	5 (2,0%)
Infeção da pele e tecidos moles	3 (0,8%)
Infeção osteoarticular	2 (0,8%)

ITU: infeção do trato urinário; SNC: sistema nervoso central.

(64,5%) doentes foram submetidos a intervenção cirúrgica durante o internamento no SCIP. A mediana (AIQ) da duração de internamento no SCIP foi de 21 (13 - 37) dias e do tempo decorrido desde a admissão até à identificação de uma IACS foi de 10 (5 - 18) dias. Ocorreram 29 óbitos (11,7%), dos quais 10 (34,5%) foram relacionados com a infeção nosocomial. Os doentes que faleceram apresentavam, à admissão do SCIP, um valor de *Paediatric Index of Mortality* 3 mediano (AIQ) de 10,1 (5,6 - 13,2).

As infeções mais frequentemente identificadas e os dispositivos utilizados apresentam-se na Tabela 2. Os dispositivos mais utilizados foram os CVC, com uma duração mediana (AIQ) de 17 (9 - 33) dias, os TET com uma mediana (AIQ) de 8 (3 - 21) dias e as SV com duração mediana (AIQ) de 7 (1 - 16) dias. Os locais mais frequentes para colocação do CVC foram a veia femoral (n = 106; 48,4%), a jugular (n = 100; 45,6%), a subclávia (n = 62; 28,3%) e a umbilical (n = 21; 9,6%). Em 53 (24,2%) casos recorreu-se a um cateter epicutâneo-cava. Em 100 (40,3%) doentes foram colocados dois ou mais CVC durante o internamento. A nutrição parentérica foi usada em mais de metade dos doentes com CVC (n = 112; 51,1%).

A IACS mais frequente foi a pneumonia, cujo produto de isolamento mais comum foi o lavado broncoalveolar (n = 89; 79,4%), seguido de bacteriemia com identificação de

Tabela 3 – Microorganismos isolados por classe

Microorganismo	n (%)
Gram negativos	119
Enterobacteriaceae	81 (68,1%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	30 (25,2%)
<i>Escherichia coli</i>	23 (19,3%)
<i>Serratia marcescens</i>	7 (5,9%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	6 (5,0%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	4 (3,7%)
<i>Proteus mirabilis</i>	3 (2,5%)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2 (1,7%)
<i>Enterobacter hormaechei</i>	2 (1,7%)
<i>Enterobacter amnigenus</i>	1 (0,8%)
<i>Enterobacter kobei</i>	1 (0,8%)
<i>Erwinia rhapontici</i>	1 (0,8%)
<i>Morganella morganii</i>	1 (0,8%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13 (10,9%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	10 (8,4%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	9 (7,6%)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2 (1,7%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (1,7%)
<i>Acinetobacter lowfi</i>	1 (0,8%)
<i>Acinetobacter junii</i>	1 (0,8%)
Gram positivos	97
Staphylococcus coagulase negativos	47 (48,5%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	30 (30,9%)
<i>Staphylococcus hominis</i>	8 (8,2%)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	6 (6,2%)
<i>Staphylococcus capitis</i>	3 (3,1%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	34 (35,1%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	11 (11,3%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (2,1%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (1,0%)
<i>Streptococcus mitis</i>	1 (1,0%)
<i>Staphylococcus lugdensis</i>	1 (1,0%)
Fungos	25
<i>Candida albicans</i>	18 (72,0%)
<i>Candida parapsilosis</i>	4 (16,0%)
<i>Candida tropicalis</i>	1 (4,0%)
<i>Candida cruzei</i>	1 (4,0%)
<i>Geotrichum capitatum</i>	1 (4,0%)

agente em hemocultura na maioria (n = 36; 64,3%). Houve evolução para sépsis em 74 (29,8%) casos, cujo ponto de partida mais frequente foi a bacteriemia (n = 35; 47,3%).

Nenhum caso de infeção de ferida cirúrgica, infeção do sistema nervoso central, mediastinite, infeção osteoarticular ou infeção da pele e tecidos moles evoluiu para sépsis. Quase metade (n = 35; 47,3%) dos agentes causadores de sépsis foram isolados em hemocultura.

Foi possível isolar o agente responsável em 226 (91,5%) infeções, correspondendo a um total de 241 microrganismos (Tabela 3). A mediana (AIQ) de agentes identificados por cultura foi de 1 (1 - 3).

Relativamente ao tratamento realizado, os antibióticos mais frequentemente utilizados nas infeções por Gram negativos foram o meropenem (n = 31; 26,1%) e a gentamicina (n = 18; 15,1%). Por outro lado, nas infeções por Gram positivos, os mais usados foram a vancomicina (n = 54; 55,7%) e a flucloxacilina (n = 11; 11,3%).

De acordo com o teste de sensibilidade aos antibióticos dos microrganismos isolados (n = 241), apresentam-se, nas Tabelas 4 e 5, as resistências antibióticas identificadas nas bactérias Gram positivas e Gram negativas. As bactérias Gram negativas eram sobretudo resistentes às penicilinas, a inibidores de beta lactamases e a cefalosporinas de terceira geração. Entre os dois períodos analisados, observou-se um aumento de estirpes de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a aminoglicosídeos (devido ao surgimento de estirpes resistentes à amicacina) ao cotrimoxazol e a cefalosporinas de terceira geração. Verificou-se um aumento de estirpes de *Escherichia coli* resistentes a aminoglicosídeos, cefalosporinas de terceira geração e cotrimoxazol. Destaca-se ainda o aparecimento de estirpes de *Pseudomonas aeruginosa* resistente aos carbapenemos (nomeadamente ao meropenem) e a cefalosporinas de terceira geração, e estirpes de *Serratia marcescens* resistentes a aminoglicosídeos e ao cotrimoxazol. Já no caso das bactérias Gram positivas, a maioria das resistências observadas eram às penicilinas e à oxacilina, destacando-se a ausência de resistências à vancomicina e ao linezolid.

No período do estudo não foram registadas resistências ao linezolid, imipenem, teicoplanina e vancomicina.

Eram produtoras de ESBL 21 bactérias: *Klebsiella pneumoniae* (n = 16), *Escherichia coli* (n = 2), *Haemophilus influenzae* (n = 2) e *Moraxella catarrhalis* (n = 1), sendo que a maioria (n = 12; 57,1%) surgiram nos últimos cinco anos do estudo (2019 - 2023). Isolou-se uma *Pseudomonas aeruginosa* (n = 1) que era ERC, também entre 2019 - 2023. Foram identificados 11 MRSA, dos quais 7 (63,6%) ocorreram nos segundos cinco anos do estudo.

Constataram-se 25 (10,4%) infeções fúngicas, a maioria (72,0%) causadas pelo agente *Candida albicans*. Não se verificaram infeções por *Aspergillus spp.*

Durante a permanência no SCIP, entre 2018 e 2023, foram realizadas pesquisas de colonização por MRSA, ERC ou ESBL em 97 dos 150 internamentos com IACS

identificadas nesse período. Nas 97 pesquisas realizadas, foram identificadas 45 colonizações referentes a 41 doentes: 40 a ESBL (41,2%) e 5 a ERC (5,2%). Nenhum doente estava colonizado por MRSA. Em 53 (35,3%) doentes não foi realizada pesquisa de colonizações.

Relativamente ao uso de dispositivos invasivos, não foi identificada uma relação estatisticamente significativa entre o tipo e localização de cateter e a identificação de hemoculturas positivas, ou entre o uso de mais do que um CVC e hemoculturas positivas. Os dados relativos à comparação entre o tipo de cateter e hemoculturas positivas apresentam-se na Tabela 1 do Apêndice (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/22279/15571>). Também não foi observada uma associação significativa entre o uso de sonda vesical e o diagnóstico de ITU ($p = 0,311$) [Tabela 2 do Apêndice (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/22279/15571>)].

Verificou-se que a exposição a TET aumentou significativamente a probabilidade de pneumonia (OR = 2,5; IC a 95%, 1,1 a 5,9; $p = 0,030$) e que os doentes sob ventilação invasiva de longa duração também apresentaram maior probabilidade de pneumonia (OR = 1,9; IC a 95%, 1,1 a 3,4; $p = 0,011$). Os dados relativos à comparação entre o uso de TET e ventilação invasiva de longa duração e o desenvolvimento de pneumonia apresentam-se na Tabela 3 do Apêndice (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/22279/15571>). Observou-se ainda que os doentes com sépsis apresentaram uma probabilidade superior de óbito (OR = 6,8; IC a 95%, 2,9 a 15,8; $p < 0,001$) [Tabela 4 do Apêndice (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/22279/15571>)].

A análise de sobrevivência, representada nos gráficos de Kaplan-Meier, mostrou que 75% das hemoculturas positivas ocorreram até ao 40.º dia de uso de CVC e 75% dos casos de pneumonia ocorreram até ao 10.º dia de uso de TET (Figs. 3 e 4, respetivamente).

No que diz respeito às resistências antibióticas identificadas, embora tenha sido observado um aumento percentual das resistências nos últimos cinco anos (2019 - 2023) comparativamente com cinco anos iniciais (2014 - 2018), essa diferença não foi estatisticamente significativa em nenhuma classe de antibióticos, de acordo com o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher (quando aplicável) [Apêndice, Tabelas 5 e 6 (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/22279/15571>)].

Entre os doentes com colonização documentada por ESBL, 10 (25,0%) desenvolveram infeção por microrganismo produtor de ESBL durante o internamento no SCIP e houve apenas um caso de doença por estirpe ESBL po-

sitiva em criança não colonizada. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$) [Tabela 7 do Apêndice (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/22279/15571>)]. O único doente com cultura com isolamento de microrganismo ERC não estava previamente colonizado.

DISCUSSÃO

A prevalência das IACS neste estudo (6,3%) está de acordo com o relatado por outros SCIP internacionais (5% - 33%)²⁰⁻²² e é inferior ao descrito pelo European Centre for Disease Prevention and Control (12,7%) para serviços de cuidados intensivos de adultos.²³ Comparativamente ao único estudo realizado num SCIP médico-cirúrgico português, sobre as IACS em idade pediátrica, que relata 15% de infeções,²¹ a prevalência na nossa população foi inferior. Contudo, é importante ter em consideração que este é um serviço que recebe apenas doentes pediátricos (sem admissões neonatais) e a duração do estudo foi de apenas um ano.

A maioria das crianças com o diagnóstico de IACS tinha menos de um ano de idade e verificou-se um predomínio do sexo masculino na nossa amostra. Estes resultados são consistentes com a generalidade dos estudos nesta área.^{13,24} No que diz respeito aos antecedentes pessoais, a patologia cardíaca foi a mais frequente, o que está de acordo com o maior risco descrito por vários estudos. Estes doentes apresentam maior risco de IACS, assim como maior probabilidade de eventos adversos e complicações associadas ao uso dos dispositivos.^{25,26} Também a patologia perinatal foi frequente, tal como demonstrado noutros estudos.^{24,27} Assim, e de acordo com os antecedentes pessoais de cada doente, é importante e necessário antecipar o aumento da suscetibilidade às IACS, bem como o risco de morbimortalidade associada.

A duração mediana de internamento (21 dias) foi superior ao descrito em outros serviços e países, onde se situa entre três a nove dias.²⁸ Internamentos mais prolongados têm sido associados a um risco aumentado de infeção.²⁸

A associação entre o uso de dispositivos invasivos e o risco de infeção hospitalar por organismos resistentes^{29,30} é bem conhecida, o que também foi demonstrado neste estudo. O dispositivo mais frequentemente utilizado foi o CVC e em 40,3% dos casos foram colocados dois ou mais CVC ao longo do internamento. Estudos prévios descrevem a duração prolongada e a utilização de múltiplos CVC como os principais fatores de risco para bacteriemia associada ao cateter.³¹ Neste estudo não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o tipo e a localização do CVC e hemoculturas positivas. Estes resultados não são consistentes com o que foi encontrado noutros estudos, nos quais a localização femoral apresentou maior risco de

Tabela 4 – Resistências a antibióticos testados nas bactérias Gram negativas responsáveis por IACS no SCIP-HP (comparação entre os dois períodos de cinco anos)

Gram negativos (n = 119)	Antibióticos							
	Aminoglicosídeos		Penicilinas		Cefalosporinas de 2. ^a geração		Cefalosporinas de 3. ^a geração	
	2014 - 2018	2019 - 2023	2014 - 2018	2019 - 2023	2014 - 2018	2019 - 2023	2014 - 2018	2019 - 2023
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 30)	31% 4/13	67% 8/12	100% 12/12	100% 12/12	55% 6/11	50% 3/6	71% 5/7	100% 8/8
<i>Escherichia coli</i> (n = 23)	13% 1/8	25% 3/12	75% 6/8	62% 8/13	0% 0/6	33% 1/3	NA	60% 3/5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 13)	0% 0/6	0% 0/6	100% 2/2	NA	NA	NA	0% 0/2	17% 1/6
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (n = 10)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0% 0/1	13% 1/8
<i>Haemophilus influenzae</i> (n = 9)	NA	NA	17% 1/6	100% 1/1	NA	NA	0% 0/6	0% 0/1
<i>Serratia marcescens</i> (n = 7)	0% 0/1	17% 1/6	100% 1/1	100% 6/6	100% 1/1	NA	NA	100% 1/1
<i>Enterobacter cloacae</i> (n = 6)	0% 0/2	0% 0/3	100% 2/2	100% 3/3	100% 1/1	0% 0/3	100% 1/1	0% 0/2

HP: hospital pediátrico; IACS: infeções associadas aos cuidados de saúde; NA: não aplicável (grupo de antibióticos não testado); SCIP: Serviço de Cuidados Intensivos Pediátrico

bacteriemia associada ao CVC e a utilização de cateteres epicutâneos demonstrou ter um maior perfil de segurança.^{32,33}

Outro dispositivo amplamente utilizado foi o TET, o que pode justificar o elevado número de casos de infeção respiratória relatado. De acordo com Kohbodi *et al*, a pneumonia associada ao ventilador representa 7% a 32% das IACS e, em SCIP, estima-se uma incidência de 1,8 a 8,3 por 1000 dias de ventilador.³⁴ Na nossa amostra, a exposição a TET associou-se ao desenvolvimento de pneumonia e a incidência de pneumonia associada ao ventilador (de 7,8 a 21,1 casos por 1000 dias de ventilador) foi superior ao descrito noutros estudos.

Apesar da mortalidade da amostra (n = 29; 11,7%) ser inferior à demonstrada por outro estudo português realizado num SCIP (23%), importa no entanto referir que esse estudo decorreu apenas ao longo de um ano e inclui exclusivamente doentes pediátricos.²¹ Destes, apenas cerca de um terço dos óbitos se deveu à infeção nosocomial.

Relativamente aos microrganismos mais frequentemente

te isolados, este estudo acompanha a estatística europeia, com a maioria das infeções a serem causadas por agentes Gram negativos e, em particular, da família *Enterobacteriaceae*.^{23,35}

A prescrição antibiótica no nosso estudo seguiu a tendência de outros SCIP, com predomínio do uso de vancomicina, carbapenemos e aminoglicosídeos.^{36,37}

Verificou-se um aumento global do número de resistências a antibióticos dos primeiros cinco anos (2014 - 2018) para os últimos cinco (2019 - 2023). Os testes de sensibilidade aos antibióticos mostraram que, entre os dois períodos analisados, houve um aumento de estirpes de *Klebsiella pneumoniae* e de *Escherichia coli* resistentes a aminoglicosídeos, ao cotrimoxazol e a cefalosporinas de terceira geração. Relativamente a outras bactérias Gram negativas, destaca-se o aparecimento de estirpes de *Pseudomonas aeruginosa* resistente aos carbapenemos e a cefalosporinas de terceira geração e estirpes de *Serratia marcescens* resistentes a aminoglicosídeos e ao cotrimoxazol. A resistência observada dos microrganismos Gram negativos

Tabela 5 – Resistências a antibióticos testados nas bactérias Gram positivas responsáveis por IACS no SCIP-HP (comparação entre os dois períodos de cinco anos)

Gram positivos (n = 97)	Antibióticos					
	Aminoglicosídeos		Penicilinas		Oxacilina	
	2014 - 2018	2019 - 2023	2014 - 2018	2019 - 2023	2014 - 2018	2019 - 2023
<i>Staphylococcus coagulase</i> negativos (n = 47)	61% 11/18	72% 18/25	100% 18/18	83% 20/24	84% 16/19	78% 18/23
<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 34)	0% 0/15	6% 1/16	75% 12/16	87% 13/15	25% 4/16	47% 7/15
<i>Enterococcus faecalis</i> (n = 11)	20% 1/5	100% 1/1	29% 2/7	67% 2/3	100% 2/2	NA

HP: hospital pediátrico; IACS: infeções associadas aos cuidados de saúde; NA: não aplicável (grupo de antibióticos não testado); SCIP: Serviço de Cuidados Intensivos Pediátrico.
Staphylococcus coagulase negativos: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus capitis*

