

AMP

ACTA
MÉDICA
PORTUGUESA

A Revista Científica da Ordem dos Médicos



9 | 26

Número 9
Série II
Lisboa

Volume 39
Setembro 2026
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.

Editor-Chefe Adjunto: **Helena Donato**, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, 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.; **Helena Gouveia**, Fundação Champalimaud, Lisboa, Portugal.; **Henrique Alexandrino**, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.; **João Carlos Ribeiro**, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.; **Maria João Lobão**, Hospital de Cascais, Cascais, Portugal.; **Marina Pinheiro**, Unidade de Saúde Pública ACES Cávado III - Barcelos/Espesinde, 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:** Cloudpro Lda. **Tradutor:** Miguel Fontes.

Editores Emeriti: Alberto Galvão Teles (1978 – 1987), F. Veiga Fernandes (1987 – 1993), A. Sales Luís (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.

AMP39(9) - Setembro de 2026



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

Ana Isabel Santos

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

António Franklím Ramos

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

António Gandra d'Almeida

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

António Jorge Silva

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

António Marques da Silva

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

António Martins Baptista

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

António Morais

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

Álvaro Cohen

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

Carlos Sottomayor

Representante do Colégio de Especialidade de Oncologia Médica 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.

Cristina Galvão

Representante do Colégio da Competência de Medicina Paliativa 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.

Daniel Machado Oliveira

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

Daniela Jardim Pereira

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

Dora Gomes

Representante do Colégio da Especialidade de Radioncologia 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.

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.

Gonçalo S. Paupério

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

Graça Mesquita

Representante do Colégio da Competência de Medicina da Dor 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 Cabete

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

Joana Calejo Jorge

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

Joana Patrícia Tavares Ferreira

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

João Mariano Pego

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

João Guerra da Costa

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

Jorge Paulino

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

José Artur Paiva

Representante do Colégio da Competência de Controlo de Infecção e Uso Racional de Antibióticos da Ordem dos Médicos, Lisboa, Portugal.

José Diogo Ferreira Martins

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

José Durão

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

José G. Merino

Representative of the College of Specialized Medicine, 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

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

José Neves

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

José Pinho Marques

Representante 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 Especialidade de Cardiologia da Ordem dos Médicos, Lisboa, Portugal.

Lisa Ferreira Vicente

Representante do Colégio de Competência de Sexologia 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 Laranjeira

Representante do Colégio da Competência de Medicina Farmacológica 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.

Maria Emilia Ferreira

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

Maria José Costa Almeida

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

Maria da Graça de Figueiredo Vilar

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

Mário Raimundo

Representante do Colégio da Especialidade de Nefrologia 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 Ribeiro de Andrade

Representante do Colégio da Especialidade de Cirurgia Plástica, Reconstructiva e Estética da Ordem dos Médicos, Lisboa, Portugal.

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 Madeira

Representante do Colégio de Especialidade de Psiquiatria 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.

Raquel Tavares

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

Ricardo Mexia

Representante do Colégio de Especialidade de Saúde Pública 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.

Susana Tavares

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

Teresa Magalhães

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

The Imperious Need for Molecular Tumor Boards in Portugal

A Necessidade Imperiosa de Consulta de Grupo Multidisciplinar de Oncologia Molecular em Portugal

João MARTINS GAMA¹, Rui CAETANO OLIVEIRA^{1,2,3} ✉^{1,2,3}
Acta Med Port 2026 Sep;39(9):509-510 • <https://doi.org/10.20344/amp.24485>

Keywords: Biomarkers, Tumor; Medical Oncology; Neoplasms/drug therapy; Neoplasms/genetics; Pathology, Molecular; Precision Medicine

Palavras-chave: Biomarcadores Tumorais; Medicina de Precisão; Neoplasias/genética; Neoplasias/tratamento farmacológico; Oncologia; Patologia Molecular

The evolution of technology and advances in knowledge have made precision oncology a reality.¹ The core idea of precision oncology stems primarily from the molecular basis of disease, in which neoplastic lesions are driven by molecular events. The identification of these events enables a precise classification and the development of targeted therapies.²

Although it seems like a simple premise, in which the use of sequencing would allow us to provide more detailed answers, reality has proven to be more complex. Initial deoxyribonucleic acid (DNA)-based approaches have expanded to encompass ribonucleic acid (RNA) analysis, epigenetics and other aspects, such as the use of liquid biopsies and minimal residual disease assessment. For example, circulating tumor DNA (ctDNA) enables the detection of resistance mutations in lung cancer, while minimal disease assays in colon cancer have shown prognostic value guiding adjuvant therapy decisions. This fast-paced evolution makes precision oncology a complex and challenging field of study. Despite the promise of targeted therapies, only about half of patients will have an actionable genetic target.³ To make things even more complex, most tumors will have more than one genetic driver, and tumors under the selective pressure of treatments usually exhibit adaptive responses and acquire resistance. Prospective oncology trials, like the MOSCATO-01, demonstrated that molecularly guided approaches improve progression free survival.⁴ Similarly, the WINTER trial demonstrated that integrating RNA-based profiling increased the number of patients who could benefit from tailored therapies.⁵

In recent years, several drugs adjusted to specific molecular alterations have been granted approval. Some genetic changes are validated in specific tumor scenarios, while others are approved in a 'pan-cancer' context. Tumor-agnostic therapies, such as pembrolizumab for micro-

satellite instability-high tumors and larotrectinib for NTRK fusions, have demonstrated high response rates across diverse tumor types.

This reality has validated the use of molecular pathology methodologies and initiatives that aim for universal access to genomic profiling to guide personalized cancer treatments, such as the French Genomic Medicine Initiative and the British NHS Genomic Medicine Service.^{6,7}

The increase in information about each patient and greater access to therapies result in extreme pressure for clinicians, who are expected to attend to an ever-increasing number of patients in a shorter period. The pressure does not allow sufficient time to thoroughly analyze the genetic results, thereby reducing the opportunities that may arise from that information, especially in clinical trials involving off-label therapies.

Precision oncology teams have been established worldwide, including in Portugal, where genetic testing is often performed in external institutions, with the ensuing common communication gaps. As patients are often referred to institutions within the healthcare system, the clinical information may become fragmented or misinterpreted, ultimately compromising optimal patient care. Clinical decision-making in these patients requires integrating information and expertise from multiple specialties, including the types of tests performed, the genetic alterations identified, whether the reported genes are actionable, and whether appropriate clinical trials are available and accessible.

Molecular tumor boards (MTBs) may be the solution to this situation.⁸ These teams bring together experts in oncology, pathology, genomics, bioinformatics, and pharmacology to review patient information and identify more effective care options.

One way to alleviate this clinical burden would be to create a multi-institutional MTB, combining healthcare

1. Centro de Anatomia Patológica Germano de Sousa. Coimbra. Portugal.

2. Biophysics Institute. Faculdade de Medicina. Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.

3. Area of Environment Genetics and Oncobiology. Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research (ICBR). Faculdade de Medicina. Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Rui Caetano Oliveira. ruipedrocoliveira@hotmail.com

Revisto por/Reviewed by: Luísa Mota Vieira

Recebido/Received: 13/01/2026 - **Aceite/Accepted:** 15/05/2026 - **Publicado Online/Published Online:** 01/07/2026 - **Publicado/Published:** 01/09/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026



professionals from referral and reference centers. The development of national or regional molecular tumor boards composed of recognized experts could serve as a specialized workforce dedicated to the assessment of cases, thereby reducing the burden currently placed on MTBs operating solely within academic centers, leading to reduced costs.⁹

Virtual meeting platforms are widely accessible, enabling real-time discussions and decision-making, as well as the immediate sharing of genomic data, imaging studies, and pathology slides, the latter now made possible through digitization. The multidisciplinary and multi-institutional MTB can also serve as an educational tool, particularly in raising awareness of key genomic alterations and report interpretation in smaller medical centers and community oncology practices that lack this expertise. The presence of professionals from these institutions at meetings would be extremely valuable, in contrast to the current reality where they refer the patient to the academic center for a decision, and it returns with a treatment option that is often adopted passively.

The shift from local solutions adopted by academic centers to a nationwide solution would be advantageous from

multiple perspectives. Nevertheless, establishing molecular tumor boards in Portugal would require, at least, approval from medical societies, regulation, and the development of an effective collaborative framework.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors declare that Google Gemini was used in this work to correct typos and punctuation. The final version of the article was reviewed and edited by the authors, who assume full responsibility by all its contents.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

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

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare.

FUNDING SOURCES

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

REFERENCES

1. Horgan D, Tanner M, Aggarwal C, Thomas D, Grover S, Basel-Salmon L, et al. Precision oncology: a global perspective on implementation and policy development. *JCO Glob Oncol*. 2025;11:e2400416.
2. Malone ER, Oliva M, Sabatini PJ, Stockley TL, Siu LL. Molecular profiling for precision cancer therapies. *Genome Med*. 2020;12:8.
3. Belcaid L, Højgaard M, Tuxen I, Spanggaard I, Lassen U, Robinson L, et al. Copenhagen Prospective Personalized Oncology (CoPPO)—impact of comprehensive genomic profiling in more than 2000 patients in a phase I setting. *Ann Oncol*. 2025;36:1078-87.
4. Massard C, Michiels S, Ferté C, Le Deley MC, Lacroix L, Hollebecque A, et al. High-throughput genomics and clinical outcome in hard-to-treat advanced cancers: results of the MOSCATO 01 Trial. *Cancer Discov*. 2017;7:586-95.
5. Rodon J, Soria JC, Berger R, Miller WH, Rubin E, Kugel A, et al. Genomic and transcriptomic profiling expands precision cancer medicine: the WINTHER trial. *Nat Med*. 2019;25:751-8.
6. 2025 French Genomic Medicine Initiative. PFMG 2025. [cited 2026 Jan 10]. Available from: <https://pfmg2025.fr/en/2025-french-genomic-medicine-initiative/>.
7. National Health Service England. NHS Genomic Medicine Service. [cited 2026 Jan 10]. Available from: <https://www.england.nhs.uk/genomics/nhs-genomic-med-service/>.
8. Patel M, Kato SM, Kurzrock R. Molecular tumor boards: realizing precision oncology therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103:206-9.
9. Willemssen AE, Krausz S, Ligtenberg MJ, Grünberg K, Groen HJ, Voest EE, et al. Molecular tumour boards and molecular diagnostics for patients with cancer in the Netherlands: experiences, challenges, and aspirations. *Br J Cancer*. 2019;121:34.