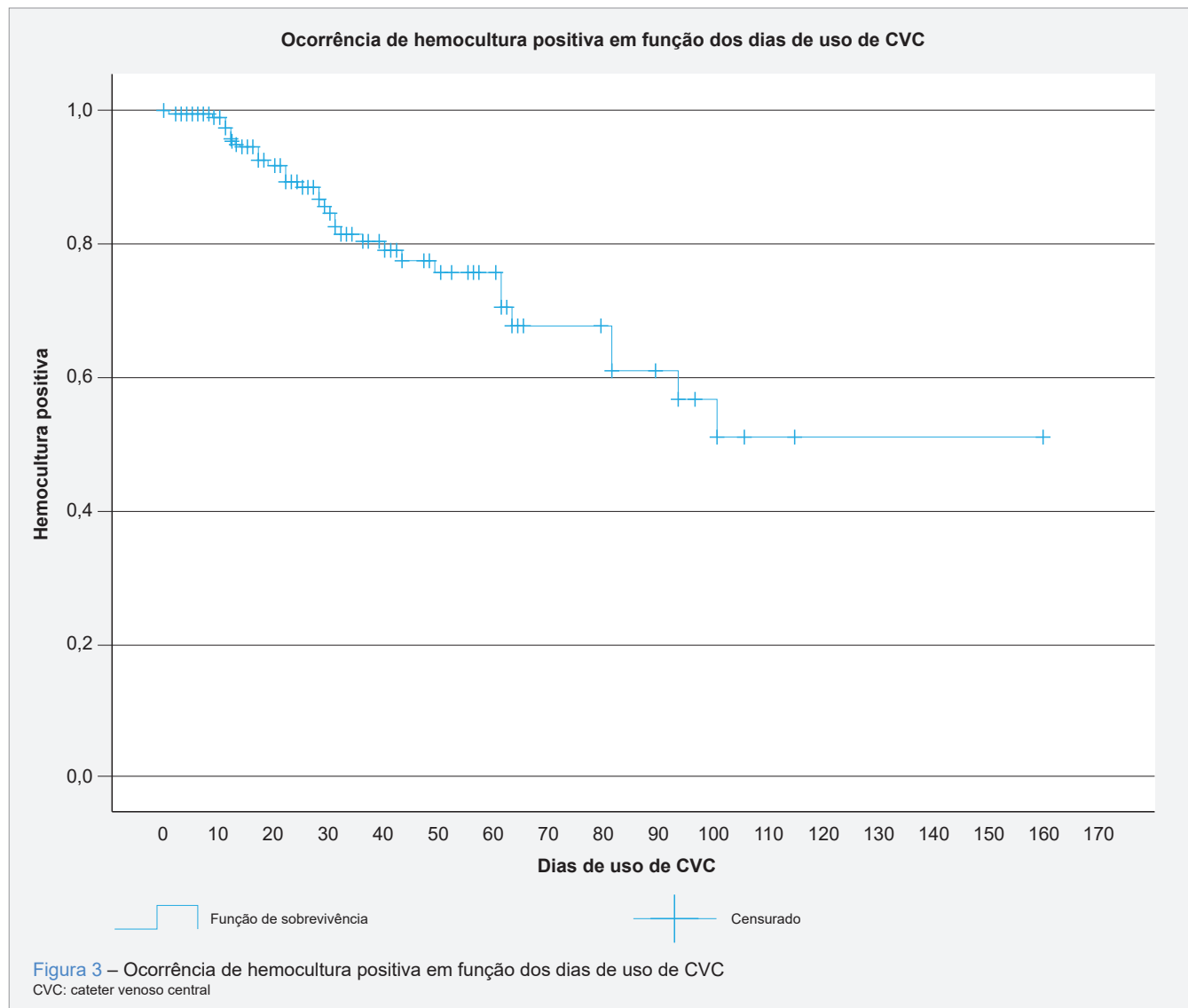
Antibióticos										
Cefalosporinas de 4. ^a geração		Inibidores de beta-lactamases		Fluoroquinolonas		Carbapenemos		Cotrimoxazol		
2014 - 2018	2019 - 2023	2014 - 2018	2019 - 2023	2014 - 2018	2019 - 2023	2014 - 2018	2019 - 2023	2014 - 2018	2019 - 2023	
0%	50%	54%	58%	23%	25%	0%	0%	21%	50%	
0/1	1/2	7/13	7/12	3/13	3/12	0/7	0/6	3/14	5/10	
NA	0%	25%	30%	0%	15%	NA	0%	8%	56%	
	0/2	2/8	4/13	0/8	2/13		0/2	1/3	5/9	
100%	0%	50%	0%	0%	17%	0%	50%	33%	0%	
2/2	0/2	2/4	0/1	0/4	1/6	0/3	1/2	1/3	0/3	
NA	NA	0%	0%	0%	13%	NA	NA	NA	17%	
		0/1	0/9	0/1	1/8				1/6	
NA	NA	29%	100%	0%	0%	NA	NA	33%	0%	
		2/7	1/1	0/6	0/1			2/6	0/1	
NA	100%	100%	100%	0%	0%	NA	0%	0%	33%	
	1/1	1/1	6/6	0/1	0/6		0/1	0/1	1/3	
NA	NA	100%	100%	0%	0%	0%	NA	33%	0%	
		2/2	3/3	0/2	0/3	0/1		1/3	0/2	

a cefalosporinas de terceira geração variou entre 13% e 100% e foi mais evidente nas bactérias *Klebsiella pneumoniae* (entre 2019 e 2023 foram todas resistentes a este grupo antibiótico). Assim, esta classe de antibióticos torna-se inapropriada para o tratamento empírico destas infeções. Este padrão de aumento de resistências nos últimos anos, observado nas bactérias Gram negativas, foi o expectável e já relatado na Europa e em outros SCIP.^{13,23,38-40} Por outro lado, ao contrário do descrito por outros autores,³⁹ neste estudo não se verificou o aumento global de infeções por bacilos Gram negativos multirresistentes, particularmente aos carbapenemos (foi identificada apenas uma estirpe de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a este grupo de antibióticos). No grupo das bactérias Gram positivas, verificou-se que 31,4% dos *Staphylococcus aureus* eram MRSA, e todos eram sensíveis à vancomicina. Outros autores reportam taxas de resistência deste agente à vancomicina até 64%.¹³ Tendo em conta os nossos resultados, nesta população, este agente antimicrobiano continua a ser o mais eficaz no tratamento de infeções graves por *S. aureus* e

é o predileto como tratamento empírico na suspeita de infeção por cocos Gram positivos. Nenhum agente isolado revelou resistência ao linezolid, pelo que em situações de resistência à vancomicina, ou quando o seu uso não é viável, esta afigura-se como opção terapêutica de segunda linha. O aumento global destas resistências nos últimos cinco anos, mesmo não sendo estatisticamente significativo, acompanha a tendência observada tanto a nível nacional quanto internacional.^{13,23,38-40} Nesse contexto, o serviço tem investido na introdução de estratégias de pesquisa de colonização na admissão dos doentes e em medidas de isolamento para evitar a transmissão cruzada, bem como na educação para o uso racional de antibióticos. A prescrição apropriada de antibióticos no nosso serviço (ou seja, apenas quando clinicamente justificada, com duração adequada a cada tipo de infeção/profilaxia pré e pós-cirúrgica e com escolha de antibiótico com espectro dirigido) é também um fator fundamental para reduzir o risco de desenvolvimento de resistências a antibióticos.

A taxa de infeção por bactérias produtoras de ESBL na

Antibióticos						
Vancomicina		Linezolid		Fluoroquinolonas		
2014 - 2018	2019 - 2023	2014 - 2018	2019 - 2023	2014 - 2018	2019 - 2023	
0%	0%	0%	0%	20%	100%	
0/17	0/20	0/7	0/12	1/5	2/2	
0%	0%	0%	0%	20%	75%	
0/6	0/12	0/2	0/2	1/5	3/4	
0%	0%	0%	0%	33%	0%	
0/7	0/3	0/1	0/2	1/3	0/3	



nossa população (8,5%) foi inferior ao reportado por outros autores (11,8% - 30,0%).^{22,38} Não obstante, a percentagem de doença causada por estes microrganismos em doentes previamente colonizados (25,0%) foi superior a outros estudos.⁴¹

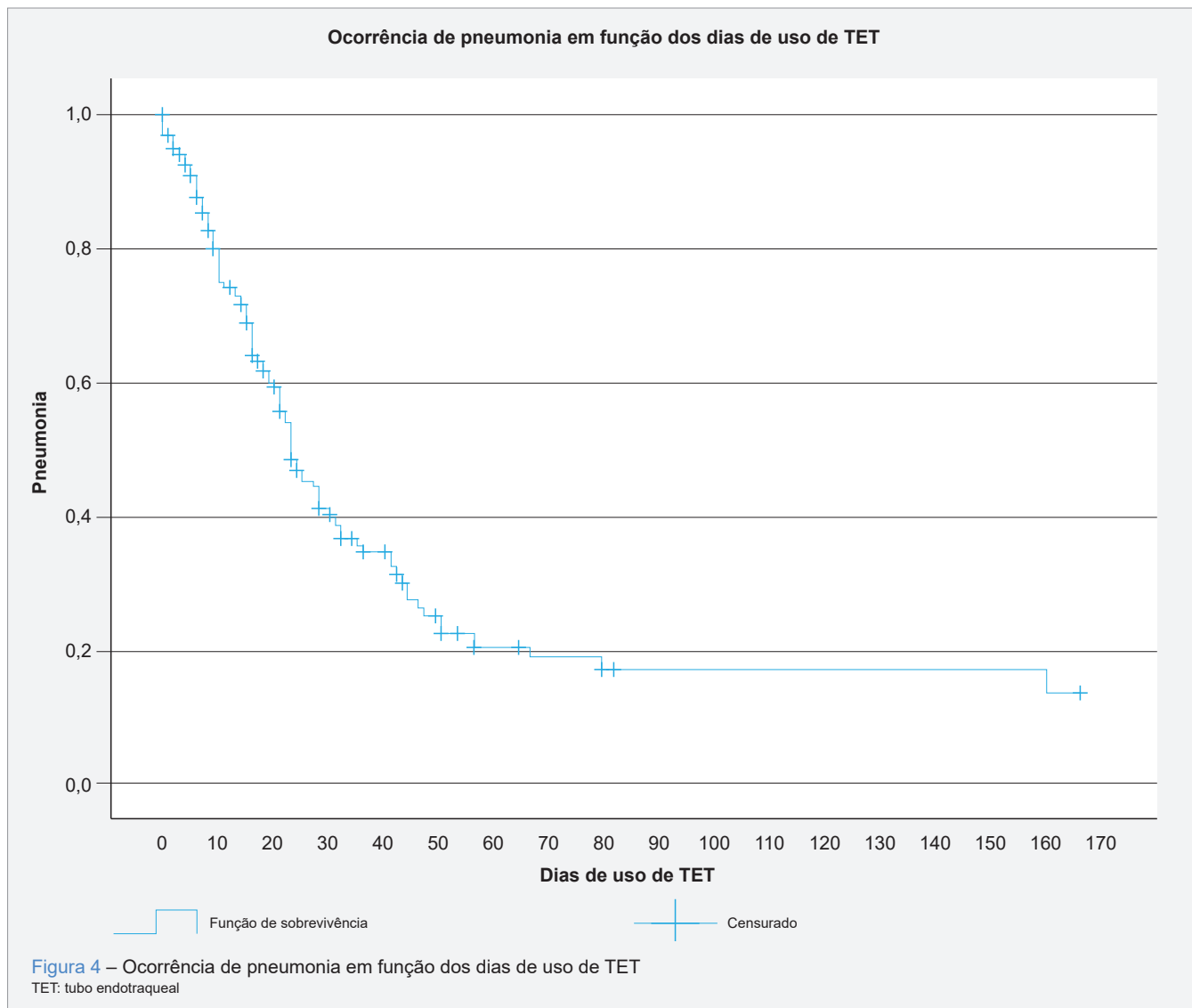
Relativamente às infeções fúngicas na nossa população, tanto a sua prevalência (10,4% das IACS), como o agente mais frequentemente isolado (*Candida albicans*), são coincidentes com os dados já reportados por outros autores.⁴² Embora o *Aspergillus* spp. seja um dos mais frequentes agentes causadores de infeção fúngica na criança gravemente doente, na nossa população não houve infeções por este microorganismo.

Nesta amostra, as taxas de colonização por estirpes produtoras de ESBL (25,0%), ERC (3,3%) e MRSA (0,0%)

foram significativamente inferiores ao que está descrito na literatura a nível mundial.⁴³⁻⁴⁷ A vigilância hospitalar de colonizações por MRSA, ERC e ESBL é essencial para identificar precocemente os doentes e ambientes colonizados por bactérias multirresistentes, prevenindo a transmissão cruzada. Medidas como o isolamento de contato, a higiene das mãos e o uso racional de antibióticos são fundamentais para controlar estas infeções, e a análise contínua destes dados permite ajustar as estratégias de controlo, garantindo a proteção dos doentes e a sustentabilidade do sistema de saúde.

Pontos fortes e limitações

Tanto quanto sabemos, este é apenas o segundo estudo que analisa a prevalência e as características das IACS



na população pediátrica portuguesa. A maioria dos estudos existentes até à data centram-se em serviços da Europa e dos Estados Unidos da América, onde tanto as características das populações como a realidade destes centros são muito díspares de Portugal. Adicionalmente, apesar de haver muitos estudos sobre as variáveis epidemiológicas das infeções nosocomiais na população pediátrica, poucos focam a caracterização dos agentes isolados em culturas e os respetivos perfis de resistência aos antibióticos. Salienta-se, ainda, que este estudo avalia as colonizações por ESBL, MRSA e ERC, não consideradas na maioria dos estudos disponíveis, e que parecem influenciar as IACS desenvolvidas. O conhecimento aprofundado destes tópicos, aplicado à realidade de cada região, é de crucial importância para uma melhor adequação da antibioterapia a instituir

em cada caso, travando a disseminação das bactérias multirresistentes e assegurando um melhor cuidado ao doente pediátrico e, conseqüentemente, à população no geral. Por fim, o nosso tamanho amostral e a recolha de dados durante um período prolongado permitem refletir a realidade da nossa região na última década.

Este estudo apresenta algumas limitações. O estudo foi conduzido apenas num SCIP, pelo que estes resultados devem ser interpretados com cuidado e podem não refletir os padrões observados em outros hospitais. Não obstante, o SCIP do HP é a única unidade de cuidados intensivos pediátricos da região Centro de Portugal, assegurando a prestação de cuidados diferenciados a toda a população pediátrica desta região (estimada em 313 274 crianças e adolescentes – dados INE censos 2021.⁴⁸ Adicionalmente,

não foram identificados os casos de infeção após a alta do serviço, e a colheita retrospectiva de dados pode favorecer subdiagnósticos. No entanto, o nosso centro faz um registo rigoroso de todos os dados clínicos e da evolução dos doentes durante o internamento, pelo que acreditamos que todos os dados incluídos neste estudo são precisos e refletem a realidade do serviço.

Investigação futura

Até à data existe pouca literatura referente à epidemiologia dos SCIP em Portugal, pelo que deverá ser objeto de análise futura, a fim de se estabelecer uma comparação entre a realidade portuguesa e a internacional (europeia e mundial). Adicionalmente, poderá ser interessante estudar os antecedentes pessoais e a proveniência das crianças, de modo a desenvolver um modelo preditor de gravidade e mortalidade. Para garantir o uso adequado de antibióticos, prevenir a resistência antimicrobiana e promover práticas de prescrição segura seria importante a utilização de métricas para contabilização do uso de antibióticos. A utilização destas métricas permitiria orientar as políticas de uso racional de antibióticos, identificar áreas de otimização do seu uso e avaliar o impacto das intervenções específicas. Por fim, este trabalho não avaliou as resistências dos agentes fúngicos, que poderá ser alvo de estudo futuramente.

CONCLUSÃO

Este estudo forneceu uma análise detalhada das infeções nosocomiais em crianças admitidas num SCIP ao longo dos últimos 10 anos em Portugal. Embora a incidência de casos observada estivesse dentro dos valores relatados por outros serviços internacionais, a falta de estudos epidemiológicos em Portugal destaca a necessidade de mais investigação para compreender melhor a situação no contexto nacional. Os resultados destacaram a suscetibilidade aumentada à infeção em crianças com antecedentes médicos específicos, como patologia cardíaca e perinatal, enfatizando a importância da vigilância e prevenção dessas populações vulneráveis. O uso de dispositivos médicos, sobretudo o TET, foi associado a um risco aumentado de infeção, evidenciando a necessidade de estratégias eficazes

de prevenção de infeções relacionadas a esses dispositivos.

Quanto ao tratamento, os padrões de prescrição de antibióticos refletiram tendências observadas em outros SCIP. Contudo, a verificação do aumento das resistências bacterianas nos últimos cinco anos aponta para a necessidade de um uso prudente de antibióticos e da vigilância contínua dessas resistências.

Torna-se cada vez mais urgente implementar estratégias eficazes para prevenir e controlar o avanço das bactérias resistentes de forma a garantir a eficácia das terapêuticas atuais e a segurança dos doentes e prevenir uma grande ameaça à saúde pública global.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

CM, DL, MCF: Conceção do trabalho, aquisição de dados, redação do manuscrito.

JVA, AD: Conceção do trabalho e revisão crítica do manuscrito.

Todas as autoras aprovaram a versão final a ser publicada.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

As autoras declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial atualizada em outubro de 2024.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

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

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

- Su C, Zhang Z, Zhao X, Peng H, Hong Y, Huang L, et al. Changes in prevalence of nosocomial infection pre- and post-COVID-19 pandemic from a tertiary Hospital in China. *BMC Infect Dis.* 2021;21:693.
- Murni IK, Duke T, Kinney S, Daley AJ, Soenarto Y. Reducing hospital-acquired infections and improving the rational use of antibiotics in a developing country: an effectiveness study. *Arch Dis Child.* 2015;100:454-9.
- Chen YC, Lin CF, Rehn YF, Chen JC, Chen PY, Chen CH, et al. Reduced nosocomial infection rate in a neonatal intensive care unit during a 4-year surveillance period. *J Chin Med Assoc.* 2017;80:427-31.
- Izadi N, Eshtrati B, Mehrabi Y, Etemad K, Hashemi-Nazari SS. The national rate of intensive care units-acquired infections, one-year retrospective study in Iran. *BMC Public Health.* 2021;21:609.
- Aktar F, Tekin R, Güneş A, Ülgen C, Tan I, Ertuğrul S, et al. Determining the independent risk factors and mortality rate of nosocomial infections in pediatric patients. *Biomed Res Int.* 2016;2016:7240864.
- Wang L, Du KN, Zhao YL, Yu YJ, Sun L, Jiang HB. Risk factors of nosocomial infection for infants in neonatal intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Med Sci Monit.* 2019;25:8213-20.
- Rangelova V, Kevorkyan A, Raycheva R, Krasteva M. Ventilator-associated pneumonia in the neonatal intensive care unit-incidence and strategies for prevention. *Diagnostics.* 2024;14:240.