Tradução, Adaptação Cultural e Validação do Questionário *Tinnitus Functional Index* para Português Europeu

Translation, Cultural Adaptation and Validation of the *Tinnitus Functional Index* to European Portuguese

Maria José LUCAS DOS SANTOS ^{*✉1,2}, Cláudia ROSA ^{*1,2}, Tiago EÇA ^{1,2,3}, Leonel LUÍS ^{1,2,3}
Acta Med Port 2026 Sep;39(9):511-516 • <https://doi.org/10.20344/amp.24305>

RESUMO

Introdução: O acúfeno é definido como a percepção consciente de uma sensação auditiva na ausência de qualquer estímulo externo correspondente. Está associado a consequências negativas significativas em múltiplos domínios da vida do indivíduo, nomeadamente físico, psicológico, cognitivo, auditivo, social e financeiro. Existem vários questionários que podem ser usados para medição do seu impacto na qualidade de vida. No entanto, estes não são sensíveis na quantificação de possíveis mudanças relacionadas com o tratamento. Assim, foi desenvolvido o questionário *Tinnitus Functional Index* (TFI), que permite avaliar não só a gravidade do acúfeno, mas também as alterações despoletadas por uma intervenção clínica. O objetivo deste estudo foi a tradução, validação e adaptação cultural do TFI para o português europeu, para posterior aplicação em estudos de intervenção.

Métodos: Estudo transversal desenvolvido num centro hospitalar terciário português, conduzido em duas etapas: tradução e adaptação cultural; análise de consistência interna e validação. O estudo abrangeu um total de 30 participantes. A consistência interna do questionário foi avaliada pelo teste α de Cronbach. A validade convergente foi avaliada pelo coeficiente de correlação de Spearman entre o TFI e o *Tinnitus Handicap Inventory* (THI).

Resultados: A versão em português europeu foi obtida através de um processo composto por etapas de tradução inicial, síntese de traduções, retroversão da tradução e avaliação por um grupo de profissionais. Os 30 participantes tinham idades compreendidas entre os 26 e os 80 anos ($57 \pm 11,5$ anos) e 19 eram do sexo feminino. A versão portuguesa (europeia) do TFI apresentou uma forte correlação ($\rho = 0,823$, $p < 0,001$) com o THI. A consistência interna foi elevada, tendo-se obtido um α de Cronbach de 0,96.

Conclusão: A validação da escala TFI para o português europeu apresentou uma forte consistência interna, correlação com a escala THI e proximidade aos resultados positivos obtidos em outros estudos e escala original. Nesse sentido, foi considerado um instrumento com evidência de adequação e validade, útil para avaliação da gravidade do acúfeno, e que permite avaliar o efeito de uma intervenção clínica.

Palavras-chave: Inquéritos e Questionários; Psicometria; Reprodutibilidade dos Resultados; Traduções; Zumbido/diagnóstico; Zumbido/fisiopatologia

ABSTRACT

Introduction: Tinnitus is defined as the conscious perception of an auditory sensation in the absence of any corresponding external stimulus. It is associated with significant negative consequences across multiple domains of an individual's life, namely physical, psychological, cognitive, auditory, social, and financial. Several questionnaires can be used to measure its impact on quality of life, however, these instruments are not sensitive in quantifying possible treatment-related changes. Therefore, the *Tinnitus Functional Index* (TFI) was developed, allowing the evaluation not only of tinnitus severity, but also of changes triggered by a clinical intervention. The aim of this study was the translation, validation and cultural adaptation of the TFI into European Portuguese for later use in intervention studies.

Methods: This cross-sectional study was carried out in a Portuguese tertiary hospital center and conducted in two stages: translation and cultural adaptation; analysis of internal consistency and validation. A total of 30 participants were included. The internal consistency of the questionnaire was assessed using Cronbach's alpha coefficient. Convergent validity was assessed using the Spearman correlation coefficient between the TFI and the *Tinnitus Handicap Inventory* (THI).

Results: The European Portuguese version was obtained through a process of initial translation, synthesis of translations, back-translation and review by a panel of professionals. The 30 participants were aged between 26 and 80 years (57 ± 11.5 years), and 19 were female. The European Portuguese version of the TFI showed a strong correlation ($\rho = 0.823$, $p < 0.001$) with the THI. Internal consistency was high, with a Cronbach's alpha of 0.96.

Conclusion: The validation of the TFI scale for European Portuguese showed strong internal consistency, correlation with the THI scale, and similarity to the positive results obtained in other studies and the original scale. Therefore, this translation is considered an instrument supported by evidence of adequacy and validity, useful for assessing tinnitus severity and for monitoring the effect of clinical interventions.

Keywords: Psychometrics; Reproducibility of Results; Surveys and Questionnaires; Tinnitus/diagnosis; Tinnitus/physiopathology; Translations

*Co-primeiros autores.

1. Serviço de Otorrinolaringologia. Unidade Local de Saúde Santa Maria. Lisboa. Portugal.

2. Centro Académico de Medicina de Lisboa. Lisboa. Portugal.

3. Clínica Universitária de Otorrinolaringologia. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Maria José Lucas dos Santos. mjucasdosantos@gmail.com

Revisto por/Reviewed by: Haula Haider

Recebido/Received: 01/12/2025 - Aceite/Accepted: 19/05/2026 - Publicado/Published: 01/09/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026



KEY MESSAGES

- O acúfeno é um sintoma frequente, cuja gravidade é avaliada de acordo com a medição do seu impacto na qualidade de vida.
- O *Tinnitus Functional Index* é um dos questionários específicos para avaliação do acúfeno, sendo o instrumento mais sensível e preciso na deteção das alterações relacionadas com intervenções terapêuticas.
- O objetivo deste estudo foi fazer a tradução, validação e adaptação cultural do TFI para o Português Europeu.
- A versão portuguesa do TFI apresentou elevada consistência interna (alfa de Cronbach = 0,96) e correlacionou-se fortemente com o THI (R = 0,82). Poderá, portanto, ser utilizada pela comunidade científica portuguesa.

INTRODUÇÃO

O acúfeno é definido como a percepção consciente de uma sensação auditiva na ausência de qualquer estímulo externo correspondente.¹ Este pode afetar negativamente o bem-estar de um indivíduo, tendo efeitos negativos nos domínios físico, psicológico, social e até financeiro.^{2,3} Estima-se que a sua prevalência na população europeia ronde os 14,7%.⁴

A heterogeneidade clínica e os possíveis mecanismos fisiopatológicos do acúfeno tornam difícil a sua avaliação e diagnóstico, o que se reflete nos resultados do tratamento e na variabilidade de respostas interindividuais.⁵ Assim, o desenvolvimento de métodos de avaliação que permitam caracterizar o acúfeno e as suas consequências são fundamentais.⁶

A gravidade do acúfeno é frequentemente avaliada através da medição do seu impacto na qualidade de vida. Entre os questionários específicos para a avaliação dos acúfenos, destacam-se os dois mais frequentemente utilizados: o *Tinnitus Handicap Inventory* (THI) e o *Tinnitus Functional Index* (TFI). O THI tem sido amplamente usado por ser de fácil aplicação e já ter sido traduzido e adaptado para diversos idiomas, incluindo o português europeu.⁷ Contudo, tem como desvantagem o facto de não ser sensível para medir possíveis mudanças relacionadas com o tratamento.⁸

O questionário TFI é específico para doentes com queixas de acúfeno, não se encontrando ainda validado para o português europeu. Avalia diferentes domínios de impacto do zumbido, sob a forma de oito subescalas: intrusão, sensação de controlo, cognição, sono, audição, relaxamento, qualidade de vida e sofrimento emocional. Foi desenvolvido com o intuito de providenciar uma escala de gravidade do acúfeno, permitindo identificar, através dos domínios que avalia, o impacto deste sintoma nas diferentes vertentes da vida do doente. Por outro lado, este questionário foi desenvolvido para avaliar com maior sensibilidade e precisão as mudanças relacionadas com o tratamento, o que configura uma grande vantagem na sua utilização em contexto de prática clínica e investigação.⁹

Desde 2012, ano da sua publicação,¹⁰ o TFI foi traduzido para diversos idiomas e validado em diferentes culturas. Considerando a elevada prevalência deste sintoma e a di-

minuta quantidade de instrumentos de medição disponíveis para a sua avaliação, é essencial disponibilizar uma escala desenhada para medir a gravidade do acúfeno, bem como as alterações despoletadas pela intervenção. Esta escala, validada para a língua portuguesa europeia, possibilitará a comparação entre resultados e ensaios clínicos portugueses e internacionais.

O presente trabalho teve como objetivo a tradução e validação do TFI para o português europeu, bem como efetuar uma adaptação cultural do mesmo.

MÉTODOS

Estudo transversal desenvolvido num centro hospitalar terciário português para tradução, adaptação cultural e validação do TFI.

Participantes

Incluímos consecutivamente doentes com queixa de acúfeno, idade superior a 18 anos, limiar auditivo tonal médio (*pure tone average*) de 30 dB HL ou inferior em ambos os ouvidos e timpanograma tipo A bilateral. Foram excluídas mulheres grávidas, doentes com antecedentes de patologia otológica ou neurológica ou com prescrição prévia de medicação antidepressiva, antiepiléptica ou ansiolítica para o acúfeno.

Recrutámos 30 doentes com idade compreendida entre os 26 e os 80 anos ($57 \pm 11,5$ anos), 19 dos quais do sexo feminino.

Procedimentos

Este estudo foi conduzido em duas etapas: tradução e adaptação cultural; análise de consistência interna e validação.

Etapa 1: Tradução e adaptação cultural

1. Tradução inicial: A escala TFI foi traduzida para português por dois profissionais com conhecimento sobre acúfeno, fluentes na língua original do instrumento. Este procedimento gerou dois documentos independentes: E1 e E2.
2. Síntese das traduções: Os dois documentos (E1 e E2)

foram analisados por um grupo de revisão constituído por portugueses fluentes em inglês de áreas relacionadas (otorrinolaringologistas e audiologistas). Este grupo reduziu as diferenças encontradas nas traduções por consenso, tendo em consideração a adaptação do texto à cultura portuguesa. A partir daí, foi desenvolvida a versão E3 como um documento único.

3. Retroversão da tradução: A versão E3 foi traduzida para a língua original (inglês) por dois tradutores de inglês sem conhecimento prévio dos objetivos do trabalho ou do texto original. Após essa retroversão da tradução, o mesmo grupo de revisão avaliou a versão resultante, comparando-a com a original em inglês, da qual resultou a versão E4.
4. Versão final: três otorrinolaringologistas, dois audiologistas, um terapeuta da fala e um tradutor participaram nesta fase. Este grupo comparou a versão E4 com a versão inglesa original, verificando as equivalências semânticas, culturais e conceptuais. No final, o grupo desenvolveu a versão final (VF) que foi submetida a pré-teste/adaptação cultural.
5. Pré-teste/adaptação cultural: A VF foi submetida a pré-teste em doentes da consulta de Otorrinolaringologia com queixa de acúfeno. Os participantes foram informados do objetivo do instrumento e foram instruídos a avaliar o mesmo, considerando a clareza e complexidade das questões. Foram também convidados a fornecer críticas e sugestões acerca do conteúdo e composição do instrumento. As dúvidas que surgiram durante a aplicação do questionário foram respondidas e explicadas verbalmente. Após este passo, nenhuma questão necessitou de ser submetida individualmente a um novo processo de tradução e a fase pré-teste ficou, desse modo, concluída com aprovação da VF (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/24305/16017>).

Etapas 2: Análise de consistência interna e validação

Um total de 30 participantes foram incluídos nesta fase, tendo sido recrutados na consulta de Otorrinolaringologia da Unidade Local de Saúde Santa Maria. Todos assinaram um consentimento informado. A VF foi aplicada a cada um individualmente, num gabinete, consistindo na resposta a 25 questões agrupadas em oito subescalas (intrusão, sensação de controlo, cognição, sono, audição, relaxamento, qualidade de vida e sofrimento emocional). Para cada questão, o paciente deveria assinalar a resposta numa escala de 0 a 10, sendo que zero correspondia a nenhum desconforto, dificuldade ou interferência do acúfeno na sua vida e, quanto mais próximo do 10, maior seria o desconforto, dificuldade ou interferência. Após esta aplicação, as respostas foram calculadas em *scores*.

A consistência interna do questionário foi testada através do α de Cronbach para o TFI e suas subescalas. O valor do α de Cronbach esperado para avaliação de uma escala é 0,7.

Para validação, foi aplicado o questionário THI-português europeu. O THI foi fornecido a cada participante, para seleção de uma entre três opções possíveis para cada uma das 25 questões: “sempre” (4 pontos), “nunca” (0 pontos) ou “por vezes” (2 pontos). Cada questão relacionava-se com um dos seguintes domínios: funcional (11 itens), emocional (9 itens) ou catastrófico (5 itens). A soma dos resultados obtidos nessas 25 questões poderia oscilar entre 0 e 100. Baseado nesse resultado, a gravidade do acúfeno de cada doente foi classificada em: reduzida (0 - 16), ligeira (18 - 36), moderada (38 - 56), severa (58 - 76) ou catastrófica (78 - 100).

Após a análise dos dois questionários, foi calculado o coeficiente de correlação de Spearman entre os *scores* do TFI e do THI, com o objetivo de avaliar a validade convergente da versão portuguesa do TFI. O coeficiente varia entre -1 e 1: quanto mais próximo do 1 ou -1, mais forte é a associação; quanto mais próximo do 0, mais fraca é a associação entre as duas variáveis.

Análise estatística

Os dados recolhidos foram anonimizados (paciente 1 - 30) e introduzidos numa base de dados. A análise estatística foi realizada com o *software* StatXact® versão 11.1.0.

RESULTADOS

Na etapa 1, os autores procuraram utilizar termos e linguagem compreensível pela população portuguesa em geral. As questões com maior divergência entre as duas traduções iniciais (E1 e E2), discutidas em grupo e modificadas por consenso, foram as seguintes:

Questão 14 (“*Your ability to UNDERSTAND PEOPLE who are talking*”), traduzida para “compreender as pessoas que estão a falar” numa versão e “compreender o que as pessoas estão a dizer” na outra. Optou-se pela segunda versão, por se considerar estar mais próxima do sentido da frase original.

Questão 16 (“*Your QUIET RESTING ACTIVITIES*”) traduzida para “atividades de descanso em silêncio” na versão E1 e apenas “atividades de descanso” em E2. Decidiu-se incluir a versão E1 por ser mais explicativa relativamente às situações a que a frase original se refere.

A versão portuguesa (europeia) do TFI apresentou uma elevada consistência interna, tendo-se obtido um α de Cronbach elevado ($\alpha = 0,96$). Foi também calculado o α para cada uma das subescalas do TFI, tendo sido obtidos valores igualmente adequados (min = 0,84; max = 0,97) (Tabela 1). Relativamente à análise de validade do TFI, o

Tabela 1 – α de Cronbach obtido para a versão portuguesa (europeia) do TFI (total) e para cada subescala

Subescala	α de Cronbach
I: 1 - 3	0,86
SC: 4 - 6	0,84
C: 7 - 9	0,93
SL: 10 - 12	0,97
A: 13 - 15	0,96
R: 16 - 18	0,95
Q: 19 - 22	0,92
E: 23 - 35	0,89
TFI total	0,96

A: audição; C: cognição; E: sofrimento emocional; I: intrusão; Q: qualidade de vida; R: relaxamento; SC: sensação de controlo; SL: sono

coeficiente de correlação de Spearman demonstrou uma forte correlação entre as escalas THI e TFI ($R = 0,82$; $p < 0,001$) (Fig. 1).

DISCUSSÃO

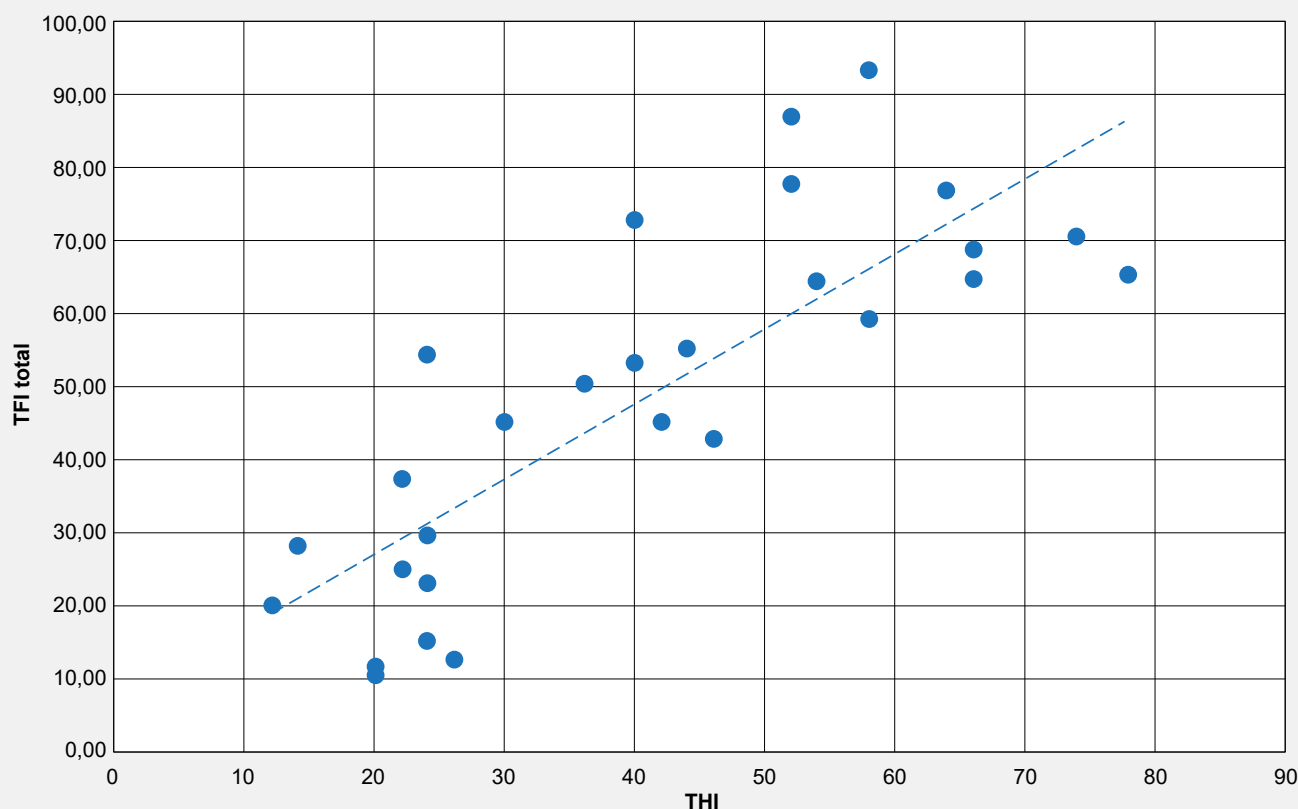
O acúfeno é um sintoma de importante prevalência na população europeia, constituindo um motivo frequente de referência de doentes à consulta de ORL. Apesar de dispormos da acufenometria para a sua caracterização,

não existem biomarcadores ou instrumentos de medição objetivos para o acúfeno. Por esse motivo, os questionários de autoavaliação específicos adquirem particular importância na quantificação da sua severidade.^{11,12}

O TFI é um questionário criado em 2012 com o objetivo de avaliar a gravidade do acúfeno, distinguindo-se dos restantes por permitir objetivar com maior sensibilidade e precisão as alterações relacionadas com um tratamento. Este questionário é já amplamente utilizado em inúmeros países, estando disponíveis versões traduzidas para vários idiomas, entre os quais holandês, polaco, alemão, suíço, sueco, mandarim e português do Brasil.^{9,13-17}

O objetivo do presente estudo foi traduzir, adaptar culturalmente e validar para português europeu o TFI. Destaca-se a relevância da validação desta escala por permitir a sua utilização generalizada pela comunidade clínica portuguesa e, assim, poder avaliar e comparar a eficácia de estratégias terapêuticas usadas no tratamento do acúfeno, nacional e internacionalmente.