8. Adams-Chapman I, Stoll BJ. Prevention of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Pediatr.* 2002;14:157-64.
9. Walek KW, Leary OP, Sastry R, Asaad WF, Walsh JM, Horoho J, et al. Risk factors and outcomes associated with external ventricular drain infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2022;43:1859-66.
10. Sahiledengle B, Seyoum F, Abebe D, Geleta EN, Negash G, Kalu A, et al. Incidence and risk factors for hospital-acquired infection among paediatric patients in a teaching hospital: a prospective study in southeast Ethiopia. *BMJ Open.* 2020;10:e037997.
11. Suetens C, Latour K, Kärki T, Ricchizzi E, Kinross P, Moro ML, et al. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Euro Surveill.* 2018;23:1800516.
12. Morillo-García Á, Aldana-Espinal JM, Olry de Labry-Lima A, Valencia-Martín R, López-Márquez R, Loscertales-Abril M, et al. Hospital costs associated with nosocomial infections in a pediatric intensive care unit. *Gac Sanit.* 2015;29:282-7.
13. Afsharipour M, Mahmoudi S, Raji H, Pourakbari B, Mamishi S. Three-year evaluation of the nosocomial infections in pediatrics: bacterial and fungal profile and antimicrobial resistance pattern. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2022;21:6.
14. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:56-66.
15. Direção-Geral da Saúde. Prevenção e controlo de colonização e infeção por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) nos hospitais e unidades de internamento de cuidados continuados integrados. Norma n.º 018/2014. Lisboa: DGS; 2015.
16. Direção-Geral da Saúde. Avaliação de risco e rastreio de Enterobacterales produtores de carbapenemases (EPC) e de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR) à admissão hospitalar e durante o internamento. Norma n.º 004/2023. Lisboa: DGS; 2023.
17. Schlappbach LJ, Watson RS, Sorce LR, Argent AC, Menon K, Hall MW, et al. International consensus criteria for pediatric sepsis and septic shock. *Jama.* 2024;331:665-74.
18. Sahetya S, Allgood S, Gay PC, Lechtzin N. Long-term mechanical ventilation. *Clin Chest Med.* 2016;37:753-63.
19. Trudzinski FC, Michels-Zetsche JD, Neetz B, Meis J, Müller M, Kempa A, et al. Risk factors for long-term invasive mechanical ventilation: a longitudinal study using German health claims data. *Respiratory Research.* 2024;25:60.
20. Teixeira H, Freitas A, Sarmento A, Nossa P, Gonçalves H, Pina MF. Spatial patterns in hospital-acquired infections in Portugal (2014-2017). *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:4703.
21. Andrade MH. Infecções Associadas aos cuidados de saúde numa unidade de cuidados intensivos pediátricos. Estudo comparativo 2013-2020. Lisboa: Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; 2021.
22. Uc-Cachón AH, Gracida-Osorno C, Luna-Chi IG, Jiménez-Guillermo JG, Molina-Salinas GM. High prevalence of antimicrobial resistance among gram-negative isolated bacilli in intensive care units at a tertiary-care hospital in Yucatán Mexico. *Medicina.* 2019;55:588.
23. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. Annual Epidemiological Report for 2020. 2024. [consultado 2024 Jun 12]. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/healthcare-associated-infections-intensive-care-units-annual-epidemiological-report-2020.pdf>.
24. Basnet S, Adhikari S, Jha J, Pandey MR. Neonatal intensive care unit admissions among preterm babies in a tertiary care centre: a descriptive cross-sectional study. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2022;60:364-8.
25. Wasniewski AB, Ricachinevsky CP, Rezende RQ, Lorentz BT, Silveira ES, Angeli VH, et al. Adverse events in the postoperative period of cardiac surgery in a pediatric intensive care unit: the contribution of the VIS score and the RACHS-1. *Crit Care Sci.* 2023;35:377-85.
26. Alten JA, Rahman A, Zaccagni HJ, Shin A, Cooper DS, Blinder JJ, et al. The epidemiology of healthcare-associated infections in pediatric cardiac intensive care units. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37:768-72.
27. van Hasselt TJ, Webster K, Gale C, Draper ES, Seaton SE. Children born preterm admitted to paediatric intensive care for bronchiolitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2023;23:326.
28. Brandi S, Troster EJ, Cunha M. Length of stay in pediatric intensive care unit: prediction model. *Einstein.* 2020;18:eAO5476.
29. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Abu Bakar M. Health care-associated infections - an overview. *Infect Drug Resist.* 2018;11:2321-33.
30. Mohamed HT, Farhan Alenezi WA, Sr., Alanzi MA, Saleh Alsuqub FI, Salem Alhazmi SA, Mohammed Alhazmi OM. Prevalence of ventilator-associated pneumonia in children admitted to pediatric intensive care units in the middle east: a systematic review. *Cureus.* 2023;15:e51230.
31. Torre FP, Baldanzi G, Troster EJ. Risk factors for vascular catheter-related bloodstream infections in pediatric intensive care units. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2018;30:436-42.
32. Pitiřiga V, Kanellopoulos P, Bakalis I, Kampos E, Sagris I, Saroglou G, et al. Central venous catheter-related bloodstream infection and colonization: the impact of insertion site and distribution of multidrug-resistant pathogens. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020;9:189.
33. Yamaguchi RS, Noritomi DT, Degaspere NV, Muñoz GO, Porto AP, Costa SF, et al. Peripherally inserted central catheters are associated with lower risk of bloodstream infection compared with central venous catheters in paediatric intensive care patients: a propensity-adjusted analysis. *Intensive Care Med.* 2017;43:1097-104.
34. Kohbodi GA, Rajasurya V, Noor A. Ventilator-associated pneumonia. In: *StatPearls.* Treasure Island: StatPearls Publishing LLC; 2024.
35. Kepenekli E, Soysal A, Yalindag-Ozturk N, Ozgur O, Ozcan I, Devrim I, et al. Healthcare-associated infections in pediatric intensive care units in Turkey: a national point-prevalence survey. *Jpn J Infect Dis.* 2015;68:381-6.
36. Balkhy HH, El-Saed A, AlShehri A, Alshaal M, Hijazi O, El-Metwally A, et al. Antimicrobial consumption in three pediatric and neonatal intensive care units in Saudi Arabia: 33-month surveillance study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2019;18:20.
37. Tribble AC, Lee BR, Flett KB, Handy LK, Gerber JS, Hersh AL, et al. Appropriateness of antibiotic prescribing in united states children's hospitals: a national point prevalence survey. *Clin Infect Dis.* 2020;71:e226-34.
38. van Wyk L, Applegate JT, Salie S. Ventilator-associated pneumonia in PICU - how are we doing? *South Afr J Crit Care.* 2022;38:10.
39. Ruvinsky S, Voto C, Roel M, Deschutter V, Ferraro D, Aquino N, et al. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae bloodstream infections: a case-control study from a pediatric referral hospital in Argentina. *Front Public Health.* 2022;10:983174.
40. Kannan A, Pratyusha K, Thakur R, Sahoo MR, Jindal A. Infections in critically ill children. *Indian J Pediatr.* 2023;90:289-97.
41. Barbier F, Pommier C, Essaied W, Garrouste-Orgeas M, Schwebel C, Ruckly A, et al. Colonization and infection with extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae in ICU patients: what impact on outcomes and carbapenem exposure? *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:1088-97.
42. Brissaud O, Guichoux J, Harambat J, Tandonnet O, Zautou T. Invasive fungal disease in PICU: epidemiology and risk factors. *Ann Intensive Care.* 2012;2:6.
43. Hofmann P, Alabi A, Manouana GP, Onwugamba FC, Hasenauer A, Agbanrin MD, et al. High ESBL-E colonization rate among children in Gabon: a follow-up study. *J Med Microbiol.* 2021;70.
44. Borg R, Pace D. MRSA colonisation rates on a neonatal and paediatric intensive care unit. *J Infect Prev.* 2020;21:68-71.
45. Horowitz IN, Baorto E, Cirillo T, Davis J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in a pediatric intensive care unit: risk factors. *Am J Infect Control.* 2012;40:118-22.
46. Arora HS, Khan H, Ailumerab H, Natarajan G, Meert K, Salimnia H, et al. A tale of two intensive care units (ICUs): baseline *Staphylococcus aureus* colonization and mupirocin susceptibility in neonatal and pediatric patients requiring intensive care. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2023;44:447-52.
47. Fasciana T, Antonelli A, Bianco G, Lombardo D, Codda G, Roscetto

E, et al. Multicenter study on the prevalence of colonization due to carbapenem-resistant enterobacteriales strains before and during the first year of COVID-19, Italy 2018-2020. Front Public Health. 2023;11:1270924.

48. Instituto Nacional de Estatística. Censos 2021. XVI Recenseamento Geral da População. VI Recenseamento Geral da Habitação: Resultados definitivos. Lisboa: INE; 2021.

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

Interactions between Insomnia, Sleep Disordered Breathing and Cardiometabolic Risk in Patients Complaining of Pain in the Orofacial Region

Interações entre Insónia, Distúrbios Respiratórios do Sono e Risco Cardiometabólico em Doentes com Dor Orofacial

Miguel MEIRA E CRUZ^{1,2}, David GOZAL³, Cristina SALLES², Isabel ROCHA⁴, Dominik ETTLIN⁵
Acta Med Port 2025 Jan;**38(1):37-41** • <https://doi.org/10.20344/amp.22350>

ABSTRACT

The existence of intersected pathways between the mechanisms of insomnia, sleep-disordered breathing and persistent/chronic pain has been documented. Such concurrence will eventually contribute to a higher burden of cardiometabolic diseases, a main cause of death worldwide. The aim of this study was to evaluate the interactions between insomnia, sleep-disordered breathing, cardiometabolic risk, and psychosocial stress in patients seeking care at an orofacial pain clinic. Anonymized data of 1236 patients seeking care at the orofacial pain unit of the University of Zurich were analysed. Prevalence data was estimated for insomnia, sleep disordered breathing/sleep apnea and increased risk of a combination of insomnia and sleep disordered breathing/sleep apnea, both regarding demographics and cardiometabolic risk factors. Psychosocial stress factors acting as additional cardiometabolic risk factors were assessed. Among patients with persistent orofacial pain, increased risk of combination of insomnia and sleep disordered breathing/sleep apnea was present in 11.5% of cases, and it was likely to increase psychosocial stress as an additional independent risk factor for cardiometabolic disorder.

Keywords: Cardiometabolic Risk Factors; Facial Pain; Sleep Apnea Syndromes; Sleep Initiation and Maintenance Disorders

RESUMO

A existência de vias interligadas entre os mecanismos da insónia, distúrbios respiratórios do sono e dor persistente/crónica tem sido documentada. Esta convergência contribuirá eventualmente para um maior fardo de doenças cardiometabólicas, uma das principais causas de morte em todo o mundo. O objetivo deste trabalho foi avaliar as interações entre insónia, distúrbios respiratórios do sono, risco cardiometabólico e *stress* psicossocial em doentes que procuram cuidados numa clínica de dor orofacial. Foram analisados dados anonimizados de 1236 indivíduos que procuraram atendimento na unidade de dor orofacial da Universidade de Zurique. Foram estimados os dados de prevalência de insónia, distúrbios respiratórios do sono e alto risco para a combinação da insónia e distúrbios respiratórios do sono/apneia do sono, tanto em relação a fatores demográficos como a fatores de risco cardiometabólico. Foram avaliados fatores de *stress* psicossocial que atuam como fatores de risco cardiometabólico adicionais. Em doentes com dor orofacial persistente, o alto risco para combinação da insónia e distúrbios respiratórios do sono/apneia do sono foi confirmado em 11,5% dos casos e associou-se a um aumento do *stress* psicossocial, um fator de risco adicional e independente para doença cardiometabólica.

Palavras-chave: Dor Facial; Factores de Risco Cardiometabólico; Perturbações da Iniciação e Manutenção do Sono; Síndromes de Apneia do Sono

INTRODUCTION

Insomnia and sleep disordered breathing (SDB), particularly sleep apnea, are the most prevalent sleep disorders and both have a significant impact on health. When they co-occur, the term comorbid insomnia and sleep apnea (COMISA) has been established and may be associated with an increased risk of comorbidities. In fact, cardiovascular and metabolic disorders (CMD) are often linked to both insomnia and SDB when occurring in isolation, and their interaction appears to enhance cardiometabolic complications.¹ Interestingly, painful conditions may also eventually compromise cardiometabolic function.² In particular, chronic pain has been associated with an increased risk of CMD either by affecting intrinsic factors such as autonomic sympathetic hyperactivation³ or via indirect pathways involved in the pathogenesis of CMD, such as anxiety, depression, fragmented sleep and stress.⁴ The latter may not only ag-

gravate the burden of pain, but also negatively impact general health and well-being. Therefore, we aimed to evaluate interactions between insomnia, SDB, cardiometabolic risk factors (CMRF), and psychometric measures in patients seeking care at an orofacial pain clinic.

METHODS

This study analyzed anonymized data from 1236 patients who sought care at the Orofacial Pain Unit of the University of Zurich. The data from consecutive patients assessed between January 2017 and January 2023 were extracted from the web-based interdisciplinary symptoms evaluation (WISE) self-screening platform, as previously described (Ettlin *et al*, 2016).⁵ Psychometric measures assessed pain-related catastrophizing and disability, illness perception, distress, anxiety, depression, injustice

1. Sleep Unit. Centro Cardiovascular da Universidade de Lisboa (CCUL@RISE). Lisbon Faculty of Medicine. Lisbon. Portugal.

2. International Center for Clinical Sleep Medicine and Research. Bahiana School of Medicine and Public Health. Salvador. Brazil.

3. Joan C. Edwards School of Medicine. Marshall University. Huntington. United States of America.

4. Cardiovascular Autonomic Function Lab. Cardiovascular Center. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisbon. Portugal.

5. Center of Dental Medicine. University of Zurich. Zurich. Switzerland.

✉ **Autor correspondente:** Miguel Meira e Cruz. macruz@medicina.ulisboa.pt

Recebido/Received: 23/09/2024 - **Aceite/Accepted:** 18/11/2024 - **Publicado/Published:** 02/01/2025

Copyright © Ordem dos Médicos 2025



experience, dysmorphic concerns, SDB, and insomnia. The objective was to evaluate the interactions between insomnia, SDB, and psychosocial stress dimensions as surrogates of CMRF, with a focus on identifying the influence of psychosocial stressors and demographic variables on these conditions.

Dependent variables

Given the uncertainty of SDB diagnosis (lacking polysomnographic assessment) the attribute "increased risk for COMISA" was used in detriment of COMISA. The primary dependent variables were insomnia, SDB, and increased risk of COMISA. Moreover, because it was not possible to assure whether association between insomnia and sleep apnea apply to such sample, for the purpose of the present paper, the authors preferred to use the term COMISA as the combination of insomnia and SDB. Insomnia was assessed using the Insomnia Severity Index (ISI),⁶ with a score greater than 8 indicating significant insomnia. Sleep disordered breathing was identified based on self-reported complaints of snoring and/or apneas.

Independent variables

The independent variables were the demographic factors (age, sex), CMRF, and psychosocial stress factors. Cardiometabolic risk factors included body mass index (BMI), smoking history, and alcohol consumption history. Psychosocial stress factors were assessed using psychometric tests: anxiety was measured by the Generalized Anxiety Disorder scale (GAD-7),⁷ and depression was assessed using both the Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4),⁸ and the PHQ-Stress (PHQ-Str)⁹ as a stress subscale derived from the PHQ commonly used in clinical settings to assess psychological distress.

Analytic approach

Descriptive statistics were used to estimate the prevalence of insomnia, SDB, and COMISA across the sample, with breakdowns by demographic and CMRF variables. As the WISE platform allows to proceed to the next question only after all fields are completed, participants are automatically alerted when a field has been missed and, therefore, for the present study all the questions were fully completed with no loss of data. To assess the relationships between the dependent and independent variables, analyses of variance (ANOVA) were conducted. Furthermore, multiple regression models were applied to determine the strength and significance of associations between the sleep conditions (insomnia, SDB, and COMISA) and the explanatory factors (demographics, CMRF, and psychosocial stress). Statistical significance was set at $p \leq 0.05$.

RESULTS

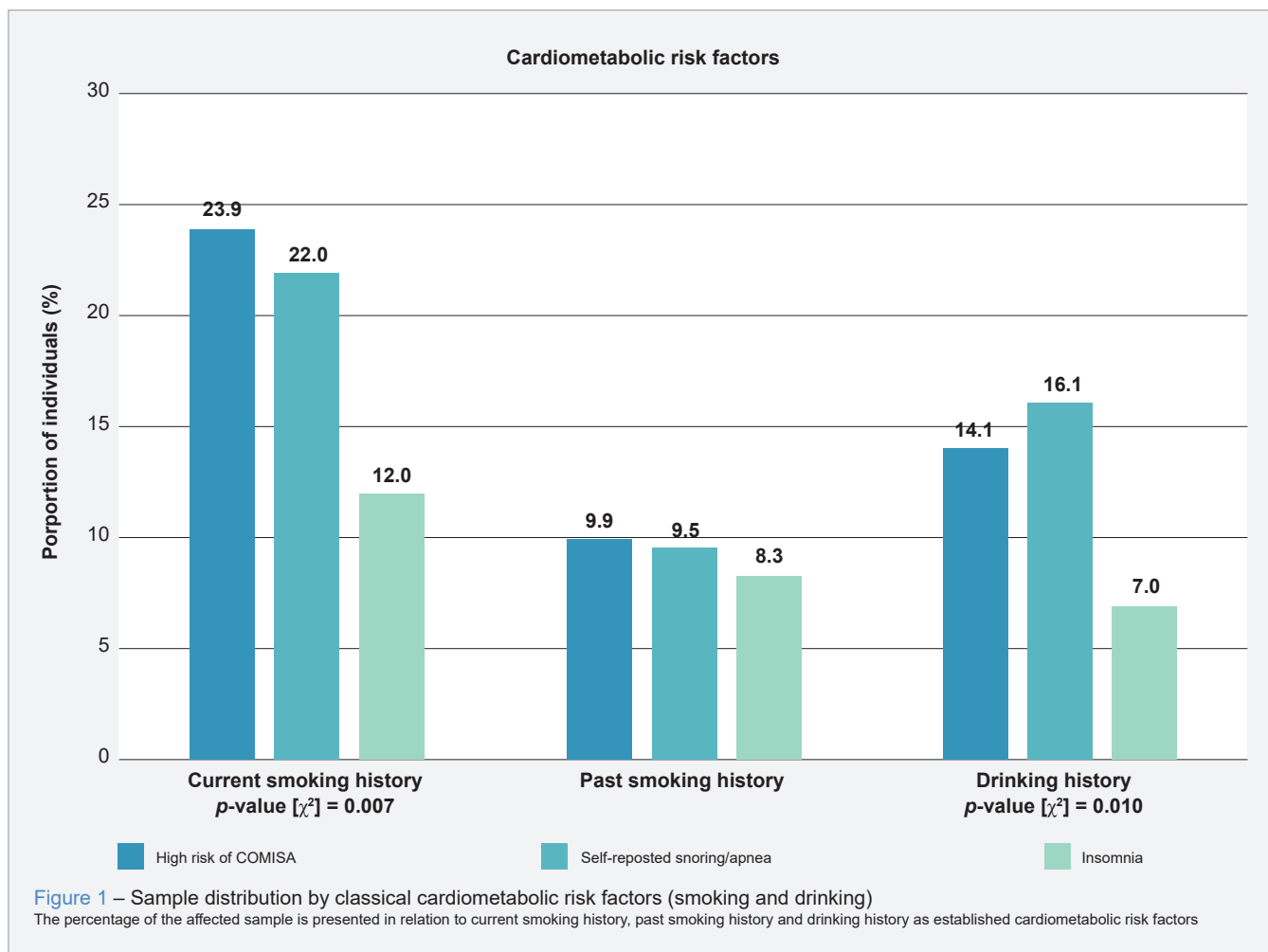
From the global sample (69.1% women, age range 10 to 89 years), 384 patients (31.1%) had insomnia, either subclinical ($n = 184$; 40.1%) or clinical ($n = 200$; 43.6%) as defined by an ISI score between 8 and 14 or >15 , respectively. Regarding SDB, 310 patients (25.0%) acknowledged to snore or to have sleep apnoea. One hundred and forty-two patients (11.5%) had increased risk of COMISA. The BMI of patients with COMISA (25.3 ± 3.1) was higher compared to those with isolated insomnia (23.3 ± 2.5 ; $p = 0.001$) but not different from those with isolated SDB (25.1 ± 3.3 ; $p = 0.972$). Smoking history was more frequent ($p = 0.007$) among patients at increased risk of COMISA (23.9%) than in patients with isolated conditions (12.0% for insomnia and 22.0% for SDB). Alcohol consumption was more frequent ($p = 0.007$) in SDB (16.1%) and in patients at increased risk of COMISA (14.1%) compared to patients with insomnia (7.0%) (Fig. 1). Regarding psychometric measures scores from questionnaires measuring anxiety, depression, pain catastrophizing, and stress were significantly higher for patients with high-risk for COMISA compared with patients with any of the two isolated conditions (Fig. 2).