A versão proposta pelos autores do TFI traduzido para português europeu (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/24305/16017>) apresentou uma forte consistência interna, registando um valor de α de Cronbach de 0,96, (superior a 0,84 em todas as subescalas). Os valores

**Figura 1** – Correlação entre os scores THI e TFI total ($R = 0,82$, $p < 0,001$, $n = 30$)

recomendados para o α de Cronbach situam-se entre 0,7 e 0,9.^{18,19} Valores superiores sugerem que a escala pode ter itens redundantes, que avaliam o mesmo aspeto sob uma diferente formulação. As perguntas de cada subescala do TFI são muito semelhantes, motivo que nos parece justificar o valor elevado de α que foi encontrado, semelhante ao da escala original ($\alpha = 0,97$)¹⁰ e aos apresentados nas diferentes validações já publicadas.¹³⁻¹⁷

A avaliação da validade de construto, através da correlação de Spearman com a escala THI, revelou uma forte correlação convergente ($\rho = 0,82$), o que apoia a validade da versão portuguesa do TFI que é proposta.

Por ter apresentado uma elevada consistência interna e forte correlação com a escala THI, considera-se que a presente versão portuguesa (europeia) do TFI pode ser utilizada de forma generalizada pela comunidade científica portuguesa na avaliação da gravidade e impacto do acufeno, e da sua alteração em resultado de terapêuticas instituídas.

A principal limitação do presente estudo é o reduzido tamanho amostral ($n = 30$), que poderá limitar a generalização dos resultados e a estabilidade das estimativas psicométricas. Estudos futuros com amostras maiores poderão consolidar as propriedades psicométricas da versão portuguesa do TFI.

CONCLUSÃO

Este estudo teve como objetivo a tradução, adaptação cultural e validação do *Tinnitus Functional Index* para a língua portuguesa europeia. A versão final apresentou elevada consistência interna (α de Cronbach = 0,96) e validade convergente, com uma forte correlação com o THI ($R = 0,82$), o que fundamenta a sua validade como instrumento de avaliação do acufeno. Apesar da limitação do tamanho da amostra, a versão proposta do TFI mostra-se promissora para uso generalizado na comunidade científica portuguesa, proporcionando uma ferramenta válida e sensível para avaliar a gravidade e impacto do zumbido, bem como monitorizar mudanças relacionadas com o tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Baguley D, McFerran D, Hall D. Tinnitus. *Lancet*. 2013;382:1600–7.
2. Maes IH, Cima RF, Vlaeyen JW, Anteunis LJ, Joore MA. Tinnitus: a cost study. *Ear Hear*. 2013;34:508–14.
3. Stockdale D, McFerran D, Brazier P, Pritchard C, Kay T, Dowrick C, et al. An economic evaluation of the healthcare cost of tinnitus management in the UK. *BMC Health Serv Res*. 2017;17:1–9.
4. Biswas R, Lugo A, Akeroyd MA, Schlee W, Gallus S, Hall DA. Tinnitus prevalence in Europe: a multi-country cross-sectional population study. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;12:100250.
5. Haider HF, Bojić T, Ribeiro SF, Paço J, Hall DA, Szczepek AJ. Pathophysiology of subjective tinnitus: Triggers and maintenance. *Front Neurosci*. 2018;12:866.
6. Falkenberg ES, Wie OB. Anxiety and depression in tinnitus patients: 5-year follow-up assessment after completion of habituation therapy. *Int J Otolaryngol*. 2012:1–7.
7. Oliveira AV. Qualidade de vida em indivíduos com queixas de acufenos: comparação com a percepção do acompanhante. Porto: Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências Humanas e Sociais; 2007.
8. Zeman F, Koller M, Figueiredo R, Azevedo A, Rates M, Coelho C, et al. Tinnitus handicap inventory for evaluating treatment effects: which changes are clinically relevant? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;145:282–7.
9. Rabau S, Wouters K, Van de Heyning P. Validation and translation of the Dutch tinnitus functional index. *B-ENT*. 2014;10: 251–8.
10. Meikle MB, Henry JA, Griest SE, Stewart BJ, Abrams HB, McArdle R, et al. The tinnitus functional index: development of a new clinical measure for chronic, intrusive tinnitus. *Ear Hear*. 2012;33:153–76.
11. Henry JA, Griest S, Thielman E, McMillan G, Kaelin C, Carlson KF. Tinnitus Functional Index: development, validation, outcomes research, and clinical application. *Hear Res*. 2016;334:58–64.

PRÉMIOS E APRESENTAÇÕES PRÉVIAS

O presente trabalho foi apresentado sob a forma de comunicação livre no 71.º Congresso da SPORL-CCP - X Congresso LUSO-GALAICO de ORL.

ACKNOWLEDGMENTS

Os autores declaram que não foram utilizadas ferramentas de inteligência artificial na elaboração do artigo.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

MJLS, CR: Desenho do estudo, colheita de dados, tratamento dos dados, escrita do manuscrito.

TE: Desenho do estudo, colheita de dados, tratamento dos dados, revisão do manuscrito.

LL: Desenho do estudo, tratamento dos dados, revisão do manuscrito.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

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

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

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

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos de nenhuma entidade no domínio público ou privado.

12. Henry J. "Measurement" of tinnitus. *Otol Neurotol*. 2016;37:e276-85.
13. Wrzosek M, Szymiec E, Klemens W, Kotyło P, Schlee W, Modrzyńska M, et al. Polish translation and validation of the Tinnitus Handicap Inventory and the Tinnitus Functional Index. *Front Psychol*. 2016;7:1–11.
14. Brüggemann P, Szczepek AJ, Kleinjung T, Ojo M, Mazurek B. Validierung der deutschen version des Tinnitus Functional Index (TFI). *Laryngorhinootologie*. 2017;96:615-9.
15. Kam AC, Leung EK, Chan PY, Cheung AP, Tong MC. Cross-cultural adaptation of the Tinnitus Functional Index for measurement of chronic tinnitus in Hong Kong Chinese patients. *Hong Kong Med J*. 2018;24:S42–5.
16. Hoff M, Kähäri K. A Swedish cross-cultural adaptation and validation of the Tinnitus Functional Index. *Int J Audiol*. 2017;56:277–85.
17. Rosa MR, Doi MY, Branco-Barreiro FC, Simonetti P, Oiticica J, Marchiori LL. Translation, cultural adaptation and validation to Brazilian Portuguese of the Tinnitus Functional Index Questionnaire. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2021;26:e304-9.
18. Bland J, Altman D. Statistics notes: Cronbach's alpha. *BMJ*. 1997;314:275.
19. Streiner D. Starting at the beginning: an introduction to coefficient alpha and internal consistency. *J Pers Assess*. 2003;80:99-103.

Avaliação do Consentimento Informado pelas Comissões de Ética em Portugal: Procedimentos e Constrangimentos num Estudo Observacional

Assessment of Informed Consent by Ethics Committees in Portugal: Procedures and Constraints in an Observational Study

Joana M. XAVIER ^{1,2,3}, Carla BARBOSA ⁴, Helena LEITÃO ^{✉1,3}
Acta Med Port 2026 Sep;39(9):517-527 • <https://doi.org/10.20344/amp.24899>

RESUMO

Introdução: As comissões de ética (CE) desempenham um papel central na supervisão ética e na proteção dos participantes em investigação. Porém, os dados sobre a sua composição e atividade em Portugal permanecem limitados. Este estudo teve como objetivos caracterizar os membros das CE, avaliar a sua atividade e constrangimentos percecionados, e explorar as suas perspetivas sobre a avaliação do consentimento informado (CI) na investigação.

Métodos: Foi realizado um estudo entre março e junho de 2025, com recurso a um questionário anónimo online distribuído a CE em instituições de saúde, ensino superior e centros de investigação. O questionário recolheu dados sociodemográficos, informação sobre a composição e o funcionamento das CE e perceções relativas aos documentos de CI.

Resultados: Foram obtidas 81 respostas. A maioria dos inquiridos era do sexo feminino (63,0%), tinha 51 - 60 anos (33,3%) ou ≥ 61 anos (30,9%) e mais de cinco anos de experiência em CE (49,4%). As CE que responderam pertenciam sobretudo a instituições de saúde (50,6%) ou ensino superior (42,0%). Os principais constrangimentos identificados foram a falta de formação (87,7%) e a ausência de tempo de trabalho dedicado (79,0%), sendo frequente a ausência de formação em bioética (56,8%) e em proteção de dados (47,0%). A maioria referiu utilização de modelo padrão de CI (74,1%), mas os pedidos de revisão por linguagem pouco clara foram frequentes (91,4%). Vinte e um por cento classificaram os CI como fracos ou medianos, atribuindo-o à falta de formação dos investigadores. Quanto à revogação do CI, 35,8% consideraram-na dependente de formalidades e 5,0% não souberam responder. Além disso, 45,7% indicaram não ter experiência pessoal na obtenção de CI. Verificou-se variabilidade na importância atribuída a componentes como condições do estudo e procedimentos para novas informações, formato de conservação dos dados e contactos da CE e do encarregado da proteção de dados.

Conclusão: O CI é reconhecido como central, mas as respostas revelam heterogeneidade na avaliação de alguns componentes, a par de constrangimentos estruturais relacionados com a formação e o tempo dedicado no horário de trabalho. O reforço da formação, a harmonização de orientações e maior apoio institucional poderão aumentar a consistência e o valor pedagógico da revisão ética.

Palavras-chave: Comissões de Ética; Comissões de Ética em Investigação; Consentimento Informado; Investigação; Portugal

ABSTRACT

Introduction: Ethics committees (ECs) play a central role in ethical oversight and in protecting research participants. However, empirical evidence on their composition and practices in Portugal remains limited. The aim of this study was to characterize members of ECs, assess their activity and main constraints, and explore their views on the assessment of informed consent (IC) in research.

Methods: A cross-sectional observational study was conducted between March and June 2025 using an anonymous online questionnaire distributed to ECs in healthcare institutions, higher education institutions and research centers. The survey collected sociodemographic data, information on EC composition and functioning, and perceptions regarding IC documents.

Results: Eighty-one EC members participated. Most respondents were women (63.0%), aged 51 - 60 years (33.3%) or 61 years and older (30.9%), and nearly half had more than five years of EC experience (49.4%). The ECs represented were mainly based in healthcare institutions (50.6%) and higher education institutions (42.0%). The most frequently reported constraints were lack of training (87.7%) and insufficient time allocated to EC work (79.0%). Respondents reported no previous training in bioethics (56.8%) or data protection (47.0%). However, requests for revisions to the consent form were frequent, primarily due to unclear language (91.4%). Twenty-one percent rated the IC as poor or average, identifying lack of investigator training as the main reason. Regarding withdrawal of consent, 35.8% stated that it would depend on compliance with certain formalities, whereas 5.0% reported not knowing. In addition, nearly half of the respondents (45.7%) indicated that they had no personal experience in obtaining IC. Variability emerged regarding the importance attributed to certain consent components, particularly study conditions and procedures related to the communication of new information, the format of data retention, and contact details for the EC and the data protection officer.

Conclusion: Portuguese EC members recognize informed consent as a central ethical safeguard, but their responses reveal heterogeneity in the assessment of some informational components, together with structural constraints related to training and time allocated to EC activities. Strengthening training, harmonizing guidance and improving institutional support may enhance the consistency and pedagogical value of EC review.

Keywords: Ethics Committees; Ethics Committees, Research; Informed Consent; Research; Portugal

1. Faculdade de Medicina e Ciências Biomédicas. Universidade do Algarve. Faro. Portugal.

2. RISE-Health. Universidade do Algarve. Faro. Portugal.

3. Algarve Biomedical Center Research Institute. Universidade do Algarve. Faro. Portugal.

4. Centro de Direito Biomédico. Faculdade de Direito. Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Helena Leitão. hcleitao@ualg.pt

Revisto por/Reviewed by: Joana Azeredo

Recebido/Received: 17/04/2026 - **Aceite/Accepted:** 08/06/2026 - **Publicado Online/Published Online:** 31/07/2026 - **Publicado/Published:** 01/09/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026



KEY MESSAGES

- Primeira caracterização transversal nacional das comissões de ética na saúde, no ensino superior e investigação, com enfoque na avaliação do consentimento informado.
- Evidencia-se heterogeneidade na composição, na formação em bioética e Regulamento Geral de Proteção de Dados (RGPD), e na avaliação de alguns componentes do consentimento informado.
- Identificam-se necessidades de reforço na formação, maior harmonização procedimental e orientações nacionais.
- A recusa, por algumas comissões, de pareceres de outra comissão evidencia insuficiências na articulação interinstitucional e a persistência de assimetrias nos procedimentos a nível nacional.
- Estudos futuros poderão complementar estes dados através da análise documental de pareceres, aprofundando o conhecimento sobre os processos de deliberação das comissões.

INTRODUÇÃO

As comissões de ética (CE) são essenciais no ecossistema científico e institucional, assegurando que a investigação e a prática profissional decorrem no respeito pelos princípios da dignidade humana, integridade e responsabilidade social. Desempenham um papel central na proteção dos participantes em investigação e na promoção de práticas científicas responsáveis. Desde a Segunda Guerra Mundial, a reflexão ética em torno da investigação biomédica evoluiu de uma preocupação normativa para um campo estruturado de deliberação e supervisão. Com a consolidação dos princípios da Declaração de Helsínquia, a avaliação ética por uma comissão independente tornou-se numa etapa indispensável em qualquer processo de investigação. Estas estruturas desenvolveram-se de forma significativa nas últimas décadas do século XX, acompanhando a crescente complexidade e inovação da investigação biomédica a nível global.¹⁻³ No contexto português, a Lei n.º 21/2014, de 16 de abril (alterada pela Lei n.º 9/2026, de 6 de março, Lei n.º 49/2018, de 14 de agosto e pela Lei n.º 73/2015, de 27 de julho), a Lei de Investigação Clínica,⁴ e o Decreto-Lei n.º 80/2018, de 15 de outubro, estabelecem os princípios e regras aplicáveis às comissões de ética que funcionam nas instituições de saúde, nas instituições de ensino superior e em centros de investigação biomédica que desenvolvam investigação clínica.⁵ Estas trouxeram um enquadramento legislativo mais robusto e abrangente, que reforça a missão destas estruturas enquanto órgãos consultivos independentes e multidisciplinares, dotados de competências para análise ética, acompanhamento de estudos e promoção de uma cultura bioética institucional. No entanto, a diversidade de contextos institucionais e culturais em que se inserem, até na mesma área de atividade, tem gerado grande heterogeneidade na sua composição, nos procedimentos adotados e na fundamentação das decisões, e a literatura mostra-nos que, frequentemente, a comunicação dirigida aos investigadores assume um registo marcadamente burocrático, em detrimento de uma lógica mais explicativa e formativa. Consequentemente, os investigadores poderão, por vezes, encarar estas estruturas como dificultadoras do

seu trabalho, persistindo também variações na identificação dos problemas éticos, na interpretação de normas e nos processos de avaliação, com existência de tensões entre ética da investigação e ética clínica, particularmente quando convergem no mesmo órgão.^{1,3,6-11} Estes exemplos demonstram a relevância de caracterizar, de modo sistemático, quem compõe estas comissões e quais as suas práticas de deliberação.

A investigação clínica e biomédica é parte integrante da medicina contemporânea e constitui um eixo essencial para a melhoria dos cuidados de saúde, contudo, a sua legitimidade depende não apenas da qualidade científica dos estudos, mas também da robustez ética dos processos que protegem os participantes e promovem decisões livres e esclarecidas. A apreciação do consentimento informado (CI) assume um lugar relevante, mas corresponde também a uma das áreas mais exigentes e sensíveis da revisão ética. A literatura demonstra que os documentos submetidos continuam a revelar omissões relevantes, limitações de clareza e fragilidades que comprometem a compreensão efetiva dos participantes.^{9,12-15} Acresce que esta avaliação é marcada por heterogeneidade, persistindo diferenças entre membros e instituições quanto aos elementos essenciais do consentimento, às modalidades adequadas da sua obtenção e aos critérios usados na revisão dos formulários, sem que essa intervenção se traduza necessariamente em melhorias substantivas da sua legibilidade ou inteligibilidade, mantendo-se ainda inconsistências em domínios sensíveis, como a tradução dos materiais e a obtenção de consentimento em populações linguisticamente diversas.^{3,16-20} Neste contexto, torna-se também particularmente relevante analisar o modo como as CE apreciam o CI, dado o seu papel central na proteção da autonomia e na qualidade ética da investigação.

Em Portugal, persiste a ausência de conhecimento sistemático sobre quem são os membros das CE das instituições de saúde, ensino superior e investigação, e sobre a forma como avaliam os CI que lhes são submetidos. O presente estudo procura colmatar estas lacunas. O objetivo

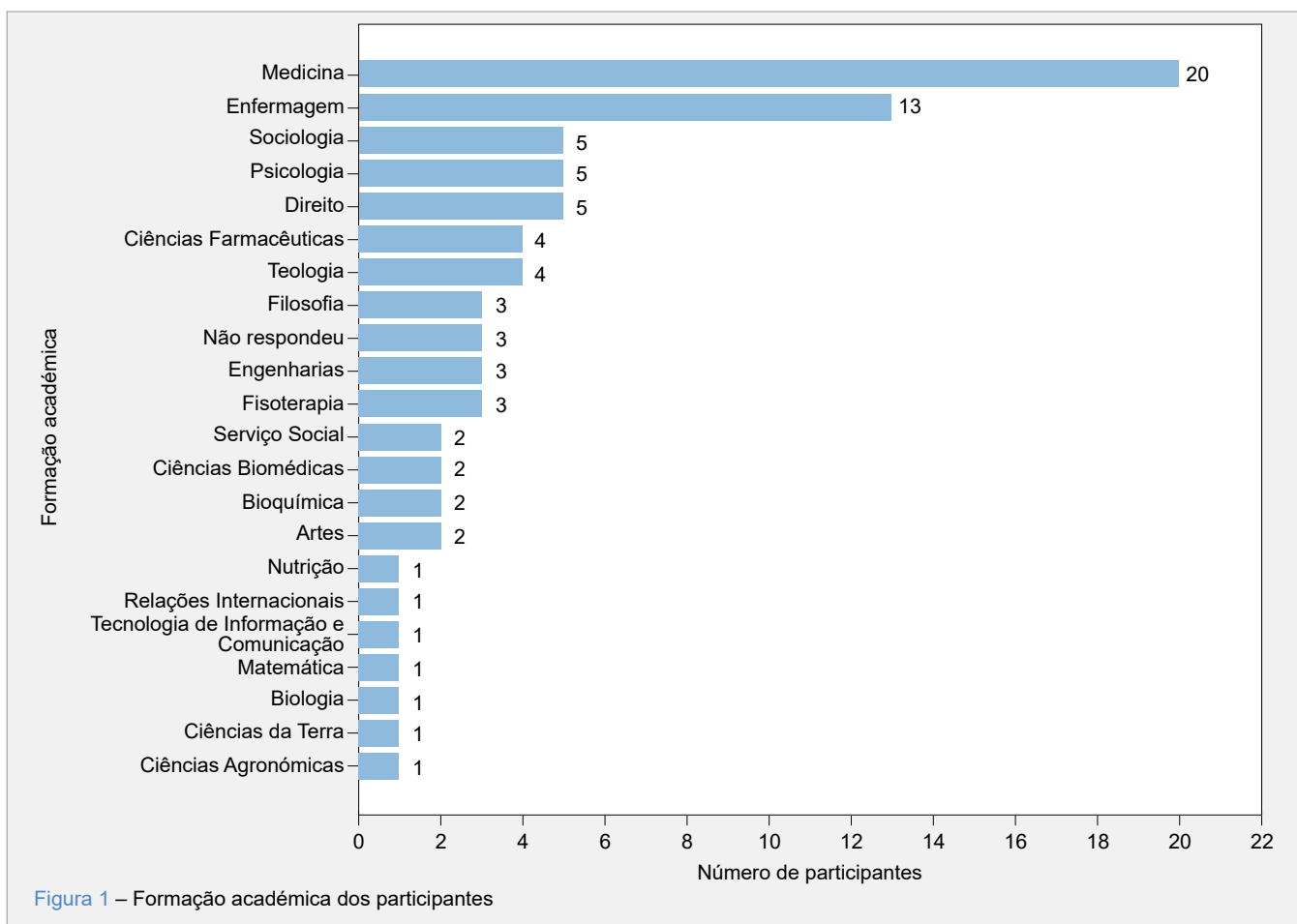
principal é caracterizar a forma como as CE procedem à avaliação do CI. Como objetivos específicos, caracterizam-se os membros das CE participantes, identificam-se os principais constrangimentos no seu funcionamento e avaliavam-se as necessidades formativas.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo observacional entre março e junho de 2025 dirigido às CE nacionais. O estudo obteve o parecer favorável do encarregado de proteção de dados (EPD) e da CE da Universidade do Algarve (Pnº15/2025). Foram convidadas instituições de saúde, ensino superior e centros de investigação, com intervenção na avaliação de investigação em saúde ou investigação biomédica, cujo contacto eletrónico da CE estivesse disponível. A participação no estudo foi voluntária e anónima. Os dados foram recolhidos através de um inquérito *online* (plataforma EUSurvey), distribuído via email institucional, e os participantes só teriam acesso às perguntas se fossem previamente obtidos o CI e a autorização para tratamento dos dados pessoais, em conformidade com o Regulamento Geral de Proteção de Dados (RGPD). O questionário foi desenvolvido a partir da