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first study reporting on insomnia, SDB, and cardiometabolic risk in a large sample seeking care at an orofacial pain clinic.

A significant interaction between increased risk of COMISA and psychosocial stress factors, such as anxiety and depression, was observed in this study. Patients at increased risk of COMISA exhibited considerably higher levels of anxiety (GAD-7) and depression (PHQ-4) scores when compared to patients with isolated insomnia or sleep-disordered breathing. These findings align with previous literature indicating that psychosocial stress – especially anxiety and depression – is a recognized CMRF¹⁰ persisting in patients with chronic pain conditions and therefore interacting with them, particularly when sleep disorders like insomnia¹¹ and SDB are present.¹² Such interaction has been recently discussed in the literature under distinct perspectives and is shown to be clinically relevant.¹³

Additionally, the increased risk of COMISA group of our sample demonstrated higher BMI and a greater prevalence of smoking habits, both of which are well-established CMRF. Since COMISA and persistent pain are highly prevalent conditions, they likely co-occur and may independently or jointly contribute to CMD risk, the latter being a well-known cause of morbidity and mortality. Furthermore, although the emerging interest on COMISA has prompted several studies on adult and pediatric populations regarding possible interactions with distinct aspects of systemic health, this is the first assessment examining the prevalence and

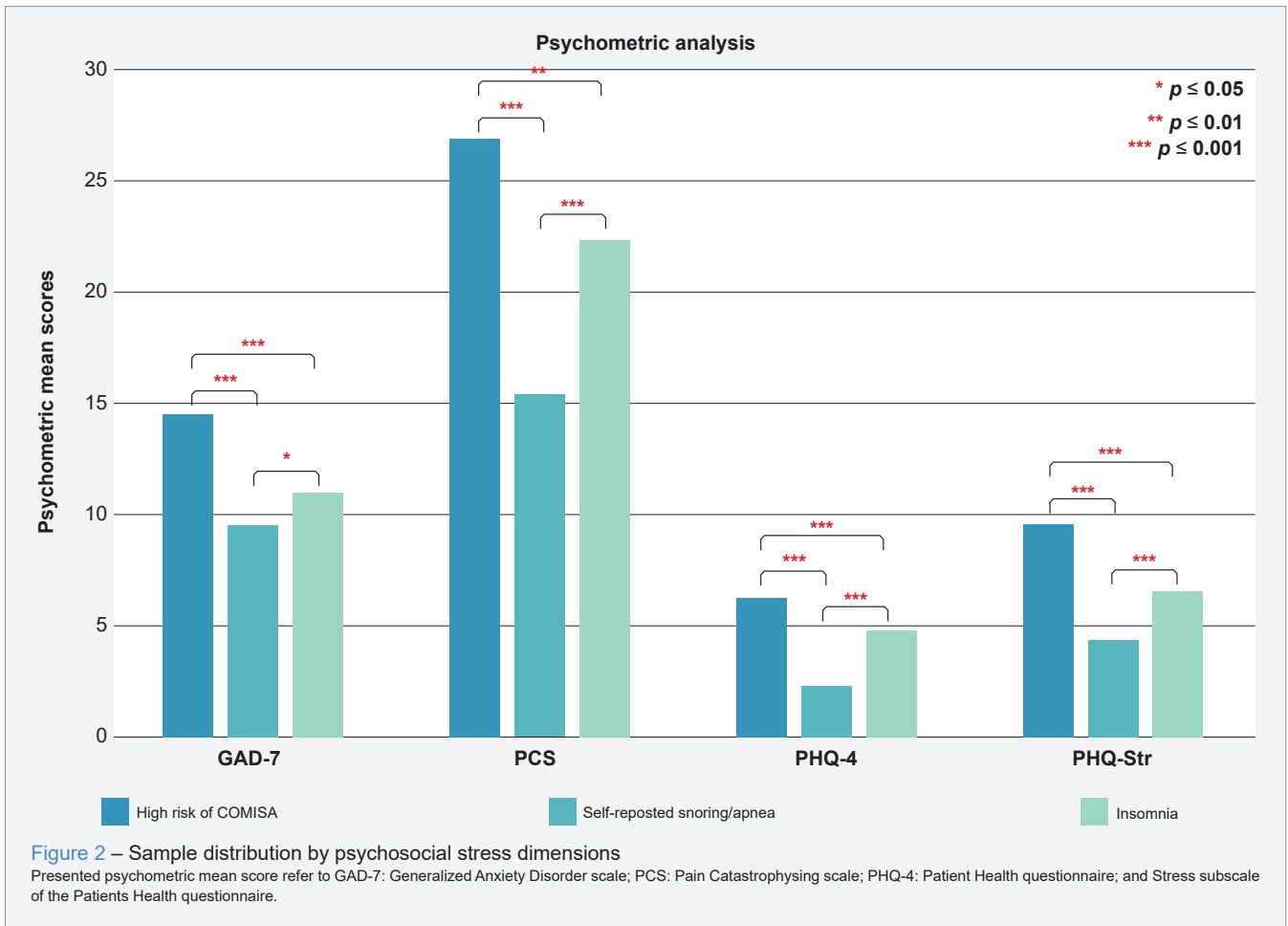


potential downstream consequences of COMISA in patients with chronic pain. The relationships between COMISA and CMRF have been quite extensively explored in some recent papers.^{1,14,15} Furthermore, increasing evidence points to the role of pain on CMRF. For example, results from a recent study showed that increased pain intensity in white women may have a negative impact on cardiovascular and associated metabolic regulatory mechanisms related to BMI and smoking status.¹⁶

Our analysis also indicated that alcohol consumption as a surrogate of cardiometabolic risk was more frequent in both SDB and putative COMISA patients. Previous research has suggested that systemic inflammation, microvascular changes, sympathetic nervous system maladaptive responses, and genetic predisposition to both chronic pain and cardiometabolic dysfunction may be causal mechanisms for this crosstalk which may be potentiated by social determinants of disease (e.g., loneliness and perceived insufficiency of social support).¹⁷ Although the present study

did not address these issues, it is plausible that COMISA could potentiate chronic pain-related effects on CMD. The multiple regression analysis revealed that increased risk of COMISA was a significant predictor of increased psychosocial stress ($p < 0.05$), which, in turn, may further influence cardiometabolic parameters like BMI and smoking history.

Other findings relying on self-reports corroborate that pain may significantly contribute to additional cardiometabolic risk factors such as sedentarism. Rodriguez-Sánchez *et al* argued that, along with increased tobacco use, a reduction in physical activity comprises a self-imposed strategy for pain management.¹⁷ In their five-year follow up study of patients without prior cardiovascular disease, a 7.7% cumulative risk emerged along with decreased levels of exercise, increased psychological distress, poor sleep quality and worse quality of diet, all of which are CMRF. Similarly, the current findings point towards an important role of conventional CMRF, such as tobacco history as a modulator of cardiometabolic risk. Overall, this



supports our findings that anxiety and depression may be key modulators of cardiometabolic risk in COMISA patients. Likewise, in the present study, anxiety, depression, and stress were significantly higher in COMISA patients compared to isolated conditions. Therefore, psychosocial stress seems to be a common pathway for CMD burden observed in this sample. These factors would probably have major clinical implications since adequate management targeting those contributors may enable clinically relevant impact on cardiometabolic health and prevention of future CMD.¹⁷ Despite some limitations observed in the present study – like the undefined comorbid conditions and the lack of analyses of associations between factors like age, BMI and other cardiometabolic risk factors – our findings revealed critical aspects warranting further exploration in the future steps of the WISE project.

In conclusion, 11.5% of patients complaining from persistent pain in the orofacial region were shown to present with both insomnia and SDB. Those with symptoms corresponding to the likely presence of COMISA seemed to be at increased risk of CMD compared with those with insomnia

or SDB alone. Furthermore, in addition to classical risk factors such as BMI, smoking and alcohol drinking, additional psychosocial stress dimensions may also significantly contribute to enhance CMD risk in patients with orofacial pain.

ACKNOWLEDGMENTS

To Inês Santos, for her statistical analysis support for this paper.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

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

DG, CS, IR: Data interpretation and writing of the manuscript.

DE: Data collection and interpretation, 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 October 2024.

DATA CONFIDENTIALITY

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

REFERENCES

1. Meira E Cruz M, Salles C, Gozal D. A reappraisal on the associations between sleep-disordered breathing, insomnia, and cardiometabolic risk. *Am J Resp Crit Care Med.* 2021;203:1583-4.
2. Ren Z, Zhao Y, Niu G, Lian X, Zheng X, Wu S, et al. Healthy lifestyles and chronic pain with new-onset metabolic-related multimorbidity among older adults - China, 2011-2018. *China CDC Wkly.* 2023;5: 358-64.
3. Reynolds A, Minic Z. Chronic pain-associated cardiovascular disease: the role of sympathetic nerve activity. *Int J Mol Sci.* 2023;24:5378.
4. Santosa A, Rosengren A, Ramasundarahettige C, Rangarajan S, Gulec S, Chifamba J, et al. Psychosocial risk factors and cardiovascular disease and death in a population-based cohort from 21 low-, middle-, and high-income countries. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e2138920.
5. Ettlin D, Sommer I, Brönnimann B, Maffioletti S, Sheidt J, Hou M, et al. Design, construction, and technical implementation of a web-based interdisciplinary symptom evaluation (WISE) - a heuristic proposal for orofacial pain and temporomandibular disorders. *J Headache Pain.* 2016;17:77.
6. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the insomnia severity index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* 2001;2:297-307.
7. Löwe B, Decker O, Müller S, Brähler E, Schellerg D, Herzog W, et al. Validation and standardization of the generalized anxiety disorder screener (GAD-7) in the general population. *Med Care.* 2008;46:266-74.
8. Löwe B, Wahl I, Rose M, Spitzer C, Glaesmer H, Wingenfeld K, et al. A 4-item measure of depression and anxiety: validation and standardization of the Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) in the general population. *J Affect Disord.* 2010;122:86-95.
9. Petrowski K, Schmalbach B, Tibubos A, Brähler E, Löwe B. Psychometric evaluation of the patient health questionnaire stress scale. *J Affect Disord.* 2024;357:37-41.
10. Osborne M, Shin L, Mehta N, Pitman R, Fayad Z, Tawakol A. Disentangling the links between psychosocial stress and cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020;13:e010931.
11. Meira E Cruz M, Lukic N, Wojczynska A, Steiger B, Guimarães AS, Ettlin D. Insomnia in patients seeking care at an orofacial pain unit. *Front Neurol.* 2019;10:542.
12. Meira e Cruz M, Gozal D, Salles C, Rocha I, Ettlin D. Sleep related respiratory impairment and psychosocial stress in patients with persistent orofacial pain: a cross-sectional exploratory study. *Dent Med Probl.* 2024 (in press). doi: 10.17219/dmp/195283.
13. Rhudy J, Huber F, Toledo T, Kell P, Street E, Shadlow J. Psychosocial and cardiometabolic predictors of chronic pain onset in Native Americans: serial mediation analyses of 2-year prospective data from the Oklahoma Study of Native American Pain Risk. *Pain.* 2022;163:e654-74.
14. Hein M, Lanquart J, Mungo A, Loas G. Cardiovascular risk associated with co-morbid insomnia and sleep apnoea (COMISA) in type 2 diabetics. *Sleep Sci.* 2022;15:184-94.
15. Meira E Cruz M, Salles C, Seixas L, D Elia C, Rocha I, Gozal D. Comorbid insomnia and sleep apnea in children: a preliminary explorative study. *J Sleep Res.* 2023;32:e13705.
16. Kauffman B, Kroeger R, Rogers A, Garey L, Ditre J, Zvolensky M. Anxiety sensitivity and modifiable cardiovascular disease risk factors: the role of pain intensity among individuals with chronic pain. *J Behav Med.* 2022;45:297-305.
17. Rodríguez-Sánchez I, Ortolá R, Graciani A, Martínez-Gómez D, Banegas J, Rodríguez-Artalejo F, et al. Pain characteristics, cardiovascular risk factors, and cardiovascular disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2022;77:204-13.

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.

Doença Causada por Filovírus: Uma Atualização

Disease Caused by Filoviruses: An Update

Rafael MARX DE ANDRADE¹, Andreia PAULOS², Emília VALADAS³, Vitor LAERTE PINTO JUNIOR^{1,2}
Acta Med Port 2025 Jan;38(1):42-48 ▪ <https://doi.org/10.20344/amp.21911>

RESUMO

Os vírus Marburgo e Ébola pertencem à família *Filoviridae* e são conhecidos por causar doenças zoonóticas emergentes. Estes vírus apresentam alta letalidade e são facilmente transmissíveis de pessoa para pessoa, o que os torna potencialmente capazes de desencadear epidemias, inclusive em regiões não endémicas, sendo também considerados agentes de bioterrorismo. Os morcegos frugívoros são os reservatórios naturais destes filovírus. A transmissão para humanos ocorre através do contacto direto com fluidos corporais ou tecidos de humanos ou animais infetados. A forma mais grave da doença causada por filovírus manifesta-se como hemorragia mucocutânea, frequentemente acompanhada por falência multiorgânica, que é a principal causa de morte. Tradicionalmente, estas doenças são classificadas no grupo das febres hemorrágicas virais, embora este termo esteja a ser abandonado, pois nem sempre há manifestações hemorrágicas ou febre na história clínica dos doentes. Atualmente, não existe um tratamento antiviral específico para a doença causada por filovírus, e a abordagem terapêutica consiste em medidas de suporte. Existem, no entanto, três vacinas licenciadas para o vírus Ébola do Zaire assim como anticorpos monoclonais indicados no tratamento e na profilaxia pós-exposição. Devido à importância em termos de saúde pública e à possibilidade da ocorrência de casos fora de África, esta revisão tem como objetivo aprimorar o conhecimento clínico e a abordagem de casos suspeitos de doença causada por filovírus. A melhoria na vigilância e a preparação para potenciais surtos globais são medidas essenciais para obter uma resposta eficaz a estas ameaças de saúde pública e para garantir que os profissionais de saúde estão bem informados e preparados para lidar com estas doenças.

Palavras-chave: Doenças Transmissíveis Emergentes; Ebolavirus; Filoviridae; Infecções por Filovírus; Marbourgvirus

ABSTRACT

The Marburg and Ebola viruses belong to the *Filoviridae* family and are known to cause emerging zoonotic diseases. These viruses have a high case fatality rate and are easily transmissible from person to person, which makes them capable of triggering outbreaks, including in non-endemic regions, and are also considered agents of bioterrorism. Fruit bats are the natural reservoirs of these filoviruses. Transmission to humans occurs through direct contact with bodily fluids or tissues from infected animals or humans. The most severe form of filovirus disease manifests as mucocutaneous hemorrhage, often accompanied by multiorgan failure, which is the main cause of death. Traditionally, these diseases are classified in the group of viral hemorrhagic fevers, although this term is being abandoned, as there are not always hemorrhagic manifestations or fever in the patient's clinical history. Currently, no specific antiviral treatment for filovirus disease exists, and the therapeutic approach consists of supportive measures. However, for the Zaire Ebola virus (EBOV), monoclonal antibodies have already been licensed for treatment and post-exposure prophylaxis, in addition to three vaccines available. Due to the public health importance and the possibility of cases outside Africa, this review aims to improve clinical knowledge and the approach to suspected cases of FD. Improved surveillance and preparedness for potential global outbreaks are essential measures to effectively respond to these public health threats and to ensure that healthcare professionals are well-informed and prepared to deal with these diseases.