revisão da literatura e sujeito a pré-teste com contributo de especialistas, procurando assegurar a sua adequação às dimensões em análise. O instrumento incluiu três secções de resposta obrigatória: características sociodemográficas e académicas dos participantes; composição e atividade da CE; e avaliação do CI em investigação. Algumas questões incluíam a opção “Outro, especifique”, permitindo resposta aberta complementar, e existia ainda um campo final para comentários adicionais.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o R (v4.5.2; 2025), tendo o ChatGPT (modelo GPT-5.4 *Thinking*) sido utilizado exclusivamente para melhorar a apresentação das figuras geradas por R, sem qualquer intervenção na análise dos dados, interpretação dos resultados ou redação científica do manuscrito. Utilizou-se o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, conforme aplicável, para averiguar as associações entre as variáveis categóricas. A associação entre variáveis ordinais foi avaliada pela correlação de Spearman, e as comparações entre grupos independentes com os testes de Mann-Whitney U ou Kruskal-Wallis. Foram realizados testes binomiais para avaliar se a proporção de respostas “Sim” diferia



significativamente da proporção de respostas “Não” relativamente à percepção de desafios enfrentados pelas CE, bem como para avaliar se a proporção de respostas “Sim” diferia significativamente da proporção de respostas “Não/ Não sei” no que respeita à identificação de informação que deve constar num CI. Quando aplicável, comparações múltiplas pós-hoc foram corrigidas pelo método de Holm. Considerou-se significância estatística para $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram enviados inquéritos dirigidos aos presidentes das CE, solicitando a colaboração no estudo e a divulgação pelos restantes membros, para 23 instituições de saúde, 21 de ensino superior e seis centros de investigação, no Continente e Regiões Autónomas. Dois participantes recusaram responder aos questionários, por não concordarem com o tratamento dos seus dados para efeitos do estudo. Foram obtidas 81 respostas. Dos inquiridos, 51 (63,0%) eram mulheres e 30 (37,0%) homens. Dois participantes (2,5%) tinham entre 20 - 30 anos, sete (8,6%) entre 31 - 40 anos, 20 (24,7%) entre 41 - 50 anos, 27 (33,3%) entre 51 - 60 anos e 25 $\geq$ 61 anos (30,9%). A formação académica dos inquiridos encontra-se representada na Fig. 1. Trinta e cinco (43,2%) e 43 (53,0%) dos 81 inquiridos responderam ter formação prévia em bioética e RGPD, respetivamente. O contexto da formação prévia em bioética foi o seguinte: licenciatura ($n = 1$), mestrado ($n = 4$), doutoramento ($n = 5$), *workshops* ($n = 5$), formação *online* ($n = 6$) e pós-graduação em bioética ($n = 13$). Um participante referiu ser membro de uma sociedade de bioética e lecionar nessa área.

As respostas foram maioritariamente de profissionais que integram CE nas instituições de saúde e ensino superior, do Centro e Sul de Portugal (Fig. 2). A maioria dos participantes pertence à instituição onde a comissão está inserida e tem mais de cinco anos de experiência nessas funções. O número de membros mais frequentemente representado foi nove e a maioria das CE tinha apenas uma reunião mensal. Um inquirido referiu que a comissão a que pertencia (ensino superior) tinha quatro reuniões mensais (Tabela 1). Não se observou significância estatística entre: área de atividade e anos de experiência ($p = 0,167$), área de atividade e número de membros ($p = 0,38$), ou área de atividade e número de reuniões mensais ($p = 0,09$).

À pergunta “Qual a atividade principal da Comissão de Ética?”, a maior parte dos inquiridos respondeu: “revisão dos aspetos éticos e metodológicos de projetos de

Tabela 1 – Caracterização das comissões de ética

	Total $n = 81$ (%)
Qual a área da instituição da CE	
Saúde	41 (50,6)
Ensino Superior	34 (42)
Investigação	4 (4,9)
Outro*	2 (2,5)
Qual a região do país da CE	
Norte	13 (16,1)
Centro	35 (43,2)
Sul	30 (37)
Regiões Autónomas	3 (3,7)
N.º membros da CE	
5	4 (4,9)
7	13 (16,1)
9	36 (44,4)
11	28 (34,6)
Anos de experiência na CE	
< 2 anos	19 (23,5)
2 - 5 anos	22 (27,1)
> 5 anos**	40 (49,4)
N.º de reuniões mensais da CE	
1	69 (85,2)
2	10 (12,3)
Outro***	2 (2,5)
Pertence à instituição da CE	
Sim	66 (81,5)
Não	15 (18,5)

CE: Comissão de ética; *Outro: foi caracterizada como centro académico clínico; **: Membros com mais de 5 anos de experiência: Saúde ($n = 21$), Ensino Superior ($n = 14$), Centro de Investigação ($n = 4$) e Centro Académico Clínico ($n = 1$); ***Outro: e-mail e 4 reuniões.

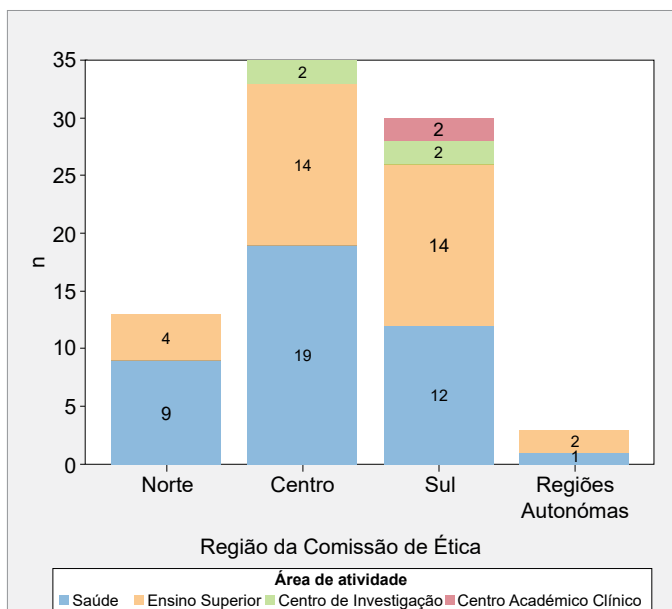


Figura 2 – Representação do número de inquiridos por região e por área de atividade

investigação" (n = 69; 85,2%), seguido por "emissão de pareceres relativos a questões de profissionais, utentes, investigadores e/ou participantes em estudos" (n = 11; 13,6%).

Na Fig. 3 representa-se o número de projetos avaliados em média e por ano pelas CE. Das 18 comissões que responderam mais de 151 projetos, 13 exercem a sua atividade na área da saúde, três no ensino superior e duas são centros académicos clínicos. A correlação entre o número de reuniões mensais e o número de projetos avaliados é fraca ($\rho = 0,394$; $p = 0,0003$). Quando questionados sobre os procedimentos para a avaliação dos projetos, os inquiridos responderam maioritariamente: "apesar de todos membros terem acesso à documentação, apenas um ou mais membros estudam o projeto em detalhe e apresentam na reunião" (n = 56; 69,1%). As respostas "todos os membros avaliam e comentam" e "só os membros relatores daquele projeto é que têm acesso à sua documentação e apresentam na reunião" foram proporcionalmente iguais (n = 12; 14,8%). Um dos participantes respondeu ainda que "todos têm acesso à documentação, um membro apresenta proposta de parecer e pronunciam-se sobre a proposta 2/3 dos membros". Quando as CE foram analisadas por área de atividade, o procedimento mais frequentemente referido manteve-se semelhante.

A Fig. 4 permite observar o perfil dos constrangimentos referidos pelos inquiridos. Relativamente à existência de um modelo de CI disponibilizado pela CE, 60 inquiridos (74,1%) responderam afirmativamente e 21 (25,9%) negativamente. Destes últimos, oito (38,1%) consideram importante a disponibilização de um modelo e 13 (61,9%) desnecessário. Sobre a qualidade dos CI avaliados, 17 inquiridos (21,0%) classificaram-na como fraca/mediana, apontando a falta de formação dos investigadores como principal causa. Em contrapartida, 12 participantes (14,8%) consideraram-na muito boa e 52 (64,2%) boa. Não se observaram diferenças na proporção de respostas fraca/mediana conforme existia ou não um formato standard de CI (21,7% vs 19%, respetivamente). Na Tabela 2 é possível avaliar o que deve constar num CI segundo os inquiridos. Setenta e quatro inquiridos (91,4%) responderam já ter solicitado reformulação do CI por falta de clareza da linguagem, quatro (5,0%) que nunca foi necessário e três (3,7%) não sabiam. Quanto à avaliação de CI em línguas estrangeiras, a resposta mais frequente foi "nunca aconteceu", indicada por 34 dos 81 inquiridos (42,0%), 26 (32,1%) referiram avaliar noutras línguas e 21 (25,9%) indicaram não o fazer. A duração considerada adequada para a entrevista de obtenção do CI, foi mais frequentemente "entre 6 e 10 minutos", por 33 dos 81 inquiridos (40,7%), seguindo-se "11 a 20 minutos", por 29 (35,8%), "< 5 minutos", por 12 (14,8%), e "> 21 minutos", por sete (8,6%). Relativamente ao direito a um

período de reflexão após esclarecimento sobre o estudo e CI, 76 participantes (93,8%) responderam afirmativamente, dois (2,5%) negativamente e três (3,7%) não sabiam.