Keywords: Communicable Diseases, Emerging; Ebolavirus; Filoviridae; Filoviridae Infections; Marbourgvirus

INTRODUÇÃO

Os vírus Marburgo e Ébola são vírus da família *Filoviridae* (filovírus) causadores de doença zoonótica emergente. O elevado interesse sanitário reside na alta letalidade e facilidade de transmissão interpessoal destes vírus, comprovado pelo seu potencial de causar surtos ou epidemias, inclusive em países não endémicos, além de serem considerados agentes de bioterrorismo.¹

O reservatório natural dos filovírus são os morcegos frugívoros; a transmissão para seres humanos ocorre principalmente por meio de contacto direto via cortes, abrasões ou arranhadelas da pele, mucosa com fluidos, tecidos corporais ou materiais contaminados por um hospedeiro animal ou por um ser humano infetado.² A persistência do vírus nos fluidos do sistema nervoso central (SNC) e do sistema geniturinário em indivíduos convalescentes também

está associada à ocorrência de surtos, tendo sido documentadas transmissões por via sexual.³

A manifestação clínica mais grave da doença causada por filovírus (DCF) é a hemorragia mucocutânea, que, acompanhada de falência multiorgânica, é a principal causa de morte.^{4,5} Por este motivo, em conjunto com outras etiologias virais, a DCF sé tradicionalmente englobada no grupo de febres hemorrágicas virais,⁶ muito embora este termo venha a ser abandonado, pois as manifestações hemorrágicas e a febre nem sempre são identificadas na história clínica.

Ainda não há tratamento antiviral disponível e a abordagem terapêutica da DCF baseia-se em medidas de suporte.⁷ No entanto, já há no mercado anticorpos monoclonais (mAbs) para uso nas modalidades de tratamento e

1. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

2. Unidade Local de Saúde da Arrábida. Setúbal. Portugal.

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

✉ Autor correspondente: Vitor Laerte Pinto Junior. vitorlaerte@gmail.com

Recebido/Received: 05/06/2024 - Aceite/Accepted: 24/09/2024 - Publicado Online/Published Online: 20/11/2024 - Publicado/Publicated: 02/01/2025

Copyright © Ordem dos Médicos 2025



profilaxia pós-exposição bem como três vacinas para o vírus Ébola do Zaire (EBOV).⁸

Perante a sua importância em termos sanitários e a possibilidade de existência de casos fora de África, esta revisão tem o objetivo de melhorar o conhecimento clínico e a abordagem de casos suspeitos da DCF.

Etiologia

A família *Filoviridae* encontra-se dividida em nove géneros. Os géneros *Orthoebolavirus*, e *Orthomarburgvirus* incluem as espécies causadores de doença em seres humanos. O primeiro engloba seis espécies: *Orthoebolavirus zairense* (EBOV), *O. sudanense* (SUDV), *O. bundibugyoense* (BDBV), *O. taiense* (TAFV), *O. restonense* (RESTV) e *O. bombaliense* (BOMV). O género *Orthomarburgvirus* inclui uma única espécie, *O. marburgense* (MBV).⁹

Os filovírus são vírus de ácido ribonucleico (ARN) filamentosos, encapsulados, com um genoma de aproximadamente 19 000 nucleótidos. As partículas virais de EBOV e MBV medem cerca de 80 nanómetros (nm), mas podem variar de forma e de tamanho, de 1000 nm até 14 000 nm. O genoma contém sete genes que codificam até dez proteínas dentre as quais a nucleoproteína (NP), VP35, VP40, glicoproteína (GP), VP 30, VP24 e a polimerase L (*Large*).¹⁰

No interior do virião, o complexo ribonucleoproteico (CRN) contém o genoma formado por ARN, pelas proteínas VP35, VP30, VP40 e pela ARN polimerase dependente de ARN. Estes constituintes estão encapsulados pela nucleoproteína, formando o complexo funcional de transcriptase-replicase. As proteínas do CRN desempenham funções adicionais; por exemplo, a VP35 atua como antagonista do interferão. A proteína VP40 funciona como proteína da matriz e é essencial na mediação da formação de partículas virais.¹¹

O CRN é envolvido por um envelope lipídico obtido da membrana plasmática das células do hospedeiro durante a libertação das partículas virais. O envelope contém as GP que atuam na adesão do virião à célula hospedeira e são alvos dos anticorpos monoclonais utilizados no tratamento do EBOV.^{10,12}

História e epidemiologia

O MBV foi descoberto em 1967 após um surto da doença identificado inicialmente na Alemanha, nas cidades de Marburgo e, posteriormente, em Frankfurt, e em Belgrado, na Sérvia. Todos os casos ocorreram em trabalhadores de laboratórios envolvidos no desenvolvimento da vacina contra a poliomielite que tiveram contacto com tecidos e fluidos corporais de macacos verdes (*Chlorocebus aethiops*) oriundos do Uganda.¹³

Até 2023 foram identificados 17 surtos da doença causada pelo *Marburgvirus* (DMV). O maior surto ocorreu em

Angola entre 2004 e 2005 e causou a morte de 227 pessoas (total de 252 casos), apresentando uma taxa de letalidade de 90%.¹⁴

Já o *Ebolavirus* foi identificado pela primeira vez em 1976 em dois surtos com elevada morbidade e mortalidade, o primeiro no Zaire (atualmente República Democrática do Congo) e outro, quase simultaneamente, no Sudão.¹⁵ A maior epidemia de Ébola ocorreu em 2014 na Guiné quando foram detetados mais de 28 mil casos de EBOV, tendo-se disseminado pelos países fronteiriços Serra Leoa e Libéria. Nesta epidemia, vários países fora do continente africano, como a Espanha, os Estados Unidos da América e o Reino Unido, receberam casos importados.¹⁶

O ser humano pode adquirir a infeção por meio do contacto direto com fluidos corporais (sangue, saliva, urina, fezes, suor, sémen) dos hospedeiros naturais, ou de pessoas ou animais infetados. Apesar de haver estudos que demonstram a persistência de partículas virais viáveis nas superfícies por vários dias, até o momento não há evidência de que a transmissão por via indireta, ou seja, por meio de contacto com superfícies contaminadas ou fômites, tenha importância epidemiológica.^{17,18} A transmissão inter-humana dá-se, principalmente, durante a execução de cuidados de saúde hospitalares ou domiciliários ao doente, ou no manejo de corpos infetados em cerimónias fúnebres. Nestes contextos, a transmissão dá-se, nomeadamente, por acidentes perfurocortantes e/ou falhas na barreira dos equipamentos de proteção individual.⁹ Mais raramente, estes vírus são transmitidos por via sexual.³

Os morcegos frugívoros são descritos como reservatórios naturais, havendo diferenças entre o MBV e o EBOV em relação às espécies de morcegos, o que também determina diferenças na epidemiologia das duas doenças. O MBV foi encontrado em morcegos da espécie *Rousettus aegyptiacus* na Serra Leoa, Gabão, Uganda, África do Sul e Zâmbia, associando-se ao contacto de humanos com cavernas ou minas. Os surtos e casos esporádicos da DMV no continente africano são comumente associados a atividades turísticas em cavernas ou no trabalho de prospecção em minas. Em 2007, um surto entre os trabalhadores de uma mina de ouro no Uganda levou investigadores a encontrarem morcegos infetados com MBV geneticamente semelhantes aos que causaram a doença nos mineiros. Esta pesquisa também concluiu que há persistência da circulação viral entre os indivíduos da colónia de morcegos.¹⁹

O EBOV foi encontrado em três espécies de morcegos da família *Pteropodidae* no Gabão e no Congo.² Todavia, o seu reservatório natural ainda é desconhecido.⁵

Os fatores que levaram ao fenómeno de transposição entre espécies não foram descritos, mas especula-se que poderá ter ocorrido devido à dinâmica de transmissão entre os morcegos e ao contacto destes animais com outros

mamíferos, tais como primatas e seres humanos. A maior probabilidade de contacto com os morcegos durante a estação seca, que se deve à escassez de frutas e ao consequente aumento da competição por alimentos, poderá explicar a ocorrência de surtos e a maior mortalidade de grandes primatas nesta altura do ano, resultante da invasão do habitat natural dos morcegos.²⁰

Patogénese

A patogénese da DCF ainda não foi completamente esclarecida graças à dificuldade do estudo da doença durante os surtos e epidemias, uma vez que os riscos associados à manipulação do agente infeccioso exigem laboratórios de alto nível de biossegurança. A penetração viral dá-se inicialmente nas células fagocíticas (macrófagos e células dendríticas) do sistema imunitário inato que, posteriormente, conduzem os viriões aos órgãos do sistema linforreticular, onde ocorre a multiplicação e disseminação viral para outros órgãos.²¹

Os filovírus possuem glicoproteínas mediadas pelas VP35 e VP24 na sua estrutura, que agem diretamente na redução da resposta imunitária inata por inibição da secreção e da função do interferão (IFN). Esta contrarregulação facilita a replicação viral e sua disseminação. Outra ação destas proteínas virais é a apoptose de linfócitos ativados, que se manifesta laboratorialmente por linfopenia, típica nas fases inicial e na forma grave da doença.²²

A doença caracteriza-se, patogenicamente, pelo efeito citopático direto do vírus e pela resposta imunitária do hospedeiro à lesão tecidual. Os mecanismos de citólise levam à formação de áreas de necrose em diversos órgãos, causando alterações específicas na sua função, tais como a lesão renal, muscular, intestinal, neurológica e hepática.²³

Adicionalmente, a multiplicação viral e a destruição celular desencadeiam a ativação do sistema imunitário por meio da secreção de citocinas pró-inflamatórias e pela ativação e citólise de linfócitos T, tendo como consequência uma resposta imunitária adaptativa deficiente.¹²

Os mediadores pró-inflamatórios provocam lesão endotelial com aumento da sua permeabilidade e ativação dos fatores de coagulação que, em acréscimo à deficiência na produção de fatores de coagulação pelo fígado, ocasionam os fenómenos hemorrágicos e a coagulação intravascular disseminada. Caso não haja intervenção, a hipotensão e falência multiorgânica são as consequências destes fenómenos.¹²

Na fase de convalescença, há relato da persistência do ARN viral em locais considerados santuários, como o Líquido cefalorraquidiano (LCR), humor vítreo e sémen, mesmo quando o vírus já não é detetado no soro. Este fenómeno explica a existência de casos de transmissão sexual ou de transmissão tardia por meio de contacto com fluidos oriun-

dos de animais em fase de convalescença.²⁴

Quadro clínico

As infeções causadas pelo EBOV e pelo MBV causam doenças com sinais e sintomas clínicos semelhantes; ambas são conhecidas por causarem síndromes febris com possibilidade de ocorrência de fenómenos hemorrágicos graves, com taxas de letalidade entre os 25% e os 90%.^{13,25}

Após um período de incubação que pode variar entre os três e os 21 dias (normalmente, cinco a 10 dias), a doença evolui clinicamente em três fases. Na fase inicial (um a quatro dias após exposição), os sintomas são inespecíficos, semelhantes aos da gripe e outras doenças febris agudas, incluindo febre alta (39°C - 40°C) com calafrios, cefaleias, mialgias, artralgia, anorexia e exantema maculopapular.²⁶

Ao terceiro dia, o quadro evolui para diarreia aquosa intensa, dor abdominal, náuseas, vômitos e fadiga. Podem ocorrer outros sintomas tais como conjuntivite, fragilidade capilar, dispneia e sintomas neurológicos como irritabilidade e psicose. Esta fase, chamada de orgânica precoce, pode durar até cerca de uma semana (variando de cinco a 13 dias).⁵

Na fase tardia da infeção, ou fase orgânica tardia, que se inicia, em média, após duas semanas, ocorre o agravamento do quadro clínico, com febres persistentes e alterações da coagulação com hemorragia associada, sendo frequentemente descritas a ocorrência de gengivorragia, hemorragia digestiva alta ou baixa, hemorragia nos locais de punção, erupção purpúrica, e alterações neurológicas tais como a alteração do estado de consciência e crises convulsivas. Caso não haja intervenção, o doente pode evoluir para um estado de hipotensão e choque com falência múltipla de órgãos, coma, ou morte.²⁷

Nos casos não fatais há um longo período de convalescença, caracterizado por mialgias, cansaço, sudorese, descamação da pele nos locais da erupção cutânea, amnésia parcial e sobreinfeções bacterianas.²⁸

A transmissão não ocorre em indivíduos assintomáticos ou no período de incubação, e o risco de transmissão aumenta significativamente com o contacto direto com o doente durante a fase aguda da doença. Nesta fase, os sintomas tornam-se mais evidentes, e a carga viral é mais elevada, o que torna mais provável a transmissão através dos fluidos corporais.²⁹

Diagnóstico

A suspeição clínica de um provável caso de DCF em qualquer contexto epidemiológico é fulcral diante da possibilidade de transmissão inter-humana e início de um eventual surto. Em países onde há circulação zoonótica do vírus com epidemias já documentadas, deve direcionar-se o sistema de vigilância epidemiológica para a deteção

precoce dos primeiros casos de doença em seres humanos. Neste sentido, a comunicação deve ser a primeira estratégia, envolvendo a consciencialização da população acerca dos sinais de alerta e da orientação dos casos suspeitos. Os profissionais de saúde devem estar esclarecidos acerca da clínica da doença e capacitados a realizar a colheita e envio de amostras de forma segura para o diagnóstico precoce.³⁰

A suspeição clínica baseia-se no enquadramento do caso suspeito de acordo com a definição adotada pela Organização Mundial da Saúde para doença causada pelo vírus Ébola e pela doença causada pelo vírus Marburgo, ou seja, quadro febril de início agudo e com ausência de resposta ao tratamento para causas habituais, e, pelo menos, um dos seguintes sinais: hemorragia digestiva, gengivorragia, púrpura, hemorragia ocular ou hematúria. O caso é considerado como confirmado após diagnóstico laboratorial positivo.³¹

Na presença de um quadro clínico inicial inespecífico, deve realizar-se uma investigação concomitante das doenças tropicais mais frequentes, como arboviroses, malária e febre tifoide. Caso não haja esclarecimento diagnóstico, outras doenças devem ser consideradas, tais como febre do vale do Rift, doença pelo vírus Lassa, vírus O'Nyong-Nyong, vírus do sarampo, influenza, riquetsioses, borreliose ou febre Q.^{32,33}

Nos países onde não há circulação zoonótica, devem ser adotadas imediatamente estratégias de procura e identificação de casos suspeitos com objetivo de evitar a propagação da doença, isto é, a vigilância de sintomas em indivíduos oriundos de áreas com notificação de casos, a instituição imediata de medidas de prevenção da transmissão (descritas mais adiante) e a notificação às autoridades sanitárias. Na avaliação de um indivíduo suspeito, os profissionais de saúde devem incluir a história de viagens recentes, com instituição imediata de protocolos de controlo de infeção.³¹ Os doentes devem ser internados em hospitais previamente preparados para receber os casos suspeitos e confirmados, portanto, cada país deve elaborar a sua norma de procedimentos.³⁴

Os meios diagnósticos utilizados para a confirmação de DMV/DEV na fase aguda incluem, o RT-PCR, técnica considerada *gold standard*, e a deteção de GP e/ou anticorpos IgM por meio de ensaio imunoenzimático (ELISA).³³ O cultivo viral e o sequenciamento genético não são realizados como rotina devido aos riscos biológicos que envolvem o manuseamento de vírus vivos, mas podem ser realizados no contexto de investigação e vigilância genómica. As recomendações do Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC) para a infeção pelo EBOV preveem a realização de duas testagens com RT-PCR em indivíduos com alto risco de aquisição da DCF caso a primeira amos-

tra seja negativa. As amostras clínicas devem ser processadas e analisadas em laboratórios de referência com nível 3 ou 4 (BSL-3 ou BSL -4) de biossegurança.³⁵

Nas áreas de surto, o acesso a equipamentos e técnicos qualificados são dificultados pelas limitações das próprias infraestruturas. A realização de testes em laboratórios de referência pode atrasar o diagnóstico e propiciar a propagação da doença. É necessária a implementação de testes de diagnóstico rápido, alguns deles já aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) e autorizados pela OMS para a DEV para utilização nas áreas de risco, mas não se encontram ainda disponíveis na Europa. Estes podem ser realizados em sangue capilar, sangue total com EDTA, plasma, soro ou até saliva.³³

Tratamento

O tratamento da DCF baseia-se na instituição de medidas de suporte e tratamento sintomático que incluem: 1) hidratação, fluidoterapia e reposição de eletrólitos; 2) suporte respiratório; 3) antieméticos e antidiarreicos; e 4) analgesia e controlo da febre com paracetamol ou derivados da morfina para dores de maior intensidade. Os anti-inflamatórios não esteroides devem ser evitados pelos seus efeitos na função plaquetária e pelo risco de gastrite.³⁶ Nos casos com manifestações hemorrágicas e disfunção orgânica, o doente necessitará de cuidados de nível III, numa unidade de cuidados intensivos.³⁷

Até o momento, não existem opções para tratamento ou profilaxia pré ou pós-exposição da DMV, apesar de estarem em desenvolvimento diversos antivirais.⁷ Para o tratamento da DEV, os antivirais disponíveis são experimentais e aguardam a realização de ensaios clínicos para a sua aprovação pelas agências de medicamentos a nível mundial; assim, de acordo com as normas de orientação clínica, a única opção terapêutica disponível são os mAbs.³⁸ Atualmente, há dois medicamentos baseados em mAbs licenciados pela FDA para doentes com RT-PCR positivo para o ZEBOV. Estes anticorpos atuam na neutralização de glicoproteínas da superfície viral, não permitindo a sua entrada nas células do hospedeiro: o Inmazeb® (Regeneron Pharmaceuticals) composto por três anticorpos monoclonais (atoltivimab, maftivimab e odesivimab-ebgm) e o ansumivab-zykl (Ebanga® - Ridgeback Biotherapeutics), constituído por somente um anticorpo monoclonal.³⁹ Na Europa, estes fármacos são considerados experimentais mas podem ser utilizados em contexto de uso compassivo.