Sessenta e seis dos 81 inquiridos (81,5%) consideraram que a omissão do CI teria implicações legais, e 68 (84,0%) referiram ser necessária a obtenção de consentimento através do representante legal quando o participante é menor de idade, independentemente da sua idade. Quanto à revogação do consentimento, 29 (35,8%) responderam depender do cumprimento de formalidades, enquanto quatro (5,0%) não sabiam. Quanto à dispensa da obtenção de CI em estudos de caráter retrospectivo, 14 participantes (17,3%) responderam afirmativamente e 17 (21,0%) não sabiam. Nos ensaios clínicos pragmáticos, quatro participantes (5,0%) consideraram não ser necessária a obtenção de CI, enquanto nove (11,1%) referiram não saber. Quarenta e quatro dos 81 inquiridos (54,3%) responderam ter experiência no processo de obtenção de CI num estudo, enquanto 37 (45,7%) não tinham.

Os inquiridos foram ainda questionados sobre a divulgação adequada dos princípios de bioética em Portugal, tendo 59 dos 81 participantes (72,8%) respondido negativamente, 12 (14,8%) afirmativamente e 10 (12,3%) não sabiam. Relativamente à sua aplicação na investigação, 38 inquiridos (47,0%) consideraram não ser suficientemente aplicados, 13 (16,0%) responderam afirmativamente e 30 (37,0%) não sabiam. Por fim, quanto à importância do participante num estudo possuir conhecimentos sobre bioética, 61 inquiridos (75,3%) classificaram-na como importante ou muito importante, enquanto 20 (24,7%) pouco ou nada importante.

DISCUSSÃO

Este estudo fornece, tanto quanto é do nosso conhecimento, a primeira caracterização das CE em Portugal nos setores da saúde, ensino superior e investigação, com um enfoque na sua avaliação do CI. Globalmente, os membros são predominantemente mulheres, têm entre 51 e 60 anos,

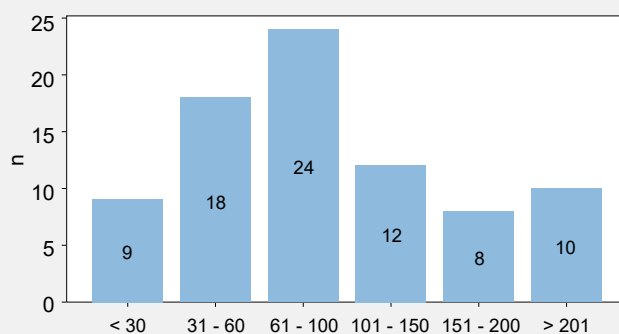


Figura 3 – Número de projetos avaliados em média anualmente pelas comissões de ética

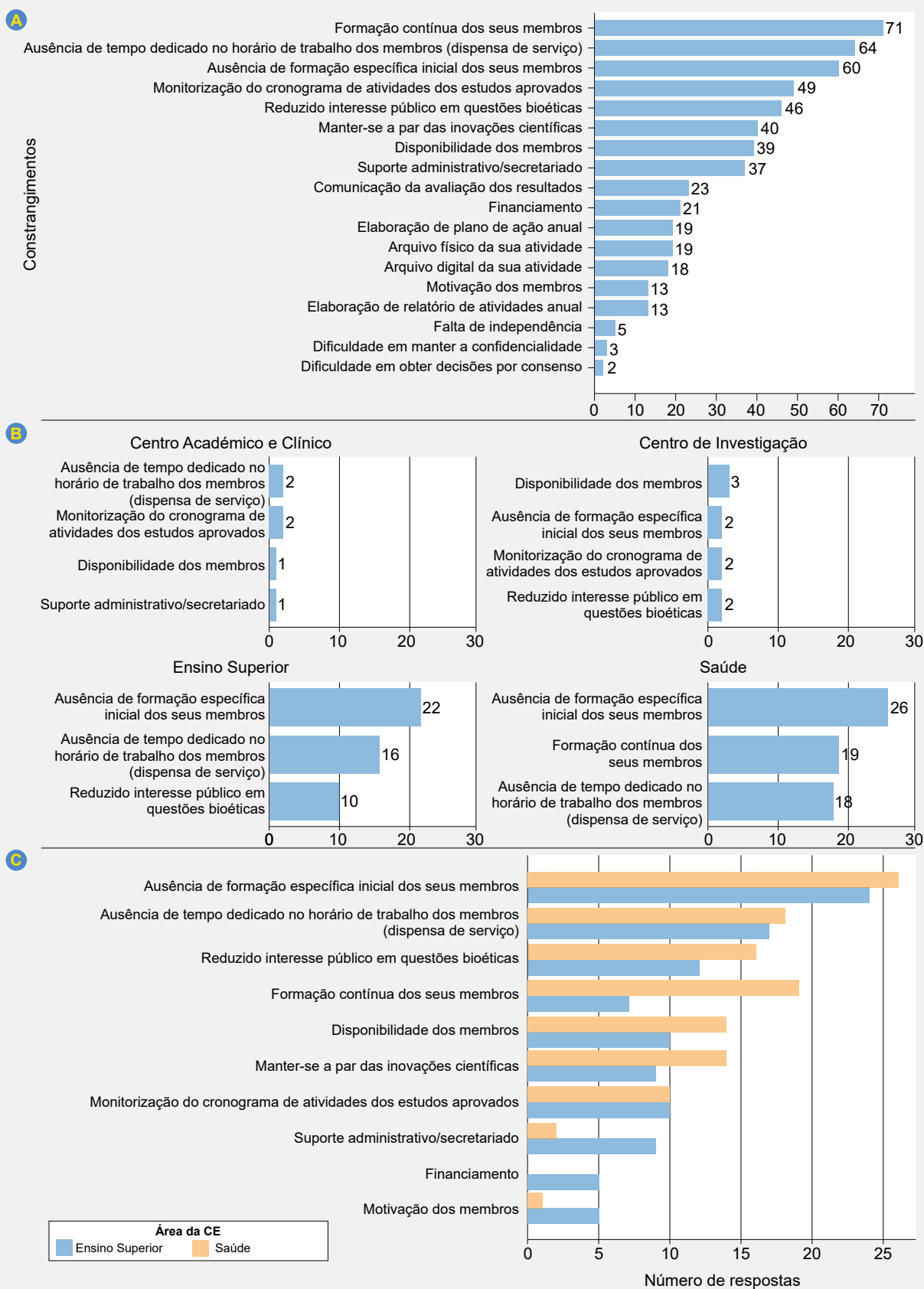


Figura 4 – Constrangimentos percecionados pelos inquiridos na atividade das comissões de ética. **(A)** Frequência absoluta de membros que identificaram um constrangimento (respostas “Sim”); **(B)** Três constrangimentos mais frequentemente referidos por área de atividade (top 3). A análise por tipo de instituição tem finalidade descritiva e exploratória, devendo ser interpretada com cautela face à dimensão desigual dos subgrupos. Ensino Superior vs Saúde ($p = 0,03$); **(C)** Comparação entre todos os constrangimentos (total de respostas “Sim”) identificados pelos inquiridos nas CE da área da Saúde e Ensino Superior ($p = 0,006$).

e apesar da composição multidisciplinar, apresentam maioritariamente profissionais com formação prévia em medicina e enfermagem. A formação ou a ausência de formação em matéria de RGPD foram referidas em proporções globalmente equitativas pelos inquiridos, enquanto a maioria declarou não possuir formação prévia em bioética. A formação inicial e contínua e a ausência de tempo dedicado no horário de trabalho foram identificadas como os principais constrangimentos ao exercício das funções. Os inquiridos pertencem a CE integradas principalmente na área da saúde e do ensino superior, predominando os órgãos com nove a 11 membros, com mais de cinco anos de experiência e reunindo uma vez por mês. Apesar de maioritariamente ser referido um modelo standard de CI, os resultados mostram persistência de pedidos de reformulação por falta de clareza e detalhe. Observou-se ainda variabilidade na importância atribuída pelos inquiridos a alguns componentes específicos no CI, designadamente: condições do estudo, procedimentos para novas informações, formato de armazenamento dos dados, identidade do responsável pelo tratamento dos dados, contacto do EDP e da própria CE.

Os nossos resultados sugerem que a composição das comissões nem sempre é acompanhada por uma qualificação homogénea dos seus membros e dos seus proce-

dimentos. O estudo de Nunes¹¹ é particularmente elucidativo neste aspeto, ao demonstrar, no contexto do ensino superior politécnico em Portugal, uma acentuada heterogeneidade de recursos e maturidade entre comissões e desafios persistentes de consolidação institucional, reforçando a sua influência na atividade. A revisão sistemática de Abbott *et al*⁸ evidenciou inconsistências, ambiguidades regulatórias e ineficiências no funcionamento das CE, a par de uma perceção frequentemente desfavorável por parte dos investigadores relativamente às alterações solicitadas. Schober *et al*,⁷ no contexto austríaco, sublinham a relevância de estruturas estáveis, formalizadas e devidamente capacitadas para assegurar coerência deliberativa e qualidade na apreciação ética. Tal confere suporte adicional aos nossos achados no que respeita à necessidade de investir de forma sistemática na formação inicial dos membros e no reforço organizacional e funcional das comissões.