Durante o surto de doença causada pelo ZEBOV na República Democrática do Congo em 2018, foi realizado um ensaio clínico randomizado para avaliar a eficácia dos tratamentos Inmazeb® e Ebanga® em comparação com o Zmapp®. O Zmapp®, desenvolvido pela Mapp Biopharmaceutical, é um produto ainda em fase experimental e foi o

primeiro a demonstrar eficácia contra o ZEBOV, contendo três anticorpos monoclonais, tendo servido como braço de controlo. Os resultados mostraram que a taxa de letalidade em indivíduos tratados com o Inmazole[®] foi de 33,5%, em comparação com 49,7% para o Zmapp[®]. De forma similar, no estudo comparativo entre o Ebanga[®] e o Zmapp[®], a letalidade foi de 35,1% para o Ebanga[®] e 51,3% para o Zmapp[®].⁴⁰

Prevenção

Há três vacinas autorizadas para prevenção da doença por ZEBOV. A Ervebo[®] (Merck Sharp & Dohme), vacina recombinante baseada no vírus da estomatite vesicular (rVSV), na qual há a substituição do gene da GP do rVSV pelo gene homólogo do ZEBOV, é a única vacina autorizada pela FDA e pela Agência Europeia do Medicamento (EMA),⁴¹ tendo apresentado 100% de eficácia num ensaio clínico de fase três realizado durante o surto de ZEBOV em 2014 - 2016 na Guiné e Serra Leoa.⁴² O seu uso está autorizado como profilaxia pré-exposição para profissionais de laboratório e de saúde que estejam em risco de exposição ao vírus.⁴³ Não há dados sobre a duração da imunidade desta vacina, havendo, atualmente, a indicação para administração de uma única dose. No entanto, tem vindo a ser questionada a necessidade de um reforço seis meses após a primeira dose para profissionais com exposição ao vírus e em situações de surto.⁴⁴

As vacinas Zabdeno[®] (Janssen Pharmaceutica) e a Mvabea[®] (Janssen Pharmaceutica) são duas vacinas administradas em esquema combinado sequencial. A primeira administração é de Zabdeno[®] (Ad26.ZEBOV), vacina de vetor viral de adenovírus 26 (Ad26) que codifica o gene da GP do ZEBOV. Após oito semanas, esta é seguida da administração de Mvabea[®] (vacina recombinante do vírus Vaccinia Ankara- Bavarian Nordic modificado) que expressa as quatro GP dos ZEBOV, MBV, SUDV e TAFV, respetivamente. A taxa de imunogenicidade contra o ZEBOV após a primeira dose com a Zabdeno[®] foi superior a 90% contra o ZEBOV, mas sua eficácia ainda não foi testada. A comercialização destas vacinas foi autorizada sob circunstâncias especiais (o fabricante não conseguiu provar a eficácia e a segurança do uso em situações normais) pela EMA.

As três vacinas são recomendadas pela OMS e podem ser usadas em pessoas acima dos 12 meses de idade e em gestantes, considerando-se a relação risco-benefício.⁸

Medidas de controlo da transmissão

Perante a emergência de um surto de DCF, deve instituir-se imediatamente o isolamento dos casos suspeitos de forma a evitar a disseminação do vírus. O caso suspeito deve ser internado em quarto isolado com casa de banho, equipamentos de cuidado ao doente e antessala

para o profissional de saúde se equipar e descartar o equipamento de proteção individual, que inclui o uso de cogula, touca, máscara facial, óculos, bata, botas impermeáveis e dois pares de luvas descartáveis. O objetivo é evitar o contacto das secreções e fluídos do doente infetado com as mucosas do profissional de saúde. Após a realização dos cuidados, o equipamento de proteção individual (EPI) deve ser retirado com o cuidado de evitar o contacto da parte contaminada com a pele e mucosas. Adicionalmente, todo o material utilizado deve ser de uso individual e único.⁴⁵

Os corpos das pessoas falecidas por DCF devem ser tratados por pessoas com formação (profissionais ou membros da comunidade) que sigam as mesmas normas de biossegurança descritas acima para o cuidado do doente. O corpo deve ser colocado num saco de transporte impermeável. No caso do óbito ter ocorrido no domicílio do doente, todas as superfícies devem ser desinfetadas. O enterro deve ser realizado o mais rapidamente possível, respeitando as práticas culturais locais. Não deve haver contacto com o corpo e todos os resíduos e utensílios utilizados pelos doentes devem ser tratados como infecciosos.⁴⁶

CONCLUSÃO

A DCF representa um desafio significativo para a saúde pública global devido à sua elevada taxa de letalidade e ao seu potencial de causar surtos epidémicos em regiões endémicas. O conhecimento acerca das características clínicas e epidemiológicas desta doença é fulcral para que os sistemas de saúde se mantenham em alerta para a introdução destes vírus e para o estabelecimento imediato de medidas de controlo da transmissão. Apesar de o avanço no desenvolvimento de vacinas e terapias antivirais observado nos últimos anos ser promissor, ainda há lacunas, nomeadamente, na cobertura a todos os agentes virais. Face a estas limitações, a cooperação internacional no sentido de fortalecer os sistemas de saúde, a vigilância epidemiológica e a literacia em saúde são essenciais para gerir situações de surto nas zonas endémicas.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

RMA: Conceção do estudo e redação do manuscrito.

AP, EV: Revisão crítica do manuscrito.

VLPJ: Conceção do estudo, redação e revisão crítica do manuscrito.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

CONFLITOS DE INTERESSE

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

FONTES DE FINANCIAMENTO

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

REFERÊNCIAS

- Martina BE, Osterhaus AD. "Filoviruses": a real pandemic threat? *EMBO Mol Med.* 2009;1:10-8.
- Liu Z, Liu Q, Wang H, Yao X. Severe zoonotic viruses carried by different species of bats and their regional distribution. *Clin Microbiol Infect.* 2024;30:206-10.
- Slenczka W. Filovirus research: how it began. In: Mühlberger E, Hensley LL, Towner JS, editores. *Marburg- and Ebolaviruses.* Cham: Springer International Publishing; 2017. p.3-21.
- Srivastava S, Sharma D, Kumar S, Sharma A, Rijal R, Asija A, et al. Emergence of Marburg virus: a global perspective on fatal outbreaks and clinical challenges. *Front Microbiol.* 2023;14:1239079.
- Jacob ST, Crozier I, Fischer WA, Hewlett A, Kraft CS, Vega MA, et al. Ebola virus disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6:13.
- Pigott DC. Hemorrhagic fever viruses. *Crit Care Clin.* 2005;21:765-83.
- Srivastava S, Kumar S, Ashique S, Sridhar SB, Shareef J, Thomas S. Novel antiviral approaches for Marburg: a promising therapeutics in the pipeline. *Front Microbiol.* 2024;15:1387628.
- Moso MA, Lim CK, Williams E, Marshall C, McCarthy J, Williamson DA. Prevention and post-exposure management of occupational exposure to Ebola virus. *Lancet Infect Dis.* 2024;24:e93-105.
- Kuhn JH, Adachi T, Adhikari NK, Arribas JR, Bah IE, Bausch DG, et al. New filovirus disease classification and nomenclature. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17:261-3.
- Emanuel J, Marzi A, Feldmann H. Filoviruses: ecology, molecular biology, and evolution. In: *Advances in virus research.* Amsterdam: Elsevier; 2018. p.189-221.
- Howley PM, Knipe DM. *Emerging viruses.* 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021.
- Baseler L, Chertow DS, Johnson KM, Feldmann H, Morens DM. The pathogenesis of ebola virus disease. *Annu Rev Pathol.* 2017;12:387-418.
- Slenczka W, Klenk HD. Forty years of Marburg virus. *J Infect Dis.* 2007;196:S131-5.
- Centers for Disease Control and Prevention. History of Marburg disease outbreaks. Marburg virus disease. 2024. [consultado 2024 mai 24]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/marburg/outbreaks/index.html>.
- World Health Organization. Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. *Bull World Health Organ.* 1978;56:271-93.
- Baize S, Pannetier D, Oestereich L, Rieger T, Koivogui L, Magassouba N, et al. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea. *New Eng J Med.* 2014;371:1418-25.
- Piercy TJ, Smither SJ, Steward JA, Eastaugh L, Lever MS. The survival of filoviruses in liquids, on solid substrates and in a dynamic aerosol. *J Appl Microbiol.* 2010;109:1531-9.
- Lawrence P, Danet N, Reynard O, Volchkova V, Volchkov V. Human transmission of Ebola virus. *Curr Opin Virol.* 2017;22:51-8.
- Amman BR, Carroll SA, Reed ZD, Sealy TK, Balinandi S, Swanepoel R, et al. Seasonal pulses of marburg virus circulation in juvenile rousettus aegyptiacus bats coincide with periods of increased risk of human infection. *PLoS Pathog.* 2012;8:e1002877.
- Pourrut X, Kumulungui B, Wittmann T, Moussavou G, Délicat A, Yaba P, et al. The natural history of Ebola virus in Africa. *Microbes Infect.* 2005;7:1005-14.
- Simmons G. Filovirus entry. *Adv Exp Med Biol.* 2013;790:83-94.
- Cao Z, Liu C, Peng C, Ran Y, Yao Y, Xiao G, et al. Ebola virus VP35 perturbs type I interferon signaling to facilitate viral replication. *Virology.* 2023;38:922-30.
- Martines RB, Ng DL, Greer PW, Rollin PE, Zaki SR. Tissue and cellular tropism, pathology and pathogenesis of Ebola and Marburg viruses. *J Pathol.* 2015;235:153-74.
- Thorson A, Formenty P, Lofthouse C, Broutet N. Systematic review of the literature on viral persistence and sexual transmission from recovered Ebola survivors: evidence and recommendations. *BMJ Open.* 2016;6:e008859.
- Hartman AL, Towner JS, Nichol ST. Ebola and Marburg hemorrhagic fever. *Clin Lab Med.* 2010;30:161-77.
- Kuhn JH. Filoviruses: a compendium of 40 years of epidemiological, clinical, and laboratory studies. Vienna: Springer; 2008. p.411
- Sprecher A, Van Herp M, Rollin PE. Clinical management of ebola virus disease patients in low-resource settings. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2017;411:93-113.
- Reisler R, Zeng X, Schellhase C, Bearss J, Warren T, Trefry J, et al. Ebola virus causes intestinal tract architectural disruption and bacterial invasion in non-human primates. *Viruses.* 2018;10:513.
- Rewar S, Mirdha D. Transmission of ebola virus disease: an overview. *Ann Glob Health.* 2014;80:444-51.
- Frieden TR, Damon I, Bell BP, Kenyon T, Nichol S. Ebola 2014 - new challenges, new global response and responsibility. *New Eng J Med.* 2014;371:1177-80.
- World Health Organization. Ebola and Marburg virus outbreak toolbox. 2022. [consultado 2024 mai 24]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/outbreak-toolkit/disease-outbreak-toolboxes/ebola-and-marburg-virus-outbreak-toolbox>.
- Chavez S, Koyfman A, Gottlieb M, Brady WJ, Carius BM, Liang SY, et al. Ebola virus disease: a review for the emergency medicine clinician. *A J Emerg Med.* 2023;70:30-40.
- Bettini A, Lapa D, Garbuglia AR. Diagnostics of Ebola virus. *Front Public Health.* 2023;11:1123024.
- Direção-Geral da Saúde. Doença por vírus Ébola. Definição de caso e procedimentos gerais. 2019. [consultado 2024 ago 10]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0032019-de-20072019-pdf.aspx>.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Algorithm for laboratory diagnosis of Ebola virus disease. 2014. [consultado 2024 mai 24]. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/algorithm-laboratory-diagnosis-ebola-virus-disease>.
- Sivanandy P, Jun PH, Man LW, Wei NS, Mun NF, Yii CA, et al. A systematic review of Ebola virus disease outbreaks and an analysis of the efficacy and safety of newer drugs approved for the treatment of Ebola virus disease by the US Food and Drug Administration from 2016 to 2020. *J Infect Public Health.* 2022;15:285-92.
- Feldmann H, Sprecher A, Geisbert TW. Ebola. *N Engl J Med.* 2020;382:1832-42.
- El Ayoubi LW, Mahmoud O, Zakhour J, Kanj SS. Recent advances in the treatment of Ebola disease: a brief overview. *PLoS Pathog.* 2024;20:e1012038.
- Rijal P, Donnellan FR. A review of broadly protective monoclonal antibodies to treat Ebola virus disease. *Curr Opin Virol.* 2023;61:101339.
- Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Mbaya OT, Proschan M, Mukadi D, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med.* 2019;381:2293-303.
- Regules JA, Beigel JH, Paolino KM, Voell J, Castellano AR, Hu Z, et al. A recombinant vesicular stomatitis virus Ebola vaccine. *New Eng J Med.* 2017;376:330-41.
- Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, Watson CH, Edmunds WJ, Egger M, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit). *Lancet.* 2017;389:505-18.
- Malenfant JH, Joyce A, Choi MJ, Cossaboom CM, Whitesell AN, Harcourt BH, et al. Use of Ebola vaccine: expansion of recommendations of the advisory committee on immunization practices to include two additional populations - United States, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71:290-2.

44. Adriaensen W, Oostvogels S, Levy Y, Leigh B, Kavunga-Membo H, Watson-Jones D. Urgent considerations for booster vaccination strategies against Ebola virus disease. *Lancet Infect Dis.* 2024:S1473-3099(24)00210-X.
45. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for preparing Ebola assessment hospitals. Ebola. 2024. [consultado 2024 mai 24]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/ebola/php/healthcare-facilities/interim-guidance-for-preparing-ebola-assessment-hospitals.html>.
46. World Health Organization. How to conduct safe and dignified burial of a patient who has died from suspected or confirmed Ebola or Marburg virus disease. 2017. [consultado 2024 ago 11]. Disponível em: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/137379/WHO_EVD_GUIDANCE_Burials_14.2_eng.pdf?sequence=1.

Meningite a *Haemophilus influenzae* Serotipo A e por Adenovírus: Caso Raro de Coinfeção em Lactente de Seis Meses

Meningitis Due to *Haemophilus influenzae* Serotype A and Adenovirus: A Rare Case of Co-Infection in a Six-Month-Old Infant

Inês MAZEDA¹, Joana VENTURA LOURENÇO², David NASCIMENTO MOREIRA³, Gracinda OLIVEIRA¹, Isabel MENDES¹
Acta Med Port 2025 Jan;**38**(1):49-51 • <https://doi.org/10.20344/amp.21725>

RESUMO

O *Haemophilus influenzae* serotipo A é uma causa rara de meningite e doença invasiva em idade pediátrica. Um lactente de seis meses deu entrada no serviço de urgência por quadro de febre, tosse e rinorreia. À admissão, encontrava-se vigil e hemodinamicamente estável, tendo ficado progressivamente letárgico e com abaulamento da fontanela. As análises sanguíneas mostraram contagem leucocitária normal e proteína C reativa elevada. A citologia e bioquímica do líquido céfalo-raquidiano foram compatíveis com meningite bacteriana, tendo iniciado terapêutica com ceftriaxone. A hemocultura e exame cultural do líquido céfalo-raquidiano foram positivos para *Haemophilus influenzae*. A serotipagem da estirpe identificou um *Haemophilus influenzae* serotipo A. As pesquisas de vírus no líquido céfalo-raquidiano e no aspirado nasofaríngeo foram positivas para adenovírus. Teve alta após 10 dias de antibiótico e recuperação clínica completa. Embora os casos de meningite por *Haemophilus influenzae* serotipo A sejam raros, a doença invasiva por serotipos não-B e não capsulados tem aumentado, reforçando a necessidade de monitorização e vigilância epidemiológica.

Palavras-chave: *Haemophilus influenzae*; Infecções por Adenoviridae; Infecções por *Haemophilus*; Lactente; Meningite Bacteriana

ABSTRACT

Haemophilus influenzae serotype A is a rare cause of meningitis and invasive disease in pediatric patients. A six-month-old infant presented to the emergency room with fever, cough and nasal drip. On admission, the infant was alert and hemodynamically stable but progressively became more lethargic with bulging of the fontanelle. The blood tests revealed a normal leukocyte count and elevated C-reactive protein. Cytology and biochemistry of the cerebrospinal fluid were consistent with bacterial meningitis and treatment with ceftriaxone was initiated. Both blood and cerebrospinal fluid cultures were positive for *Haemophilus influenzae*. Serotyping of the strain identified *Haemophilus influenzae* serotype A. Viral detection in cerebrospinal fluid and nasopharyngeal aspirate tested positive for adenovirus. The infant completed 10 days of antibiotic therapy and was fully recovered upon discharge. Although cases of *Haemophilus influenzae* serotype a meningitis are rare, invasive disease caused by non-B serotypes as well as non-encapsulated isolates have been increasing, emphasizing the need for monitoring and continuous epidemiological surveillance.

Keywords: Adenoviridae Infections; *Haemophilus* Infections; *Haemophilus influenzae*; Infant; Meningitis, Bacterial

INTRODUÇÃO

O *Haemophilus influenzae* (Hi) é um agente frequentemente isolado na nasofaringe de crianças e adultos saudáveis.¹ É também um importante agente patogénico responsável por infeções invasivas como meningite, septicémia, artrite séptica, pneumonia e infeções não invasivas do trato respiratório, essencialmente em idade pediátrica.^{2,3}

Na presença de um polissacarídeo capsular, as estirpes de *H. influenzae* são classificadas como capsuladas e divididas em seis serotipos (A - F), ou não capsuladas (HiNC) na sua ausência.⁴

Após a introdução da vacina contra o *Haemophilus influenzae* serotipo B (Hib) no Programa Nacional de Vacinação (PNV), à semelhança do que sucedeu noutros países, as estirpes HiNC tornaram-se as principais responsáveis pela doença invasiva por Hi.⁵

Em Portugal, os estudos epidemiológicos sugerem uma emergência de serotipos não-B, à semelhança do que tem acontecido a nível mundial.⁶⁻⁸ Apesar do número reduzido de casos, a emergência da doença invasiva pelo serotipo A

tem gerado preocupação, já que todos os casos relatados ocorreram em crianças até aos dois anos, a maioria isolados a partir de 2016.⁶

CASO CLÍNICO

Um lactente de seis meses, do sexo masculino, foi observado no serviço de urgência por febre (temperatura máxima 40°C cada 6 horas), rinorreia, tosse e recusa alimentar com três dias de evolução.

A gestação foi de termo, vigiada e decorreu sem intercorrências. No período neonatal foi internado por pneumonia congénita complicada com pneumotórax e recuperou com drenagem, antibioterapia e ventilação mecânica invasiva. Tinha imunizações atualizadas de acordo com o PNV e a incluir três doses da vacina Hib, duas doses da vacina MenB, duas doses de vacina MenACWY e duas doses da vacina contra o rotavírus. Frequentava infantário e os antecedentes familiares não eram relevantes.

À admissão, apresentava-se febril, com temperatura

1. Serviço de Pediatria e Neonatologia. Unidade Local de Saúde da Póvoa de Varzim. Vila do Conde. Póvoa de Varzim. Portugal.

2. Serviço de Pediatria. Unidade Local de Saúde de São João. Porto. Portugal.

3. Unidade de Saúde Pública. Agrupamento de Centros de Saúde Cávado III - Barcelos/Esposende. Braga. Portugal.

✉ Autor correspondente: Inês Mazeda. ines.mazeda@gmail.com

Recebido/Received: 25/04/2024 - Aceite/Accepted: 09/08/2024 - Publicado/Published: 02/01/2025

Copyright © Ordem dos Médicos 2025



timpânica de 40°C, hemodinamicamente estável, corado e hidratado, com fontanela anterior normotensa e normopulsátil. Foi constatada ligeira hiperemia da orofaringe, sem outras particularidades no exame físico.

Durante a permanência no serviço de urgência ficou prostrado e sonolento, com abaulamento da fontanela anterior.

Por suspeita de meningite, realizou-se punção lombar. O líquido cefalorraquidiano (LCR) era claro, com contagem total de 3509 células/mm³ (0 - 5 células/mm³), com predomínio de polimorfonucleares, glicose 8 mg/dL (> 50% da glicemia), glicemia 93 mg/dL, proteínas 198 mg/dL (< 60 mg/dL), e pesquisa de antígeno capsular de *Streptococcus pneumoniae* por ensaio imunocromatográfico. As análises sanguíneas mostraram: hemoglobina 10 g/dL, leucócitos 6730/mL, neutrófilos 3870/mL, linfócitos 2790/mL, plaquetas 499 000/mL, proteína C reativa (PCR) 127 mg/L.

Iniciou terapêutica com ceftriaxone via endovenosa em dose meníngea (100 mg/kg/dia) que completou durante 10 dias. A antibioticoterapia foi precedida de dexametasona, que manteve durante dois dias. Efetuou-se a quimioprofilaxia dos contactos com rifampicina e informou-se o delegado de saúde local.

No exame cultural do LCR e sangue foi isolado *H. influenzae*, tendo sido notificado o Sistema de Informação Nacional de Vigilância Epidemiológica. A serotipagem da estirpe por PCR identificou um *H. influenzae* capsulado serotipo A. A determinação do teste de sensibilidade aos antimicrobianos por Etest evidenciou uma estirpe multissensível, nomeadamente às cefalosporinas de terceira geração. Verificou-se que a quimioprofilaxia instituída foi adequada. A pesquisa de vírus no LCR por PCR e no aspirado nasofaríngeo por imunofluorescência foram ambas positivas para adenovírus.

A evolução clínica foi favorável, com apirexia a partir do quarto dia de terapêutica.

No seguimento em consulta de pediatria, o doente apresentou sempre um desenvolvimento psico-motor adequado à idade. Foi seguido em consulta de otorrinolaringologia e imunodeficiências, que não reportaram alterações.

DISCUSSÃO

Este caso raro de meningite e sépsis por *Haemophilus influenzae* serotipo A num lactente imunizado para Hib reforça a preocupação da comunidade médica e científica pela emergência de serotipos não-B. Inclusivamente, vai ao encontro daqueles que são os mais recentes dados epidemiológicos de doença invasiva por Hi em Portugal e alguns países do mundo.⁵⁻⁸

Desde 1989 que o Laboratório Nacional de Referência a *Haemophilus influenzae* do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge coleta *H. influenzae* de vários pro-

ductos de doentes de todas as idades, com particular dedicação à infeção invasiva, de declaração obrigatória. As publicações relativas a esta vigilância, que englobam os anos de 1989 a 2018, concluem que a implementação da vacina contra o Hib no PNV resultou numa redução significativa dos casos de doença invasiva por este serotipo, com um aumento concomitante das estirpes não capsuladas e serotipos não-B.⁶

A mais recente atualização sobre a epidemiologia molecular da doença invasiva por Hi em Portugal, referente ao período de 2011 a 2018, destaca uma diminuição da prevalência do serotipo F, um aumento de casos pelo serotipo A e a documentação do serotipo E pela primeira vez em 2012. Demonstram ainda uma preocupação específica com a doença invasiva pelo serotipo A, que se prende com a sua crescente prevalência desde 2016 e a afetação de crianças pequenas, até aos dois anos.⁶ O aumento da incidência de doença invasiva por serotipos não-B tem sido documentado pelo mundo,⁹ com uma possível associação a maior mortalidade, em particular pelo Hia e HiNC, em comparação com a doença por Hib.¹⁰

A doença invasiva por Hia manifesta-se habitualmente com meningite e septicemia em crianças com menos de dois anos, à semelhança do Hib,¹¹ assim como aconteceu neste lactente de seis meses, previamente vacinado contra Hib, com isolamento de Hia no LCR e sangue.

Os estudos de vigilância e monitorização da infeção por Hi são fundamentais para a caracterização das mudanças epidemiológicas e para conhecer o impacto clínico destes serotipos emergentes.

A meningite bacteriana e vírica concomitante é rara.¹² Apesar de a coinfeção bacteriana ser comum, em casos de infeção das vias respiratórias por adenovírus,^{13,14} não existem, que tenhamos conhecimento, relatos de meningite com isolamento destes dois agentes em simultâneo no LCR. O quadro clínico inicial do lactente poderá ter sido iniciado pela infeção das vias aéreas superiores pelo adenovírus, uma infeção vírica que pode ter fragilizado o epitélio respiratório e, por sua vez, predisposto a infeção pelo Hia.¹²

É importante referir que a deteção de um vírus no LCR através dos atuais testes moleculares rápidos não deve afastar a possibilidade de uma infeção bacteriana concomitante com a eventual necessidade de antibioterapia empírica até resultado da análise do LCR.

Atualmente, o *Streptococcus pneumoniae* e a *Neisseria meningitidis* são os principais agentes causadores de meningite bacteriana em crianças saudáveis, seguidos do Hib. Antes da era vacinal, este último era a causa principal.¹⁵

O diagnóstico e tratamento atempados da meningite bacteriana em crianças depende de uma anamnese e exame físico detalhados, aliados aos resultados das análises sanguíneas e bioquímica e exame citológico do LCR.

O tratamento passa pela terapêutica empírica inicial, habitualmente com uma cefalosporina de terceira geração e vancomicina. O regime terapêutico específico é depois ajustado conforme o agente bacteriano identificado e o perfil de suscetibilidade antibiótica. A terapêutica adjuvante com dexametasona administrada antes ou aquando da primeira dose de antibiótico é comumente recomendada com base em estudos que comprovaram melhores prognósticos neurológicos, particularmente na prevenção de perda auditiva em crianças com infeção por Hib. Estudos recentes sugerem que os corticoides não diminuem a mortalidade em crianças e, com o decréscimo da incidência de meningite por Hib, o seu uso tem vindo a ser questionado.¹⁵

No presente caso, o exame físico e a análise bioquímica e citológica do LCR eram concordantes com o diagnóstico de meningite bacteriana. A evolução clínica da infeção mista não diferiu da meningite bacteriana clássica.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

IM, GO: Conceção do estudo, aquisição e análise de dados, escrita e revisão crítica do manuscrito.

JVL: Aquisição e análise de dados, escrita do manuscrito.

DNM: Aquisição de dados, revisão crítica do manuscrito.

IM: Conceção do estudo, aquisição e análise de dados.

REFERÊNCIAS

1. Bajanca-Lavado MP, Cavaco L, Fernandes M, Touret T, Candeias C, Simões AS, et al. *Haemophilus influenzae* carriage among healthy children in Portugal, 2015-2019. *Microorganisms*. 2022;10:1964.
2. Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009;374:903-11.
3. Ulanova M, Tsang RS. Invasive *haemophilus influenzae* disease: changing epidemiology and host-parasite interactions in the 21st century. *Infect Genet Evol*. 2009;9:594-605.
4. Pittman M. Variation and type specificity in the bacterial species *haemophilus influenzae*. *J Exp Med*. 1931;53:471-92.
5. Butler DF, Myers AL. Changing epidemiology of *haemophilus influenzae* in children. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32:119-28.
6. Heliodoro CI, Bettencourt CR, Bajanca-Lavado MP, Portuguese Group for the Study of *Haemophilus Influenzae* Invasive Infection. Molecular epidemiology of invasive *haemophilus influenzae* disease in Portugal: an update of the post-vaccine period, 2011–2018. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39:1471-80.
7. Campos J, Hernando M, Roman F, Perez-Vazquez M, Aracil B, Oteo J, et al. Analysis of invasive *haemophilus influenzae* infections after extensive vaccination against h. *influenzae* type b. *J Clin Microbiol*. 2004;42:524-9.
8. Ulanova M, Tsang SW. *Haemophilus influenzae* serotype a as a cause of serious invasive infections. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:70-82.
9. Tsang RS, Shuel M, Wylie J, Lefebvre B, Hoang L, Desai S, et al. The epidemiology of invasive *haemophilus influenzae* non-serotype b disease in Ontario, Canada from 2004 to 2013. *PLoS One*. 2016;11:805-13.
10. Ulanova M, Tsang RS. Invasive non-type b *haemophilus influenzae* disease: report of eight cases. *J Med Microbiol*. 2014;63:805-8.
11. Ribeiro GS, Reis JN, Cordeiro SM, Lima JB, Gouveia EL, Petersen M, et al. Prevention of *haemophilus influenzae* type b (hib) meningitis and emergence of serotype replacement with type a strains after introduction of hib immunization in Brazil. *J Infect Dis*. 2003;187:109-16.
12. Angulo López I, González Escartín E, Aguirre Quiñonero A, Ots Ruiz E. Meningitis simultánea por neumococo y enterovirus en lactante. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35:128-30.
13. Jung J, Seo E, Yoo RN, Sung H, Lee J. Clinical significance of viral-bacterial codetection among young children with respiratory tract infections: findings of RSV, influenza, adenoviral infections. *Medicine*. 2020;99:e18504.
14. Korppi M, Leinonen M, Mäkelä PH, Launiala K. Mixed infection is common in children with respiratory adenovirus infection. *Acta Paediatr Scand*. 1991;80:413-7.
15. Pick AM, Sweet DC, Begley KJ. A review of pediatric bacterial meningitis. *US Pharm*. 2016;41:41-5.

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.

SENTIMENTO DO DOENTE

Consentimento parental obtido.

CONFLITOS DE INTERESSE

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

FONTES DE FINANCIAMENTO

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

Iron Skin Staining: A Rare but Permanent Complication Following IV Iron Infusion

Hiperpigmentação Cutânea por Deposição de Ferro: Uma Complicação Rara, mas Permanente Após Administração Intravenosa de Ferro

Tiago DIAS DA COSTA^{1,2}, António MATEUS-PINHEIRO^{1,2}, Sónia MOREIRA^{1,2,3}
Acta Med Port 2025 Jan;38(1):52-53 • <https://doi.org/10.20344/amp.22136>

Keywords: Extravasation of Diagnostic and Therapeutic Materials; Ferric Compounds/adverse effects; Iron/adverse effects; Skin Pigmentation/drug effects

Palavras-chave: Compostos Férricos/efeitos adversos; Extravasamento de Materiais Terapêuticos e Diagnósticos; Ferro/efeitos adversos; Pigmentação da Pele/efeitos dos fármacos



Figure 1 – Iron skin staining after ferric carboxymaltose infusion: immediately after the infusion, diffuse erythema and edema were observed in the infusion region and surrounding areas (A). Iron staining showing a brownish colour persistent after six months: changes evolved over the following days into a generalized hyperpigmentation of that area, with relatively well-defined edges, along with resolution of the associated edema (B).

A 68-year-old female patient presented to the emergency department with dyspnea and asthenia. She had a history of heart failure induced by drug cardiotoxicity (trastuzumab). On physical examination, she displayed peripheral edema and jugular venous distension. Bloodwork revealed

elevated levels of NT-proBNP (16568 pg/mL), decreased hemoglobin (10.8 g/dL), serum ferritin (41 µg/dL), and transferrin saturation (18%). We treated the patient with intravenous diuretics, levosimendan, and ferric carboxymaltose perfusion. The latter caused diffuse erythema with edema at

1. Internal Medicine Department. Unidade Local de Saúde de Coimbra. Coimbra. Portugal.
2. Faculdade de Medicina. Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.
3. European Reference Network for Rare Hereditary Metabolic Disorders (MetabERN). Coimbra. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Tiago Dias da Costa. tiagodcsilva@hotmail.com

Recebido/Received: 31/07/2024 - **Aceite/Accepted:** 02/10/2024 - **Publicado Online/Published Online:** 18/11/2024 - **Publicado/Published:** 02/01/2025
Copyright © Ordem dos Médicos 2025



the injection site (Fig. 1A), which was suggestive of iron skin staining (ISS), characterized by persistent hyperpigmentation (Fig 1B).

Iron skin staining is a rare and potentially irreversible side effect of parenteral iron preparations due to cutaneous and subcutaneous tissue extravasation.¹ The likelihood of ISS can be minimized by strictly following transparent administrative and monitoring protocols, ensuring comprehensive staff training, and offering patient information.^{2,3} Referral to a dermatology clinic for treatment with a nanosecond Q-switched laser or a picosecond laser may allow the hyperpigmentation to be attenuated.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

TCS: Conception, design, writing and critical review of the manuscript.

AMP: Conception and writing of the manuscript.

SM: Conception and 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 2024.

REFERENCES

1. Crowley CM, McMahon G, Desmond J, Imcha M. Preventing skin staining: an effective iron infusion protocol. *Int J Health Care Qual Assur.* 2020;33:199-209.
2. Lucas S, Garg M. Intravenous iron: an update. *Intern Med J.* 2024;54:26-

DATA CONFIDENTIALITY

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

PATIENT CONSENT

Obtained.

COMPETING INTERESTS

SM received payments or honoraria for lectures, presentations, speaker bureaus, manuscript writing or educational events from Alnylam Pharmaceuticals, Bial, BioMarin, Daiichi Sankyo, Mylan, Novartis Farma and Sanofi; received support for attending meetings and/or travel from Alnylam Pharmaceuticals, Bial, BioMarin, Daiichi Sankyo, Mylan, Novartis Farma, and Sanofi; participated in advisory boards sponsored by Alnylam Pharmaceuticals and BioMarin.

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.

- 34.
3. Van Doren L, Auerbach M. IV iron formulations and use in adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2023;2023:622-9.

The Relationship Between Obesity and Neuropsychiatric Disorders: Prevalence, Neurobiology, and Clinical Practice

A Relação entre Obesidade e Perturbações Neuropsiquiátricas: Prevalência, Neurobiologia e Implicações Clínicas

Keywords: Mental Disorders/complications; Mental Disorders/etiology; Obesity/complications; Obesity/etiology

Palavras-chave: Obesidade/complicações; Obesidade/etiologia; Perturbações Mentais/complicações; Perturbações Mentais/etiologia

Dear Editor,

Obesity is a complex disorder that is influenced by a combination of genetic predisposition and environmental factors.¹ There is evidence that obesity can reduce life expectancy by approximately five to 20 years, which makes it a significant public health concern.²

The literature suggests a bidirectional relationship between obesity and psychiatric disorders.^{3,4} The etiology of obesity is multifactorial, involving sustained inflammation, endocrine disorders, and metabolic dysregulation.⁴ These disturbances have impact in the brain, leading to a neuro-inflammatory process.⁴ The progression of neurodegenerative processes may lead to irreversible lesions and a considerable reduction in neurons within both allocortical and isocortical areas.⁴

The changes in brain structure associated with obesity may contribute to the increased risk of psychiatric disorders (PDs). Obesity and PDs appear to be linked through a cycle of executive, cognitive and emotional dysfunction.^{3,4} The neuroendocrine dysfunction associated with obesity further compromises the ability to resist these influences, leading to a complex and irreversible psycho-physio-pathological scenario.^{3,4} The disorders most closely associated with this scenario include mood disorders, anxiety disorders, eating disorders and neurodevelopmental disorders.

Obesity is a recognized psychological stressor and is associated with problems such as physical morbidity, social exclusion, stigma, bullying and discrimination, all which act as stressors for PDs, particularly mood disorders (MDs).^{5,6}

The literature has shown a two-way relationship be-

tween MDs and obesity. Longitudinal studies have shown that obesity is associated with a 55% increased risk of developing depression, while patients with depression have a 60% increased risk of becoming obese.⁵ Furthermore, a meta-analysis showed the bidirectional link between bipolar disorder and obesity.⁶

Weight gain is a common side effect of many psychiatric drugs prescribed to treat MDs. This is particularly true for most antipsychotics and antidepressants. As well as causing weight gain, these drugs also affect the metabolism, making weight loss harder. It is therefore important to monitor weight regularly in patients with psychiatric disorders.

Clinicians need to be aware of the bidirectional relationship between obesity and psychiatric disorders.

It is essential to recognize that psychiatric disease and obesity are mutually reinforcing and that structured interventions are needed *ad initium* for both PDs and obesity to develop effective multidisciplinary strategies to prevent comorbidities. Potential strategies may include nutritional monitoring, evidence-based psychological therapies, and community-based preventive measures, which could be integrated into primary health care.

Psychiatrists and psychologists should be involved in the multidisciplinary management of obesity (before morbid levels) to prevent psychiatric comorbidities, just as nutritionists should monitor people with psychiatric conditions (under psychopharmacology) to avoid weight gain.

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

1. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6-10.
2. Abdelaal M, le Roux CW, Docherty NG. Morbidity and mortality associated with obesity. *Ann Transl Med*. 2017;5:161.
3. Castanon N, Lasselin J, Capuron L. Neuropsychiatric comorbidity in obesity: role of inflammatory processes. *Front Endocrinol*. 2014;5:74.
4. Shefer G, Marcus Y, Stern N. Is obesity a brain disease? *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37:2489-503.
5. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:220-9.
6. Kambey PA, Kodzo LD, Serojane F, Oluwasola BJ. The bi-directional association between bipolar disorder and obesity: evidence from meta and bioinformatics analysis. *Int J Obes*. 2023;47:443-52.

Cátia PINHEIRO RAMOS✉¹, Luís PAULINO FERREIRA¹

¹. Psychiatry and Mental Health Department. Centro Hospitalar de Setúbal. Setúbal. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Cátia Pinheiro Ramos. catia.fp.ramos@gmail.com

Recebido/Received: 01/10/2024 - **Aceite/Accepted:** 21/10/2024 - **Publicado/Published:** 02/01/2025

Copyright © Ordem dos Médicos 2025

<https://doi.org/10.20344/amp.22385>



Medical Treatment of Osteomyelitis due to Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Diabetes-Related Foot Disease

Tratamento Médico da Osteomielite por *Klebsiella pneumoniae* Produtora de Carbapenemases no Pé Diabético

Keywords: Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae; Diabetic Foot; *Klebsiella* Infections; *Klebsiella pneumoniae*; Osteomyelitis

Palavras-chave: Enterobacteriaceae Resistentes a Carbapenemes; Infecções por *Klebsiella*; *Klebsiella pneumoniae*; Osteomielite; Pé Diabético

Chronic osteomyelitis in diabetes-related foot disease is commonly treated surgically, especially when involving midfoot or rearfoot infections or when caused by multidrug-resistant microorganisms.^{1,2} Particularly for osteomyelitis caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CP-Kp), the optimal treatment remains poorly defined with available antibiotics including colistin, fosfomycin, and ceftazidime-avibactam.³ Successful cases of medical treatment of osteomyelitis in diabetes-related foot disease caused by CP-Kp remain scarce.

A 46-year-old female patient with type 1 diabetes *mel-litus* was evaluated at the Diabetic Foot Clinic “Dr.^a Beatriz Serra” in July 2021. She had been diagnosed at the age of 15, and showed poor chronic glycemic control and a history of recurrent antibiotic use and hospitalizations due to infected neuropathic foot ulcers, which inclusively led to the right hallux amputation. The patient presented with an infected plantar ulcer in the right midfoot, with exposed bone and a plantar phlegmon requiring urgent drainage. A bone sample was taken for microbiological study, and empirical antibiotic therapy using gentamicin (based on previous microbiological studies) was initiated in the ambulatory setting. The most recent study came to isolate *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, which was only susceptible to both gentamicin and ceftazidime/avibactam. Due to worsening inflammatory signs, she was subsequently hospitalized, and antibiotic therapy was switched to ceftazidime/avibactam (2000/500 mg q8h). A magnetic resonance scan of the foot revealed extensive osteomyelitis involving various tarsal bones and the epiphyses of the leg. Despite the recommendation for definitive surgical treatment, the patient refused to undergo the procedure. Antibiotic therapy was maintained for six weeks, showing good clinical progress. After 45 days of hospitalization, she was discharged, and the ulcer completely healed by October 2021, with no recurrence over a year later.

To the best of the authors’ knowledge, this is the first reported case of successful medical treatment for CP-Kp osteomyelitis in diabetes-related foot disease. While surgical treatment is typically preferred for multidrug-resistant

infections, carefully selected patients, especially those with forefoot diabetic foot ulcers, may benefit from antibiotic therapy alone.^{1,2,4} Although avoiding surgical procedures has its benefits, such as preventing biomechanical changes that increase recurrent ulceration, there are risks associated with prolonged antibiotic therapy, concerns about the rise of multidrug-resistant bacteria, and increased hospitalization costs. Deciding the ideal treatment for diabetic foot osteomyelitis requires considering multiple factors, including soft-tissue and necrotizing infections, bone exposure, vascular disease, and ulcer location.^{1,2,4,5} In this particular case, despite the preference for surgical treatment, the patient’s refusal unexpectedly resulted in a successful clinical cure of chronic osteomyelitis caused by CP-Kp.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank A. de Carvalho, C. Amaral, C. Freitas, H. Neto, J. Martins, J. Pereira, L. Ferreira, L. Loureiro, R. Guimarães and S. Pinto, who are also members of the Diabetic Foot Clinic “Dr.^a Beatriz Serra”.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

RB: Study design, drafting of the manuscript.

SG, LC, RC: Study design, 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 October 2024.

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. Lazaro Martinez JL, Garcia Alvarez Y, Tardaguila-Garci A, Garcia Morales E. Optimal management of diabetic foot osteomyelitis: challenges and solutions. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:947-59.
2. Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, et al. IWGDF/IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023). *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40:e3687.
3. Davido B, Crémieux AC, Vaugier I, Gatin L, Noussair L, Massias L, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam in various combinations for the treatment of experimental osteomyelitis due to *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents.* 2023;61:106702.
4. Boulton AJ, Armstrong DG, Hardman MJ, Malone M, Embil JM, Attinger CE, et al. Diagnosis and management of diabetic foot infections. Virginia: American Diabetes Association; 2020.
5. Lipsky BA, Uçkay I. Treating diabetic foot osteomyelitis: a practical state-of-the-art update. *Medicina.* 2021;57:339.

Renata BARBOSA✉¹, Susana GARRIDO^{1,2}, Luís COSTA^{2,3}, Rui CARVALHO^{1,2}

1. Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism. Centro Hospitalar e Universitário de Santo António. Unidade Local de Saúde de Santo António. Porto, Portugal.

2. Diabetic Foot Clinic "Dr.ª Beatriz Serra". Centro Hospitalar e Universitário de Santo António. Unidade Local de Saúde de Santo António. Porto, Portugal.

3. Division of Orthopedics. Centro Hospitalar e Universitário de Santo António. Unidade Local de Saúde de Santo António. Porto, Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Renata Barbosa. u14142@chporto.min-saude.pt

Recebido/Received: 05/08/2024 - **Aceite/Accepted:** 18/11/2024 - **Publicado/Published:** 02/01/2025

Copyright © Ordem dos Médicos 2025

<https://doi.org/10.20344/amp.22152>



Valproate in Psychiatric Practice: Risks to Fertility and Future Generations

Valproato na Prática Psiquiátrica: Riscos para a Fertilidade e para as Gerações Futuras

Keywords: Fertility/drug effects; Mental Disorders/drug therapy; Valproic Acid/adverse effects

Palavras-chave: Ácido Valproico/efeitos adversos; Fertilidade/efeito dos fármacos; Perturbações Mentais/tratamento farmacológico

Dear Editor,

We are writing to express concerns about the use of valproate or valproic acid (VPA) in psychiatry, particularly its impact on fertility and future generations.

This medicine gained widespread use as a mood stabilizer following reports of teratogenic risks associated with lithium use.¹ However, VPA's significant teratogenic effects, identified since the 1990s – including a 20-fold increased risk of neural tube defects – have led to its contraindication during pregnancy and limited use in women of childbearing age unless other treatments fail.²

Besides structural abnormalities, *in utero* exposure to VPA is associated with neurodevelopmental disorders.³ A French study demonstrated a dose-response relationship between VPA exposure during the second or third trimesters of pregnancy and neurodevelopmental risks.³ In animal studies, VPA increased the risk of neurodevelopmental disorders up to the third-generation offspring. Additionally, VPA negatively affects fertility, with studies linking it to polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism.⁴ Given these risks, in 2018, the European Medicines Agency restricted VPA use, contraindicating its use during pregnancy and in women of childbearing potential, unless enrolled in a pregnancy prevention program with pregnancy tests, effective contraception, and specialist reviews.² Valproate has also

been linked to reversible male infertility, impacting sperm parameters through the effect of gonadotropin, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction.⁴ Recent studies suggest paternal VPA use within three months before conception may increase the risk of neurodevelopmental disorders in children compared to the use of other antiseizure medications.²

Since 2018, the United Kingdom's (UK) Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency has reported a 38% reduction in valproate use among women of childbearing age. However, a concerning plateau in this decline has emerged, with two to three babies per month still exposed to the drug *in utero*. The evidence suggests healthcare professionals may not be consistently informing women of these risks.^{2,5} As a result, in January 2024, the UK's medicines regulator mandated that VPA must not be started in new patients (male or female) under 55 years, unless two specialists document that there is no alternative treatment.² The decision by the UK regulator to maintain strict controls on valproate prescribing is controversial but reflects ongoing concerns about inconsistent adherence to safety regulations.⁵

In conclusion, while VPA remains important in psychiatric care, its impact on fertility and generational risks requires strict adherence to guidelines, informed patient choices, and the consideration of alternatives. It is essential to address these challenges responsibly.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MA: Conception and writing of the manuscript.

DD, CS: 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 October 2024.

DATA CONFIDENTIALITY

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

REFERENCES

- Owens DC. Sodium valproate in psychiatric practice: time for a change in perception. *Br J Psychiatry*. 2019;215:516-8.
- Angus-Leppan H, Arkell R, Watkins L, Heaney D, Cooper P, Shankar R. New valproate regulations, informed choice and seizure risk. *J Neurol*. 2024;271:5671-86.
- Coste J, Blotiere PO, Miranda S, Mikaeloff Y, Peyre H, Ramus F, et al. Risk of early neurodevelopmental disorders associated with in utero exposure to valproate and other antiepileptic drugs: a nationwide cohort study in France. *Sci Rep*. 2020;10:17362.
- Tallon E, O'Donovan L, Delanty N. Reversible male infertility with valproate use: a review of the literature. *Epilepsy Behav Rep*. 2021;16:100446.
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Valproate: review of safety data and expert advice on management of risks. 2023. [cited 2024 Nov 19]. Available from: <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/65660310312f400013e5d508/Valproate-report-review-and-expert-advice.pdf>.

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.

Margarida ALVES✉¹, Diana DURÃES¹, Cátia SANTOS¹

1. Department of Psychiatry and Mental Health. Centro Hospitalar de Setúbal. Setúbal. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Margarida Alves. margarida.alves@ulsa.min-saude.pt

Recebido/Received: 08/09/2024 - **Aceite/Accepted:** 21/11/2024 - **Publicado/Published:** 02/01/2025

Copyright © Ordem dos Médicos 2025

<https://doi.org/10.20344/amp.22284>



Infection and Immunosuppression as Causes for Immune Dysfunction Presenting as Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Thrombotic Microangiopathy

Infeção e Imunossupressão como Causas de Disfunção Imune Manifestada como Linfohistiocitose Hemofagocítica e Trombomicroangiopatia Trombocítica

Keywords: Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic/etiology
Palavras-chave: Linfohistiocitose Hemofagocítica/etiologia

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a life-threatening disease associated with a hyperinflammatory state, cytokine storm, and macrophage and lymphocyte activation.¹ Because of its rarity and low specificity of clinical symptoms, the diagnosis is difficult, and the prognosis is bad.

We describe the case of a 35-year-old man with Crohn's disease (CD). The disease had recently flared, requiring treatment with vedolizumab (VDZ), prednisolone (40 mg/d) and azathioprine (100 mg/d).

Ongoing complications led to admission due to a recurrent intra-abdominal abscess. Failure of empirical antibiotic therapy led to right hemicolectomy with direct ileo-colonic anastomosis. On preoperative evaluation, a nasopharyn-

geal swab for SARS-CoV-2 was positive, when it had been negative on admission, and the patient had no symptoms. Five days after the surgery, fever (maximum 38.5°C), haematochezia, and a cutaneous rash (Fig. 1) appeared, alongside the development of *de novo* multiorgan failure (Table 1), namely acute kidney injury, acute hepatic failure, and thrombotic microangiopathy. An abdominal computed tomography (CT) scan showed hepatomegaly with no surgical complications. *Enterococcus faecium* was isolated in blood cultures, and therapy was adjusted accordingly. Further work-up led to the diagnosis of HLH given the presence of hyperferritinaemia, hypertriglyceridemia, hemophagocytosis on bone marrow and high serum soluble CD25 (fulfilling six out of eight HLH-2004 diagnostic criteria). Additionally, other aetiologies such as cytomegalovirus, human immunodeficiency virus, thrombocytopenic thrombotic purpura, and haemolytic uremic syndrome were excluded. Suppressive therapy with high-dose corticosteroids was added and the patient steadily recovered with resolution of all organ dysfunctions (Table 1). Predisposing mutations in *STXBP2*, *STX11*, *PRF1* and *UNC13D* were searched and turned out negative.

Hemophagocytic lymphohistiocytosis was assumed secondary to sepsis due to *E. faecium* bacteriemia, probably in the context of intestinal translocation after abdominal



Figure 1 – Cutaneous macular rash in the patient's back

surgery. However, the SARS-CoV-2 co-infection and the patient's baseline immunosuppression cannot be overlooked as contributors. Cases of HLH secondary to SARS-CoV-2 infection have been described, and the virus is known to modulate the immune system by reducing natural-killer T cells and increasing levels of IL-6, TNF- α and IFN- γ .²⁻⁴ Moreover, the rash presented by the patient was biopsied and showed findings suggestive of viral exanthema, hence denoting the pathological viral role in this case. Additionally, the patient was on high-dose maintenance corticosteroids, as well as on azathioprine and VDZ, an $\alpha 4\beta 7$ integrin inhibitor with a prolonged half-life, and with a known infectious risk, with some authors even suggesting a higher risk of post-surgical complications associated with its use.⁵ Regardless, both factors may have contributed to the dysregulated immune response to the infectious stimulus and

progression to HLH in this patient. One note must be given to the association of HLH and thrombotic microangiopathy, namely the causal relationship between the two pathological processes, a rare combination, and the exclusion of major differential diagnosis.

This case highlights the intricate relationships between infection and immune system modulation, some of which are still unknown, and their life-threatening potential.

PREVIOUS AWARDS AND PRESENTATIONS

Case report presented as an oral communication on the 27th Portuguese Congress of Internal Medicine.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

HAB, MAQF: Study conception and design, data acquisition and analysis, writing of the manuscript.

Table 1 – Blood work evolution during hospital admission

Parameters	Reference range and units	D1 ^a	D3 (Pre-op) ^b	D4	D6	D7 ^c	D10 ^d	D12 ^e	D16	D38 (discharge)
Hemoglobin	13 - 16 g/dL	11.4	11.9	9.4	7.8	8.1	8.7	7.1	7.9	9.6
Leukocyte	4.0 - 11.0 x 10 ⁹ /L	22.3	5.5	6.4	16.4	17.2	26.0	10.2	11.0	9.0
Platelets	150 - 450 x 10 ⁹ /L	426	445	266	101	75	40	34	105	240
INR	1.0	1.2	1.1	1.8	1.1	0.98	1.04	-	1.20	1.05
Fibrinogen	200 - 400 mg/dL	-	-	-	-	170	339	175	317	298
D-dimers	< 0.5 ug/mL	-	-	-	-	66.52	109.30	55.57	11.57	1.64
CRP	< 0.5 mg/dL	25.3	3.1	33	41.5	43.9	26.3	3.99	3.83	0.16
Cr	0.7 - 1.2 mg/dL	0.77	0.88	1.82	7.62	8.74	10.38	5.21	1.15	0.55
ALT	< 41 U/L	17	14	49	60	106	45	17	15	100
AST	< 40 U/L	17	15	463	382	443	68	27	38	35
GGT	< 60 U/L	75	51	-	1055	757	450	241	-	-
Alkaline phosphatase	40 - 130 U/L	70	62	372	594	-	348	154	-	-
Total bilirubin	< 1.2 mg/dL	-	0.1	0.4	0.2	0.26	0.28	0.21	0.24	0.20
Lactate dehydrogenase	100 - 250 U/L	194	-	4760	5951	5192	2079	559	468	200
Haptoglobin	30 - 200 mg/dL	-	-	-	-	< 20	-	-	-	-
Ferritin	30 - 400 ng/mL	-	-	-	-	65757	-	-	-	55.6
Triglycerides	< 150 mg/dL	-	-	-	-	274	-	-	-	-
Urinary analysis										
						Proteinuria of 25 mg/dL				
						Hemoglobinuria of 150 cel/uL				
						Rare hyaline casts				
Direct and Indirect Coombs Test								Negative/Negative		
Peripheral blood smear										Multiple schistocytes, without other findings
Other tests (no particular date)										Complement (C3/ C4) and ADAMTS13 were normal. Shiga toxin was negative.

a: Empiric antibiotic therapy started;

b: SARS-CoV-2 RT-PCR positive;

c: Starting of fever;

d: Beginning of methylprednisolone pulse 1 g/d;

e: Ending of methylprednisolone pulse 1 g/d and starting of prednisolone 1 mg/kg/day with a weaning scheme of 10 mg/week.

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; Cr: serum creatinine; CRP: C-reactive protein; GGT: gama glutamiltransferase; INR: international normalized ratio;

IML, MG, PHM: Data acquisition and analysis, 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 October

2024.

DATA CONFIDENTIALITY

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

PATIENT CONSENT

Obtained.

REFERENCES

1. McClain KL, Eckstein O. Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. May 2022. UpToDate. [cited 2024 June 15]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis?search=hemophagocytic%20lymphohistiocytosis&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1.
2. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *autoimmunity reviews*. *Autoimmun Rev*. 2020;19:102537.
3. Meazza Prina M, Martini F, Bracchi F, Di Mauro D, Fargnoli A, Motta M, et al. Hemophagocytic syndrome secondary to SARS-Cov-2 infection: a case report. *BMC Infect Dis*. 2021;21:811.
4. Soy M, Atagündüz P, Atagündüz I, Sucak GT. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int*. 2021;41:7-18.
5. Singh S, Murad MH, Fumery M, Sedano R, Jairath V, Panaccione R, et al. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:1002-14.

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.

Henrique ATALAIA-BARBACENA^{1,2}, Maria Ana QUADROS FLORES³, Inês MATIAS-LOPES¹, Margarida GUIOMAR¹, Patrícia HOWELL-MONTEIRO¹

1. Internal Medicine Department. Hospital de Santa Maria. Unidade Local de Saúde de Santa Maria. Lisbon. Portugal.
2. Instituto de Farmacologia e Neurociências Básicas. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisbon. Portugal.
3. Infectious Diseases Department. Hospital de Santa Maria. Unidade Local de Saúde de Santa Maria. Lisbon. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Henrique Atalaia Barbacena. hja.barbacena@gmail.com

Recebido/Received: 20/06/2024 - **Aceite/Accepted:** 21/11/2024 - **Publicado/Published:** 02/01/2025

Copyright © Ordem dos Médicos 2025

<https://doi.org/10.20344/amp.21969>





PubMed



www.actamedicaportuguesa.com