É importante salientar também a coexistência de experiência acumulada e a identificação de fragilidades persistentes. Embora quase metade dos participantes tivesse mais de cinco anos de experiência na CE, os principais constrangimentos identificados foram a ausência de formação (inicial e contínua), e a falta de tempo dedicado no horário de trabalho. A aprendizagem adquirida pela prática

Tabela 2 – Respostas dos inquiridos à pergunta “O que deve constar num Consentimento Informado?”

	Sim n (%)	Não + Não Sei n (%)	p*
Objetivos do estudo	81 (100,0)	0 (0,0)	< 0,001
Potenciais benefícios/riscos	81 (100,0)	0 (0,0)	< 0,001
Título do estudo	81 (100,0)	0 (0,0)	< 0,001
Declaração da pessoa que consente ou seu representante	80 (98,8)	1 (1,2)	< 0,001
Explicação do estudo ao participante	79 (97,5)	2 (2,5)	< 0,001
Contacto do investigador	78 (96,3)	3 (3,7)	< 0,001
Informação sobre revogação do consentimento	78 (96,3)	3 (3,7)	< 0,001
Local de realização do estudo	78 (96,3)	3 (3,7)	< 0,001
Tratamento de dados pessoais e medidas de confidencialidade	78 (96,3)	3 (3,7)	< 0,001
Direito de acesso e retificação dos dados pessoais	73 (90,1)	8 (9,9)	< 0,001
Duração do estudo	73 (90,1)	8 (9,9)	< 0,001
Tratamento de dados da investigação e medidas de confidencialidade	70 (86,4)	11 (13,6)	< 0,001
Período de retenção dos dados	65 (80,2)	16 (19,8)	< 0,001
Seguro dos participantes	60 (74,1)	21 (25,9)	< 0,001
Condições e financiamento	58 (71,6)	23 (28,4)	< 0,001
Procedimento para novas informações	58 (71,6)	23 (28,4)	< 0,001
Formato de armazenamento dos dados	54 (66,7)	27 (33,3)	0,002
Identidade do responsável pelo tratamento de dados	54 (66,7)	27 (33,3)	0,002
Contacto do encarregado de proteção de dados	50 (61,7)	31 (38,3)	0,022
Contacto da comissão de ética	41 (50,6)	40 (49,4)	0,5

*:Significância estatística para $p < 0,05$

não elimina a percepção de constrangimentos no funcionamento das comissões e não substitui, por si só, percursos estruturados de formação em bioética, regulamentação e metodologia. Em Portugal, Massano *et al*¹⁰ assinalaram a necessidade de reforçar a capacidade de resposta das CE, através de tempo dedicado ou até dedicação exclusiva. Para mais, de Lange *et al*²¹ evidenciaram, em 16 países europeus (incluindo Portugal), uma acentuada variabilidade organizacional, procedimental e nos tempos de aprovação dos processos de revisão ética. Estes dados reforçam a ideia de que a robustez da revisão ética não depende apenas da composição formal e multidisciplinar das CE, mas também da existência de recursos adequados, formação específica, procedimentos harmonizados e condições institucionais que assegurem uma deliberação qualificada, consistente e atempada.

A predominância da revisão dos aspetos éticos e metodológicos dos projetos de investigação como atividade principal das CE (85,2%), muito acima da emissão de pareceres relativos a questões de profissionais, utentes, investigadores e/ou participantes em estudos (13,6%), sugere que estas estruturas são percecionadas sobretudo como órgãos de apreciação de protocolos de investigação. Contudo, o enquadramento jurídico português⁵ configura a estes órgãos uma missão mais ampla no domínio da ética e da bioética, incluindo a emissão de recomendações, a promoção da formação, a divulgação de princípios bioéticos e a colaboração institucional. Assim, os nossos dados reforçam a necessidade de serem criadas condições institucionais e recursos que permitam às CE desenvolver, de forma mais equilibrada, as suas diferentes dimensões de atuação.

A distribuição do volume anual de projetos avaliados sugere uma carga de trabalho sustentada e, nalguns contextos, particularmente elevada. O facto das comissões com maior volume processual se situarem maioritariamente na área da saúde é compatível com a maior exigência técnica, organizacional e regulatória que tende a caracterizar a investigação clínica e biomédica. Neste sentido, a carga anual de projetos não deve ser interpretada apenas como um indicador de atividade, mas também como um potencial fator de pressão sobre a robustez e a consistência do processo de revisão ética.^{8,10} No plano procedimental, o domínio do modelo em que todos os membros têm acesso à documentação, mas apenas um ou mais elementos estudam o projeto em detalhe e o apresentam na reunião, já sugere um funcionamento centrado numa estratégia de conciliação entre aprofundamento técnico e gestão pragmática da carga de trabalho. Em contraste com países como os Estados Unidos, Reino Unido ou Japão, o contexto português não dispõe de orientações gerais que definam o modelo funcional e processual das CE.²²⁻²⁵ A literatura mostra

que comissões dotadas de procedimentos estruturados e membros adequadamente formados tendem a apresentar maior consistência deliberativa, melhor harmonização dos processos de revisão e maior clareza na fundamentação dos pareceres.^{1,3,7-9} Neste contexto, a atribuição da análise detalhada a um ou mais membros será uma resposta funcional, mas a sua eficácia dependerá da distribuição equilibrada de competências e do debate colegial efetivo, evitando que a deliberação coletiva se limite à mera ratificação de propostas previamente formuladas.

A apreciação do CI constitui uma expressão central das funções das CE. Embora a maioria dos inquiridos (n = 60, 74,1%) reconheça a existência de um modelo standard de CI na respetiva CE, subsiste uma proporção relevante de comissões sem modelo institucionalizado, e mesmo entre estas não há consenso sobre a utilidade da sua disponibilização. Este achado sugere que a padronização é valorizada como instrumento de apoio à completude formal e à harmonização dos documentos, mas não é percecionada de forma uniforme como condição suficiente para garantir qualidade. A literatura sustenta esta leitura, e mesmo organizações que disponibilizam modelos de consentimento precisamente para apoiar a inclusão sistemática dos elementos essenciais salientam que esses modelos devem ser adaptados ao contexto e às especificidades.^{26,27} Em conformidade com os nossos dados, a qualidade do consentimento não deve ser presumida a partir da mera existência do documento, uma vez que a literatura mostra que a melhoria da compreensão dos participantes não depende apenas da disponibilização de formulários pré-existentes, mas também da qualidade do processo comunicacional, da clareza da linguagem e das estratégias utilizadas para promover um entendimento efetivo.^{15,17,28-30} O facto de 74 (91,4%) inquiridos já terem pedido reformulação do documento por considerarem a linguagem pouco clara para o participante, e 17 (21,0%) classificarem a qualidade dos CI como fraca/mediana, atribuindo esse problema sobretudo à falta de formação dos investigadores, é particularmente relevante. Estudos sugerem que a extensão, complexidade e nível de leitura nem sempre são avaliados de forma sistemática e que a própria revisão ética pode ter um impacto limitado na melhoria da legibilidade dos CI.^{14,17,18,28,31} Acresce também que investigadores e membros de CE podem revelar heterogeneidades na identificação e compreensão de alguns dos elementos essenciais do CI.^{3,8,9,16,32} Assim, a percepção maioritária de que os consentimentos avaliados são “bons” deve ser interpretada com prudência. Esta leitura é reforçada pela evidência de que a descrição/compreensão de componentes fundamentais do consentimento permanece insuficiente, designadamente no que respeita a riscos, efeitos adversos, uso de placebo e randomização.^{14,31}

É particularmente expressivo que parte dos inquiridos tenha respondido negativamente ou com desconhecimento quanto à inclusão de componentes atualmente essenciais para assegurar uma informação ética e juridicamente robusta no CI, como as condições do estudo (n = 23, 28,4%) e os procedimentos a adotar perante novas informações (n = 23, 28,4%); formato (n = 27, 33,3%) e período de conservação dos dados (n = 16, 19,8%); identidade do responsável pelo tratamento dos dados pessoais (n = 27, 33,3%); contacto do EPD (n = 31, 38,3%) e contacto da CE (n = 40, 49,4%). Estes resultados sugerem que persistem zonas de indefinição não apenas sobre os elementos clássicos do consentimento, mas também sobre exigências associadas à transparência institucional e à proteção de dados pessoais. Hallinan *et al*³³ e Quezada-Tavarez *et al*³⁴ salientam que, no contexto do RGPD, a informação prestada deve ser clara e inteligível, abrangendo, entre outros elementos, os contactos relevantes, finalidades e condições do tratamento dos dados pessoais. Ducato³⁵ realça que estes deveres de informação assumem particular importância na investigação científica, precisamente porque são centrais para a proteção dos titulares dos dados. Nesta perspetiva, a elevada proporção de respostas “não” ou “não sei” relativamente ao contacto da CE e do EPD, bem como ao formato e duração da conservação de dados (pessoais), sugere que a avaliação do CI pelas comissões poderá continuar mais centrada nos elementos biomédicos tradicionais do que numa integração plena das exigências contemporâneas de transparência informacional e governação de dados. Este perfil mostra-se globalmente compatível com estudos que sugerem o acréscimo de exigência técnica, regulatória e organizacional imposto a estes órgãos, num contexto em que a apreciação ética abrange matérias de crescente complexidade, que vão para além da robustez metodológica dos protocolos.^{8,10,33,36,37} Acresce que, no domínio específico da proteção de dados pessoais, parece subsistir alguma heterogeneidade entre comissões: umas integram o EPD da instituição, outras asseguram esta dimensão através de membros com conhecimento técnico aprofundado na área, e outras exigem ainda aos investigadores a obtenção prévia de parecer do EPD para avaliação do estudo pela CE. Esta variabilidade sugere a utilidade de orientações mais claras e harmonizadas quanto à articulação entre avaliação ética e apreciação das questões de proteção de dados pessoais, de forma a promover maior consistência procedimental entre comissões.

Os nossos resultados revelam, também, um padrão ambivalente na apreciação do processo de obtenção de CI. Se, por um lado, existe sensibilidade para dimensões nucleares do processo, como a importância de um período de reflexão após o esclarecimento, reconhecida por 76 dos 81 inquiridos (93,8%), e de uma duração adequada da en-

revista, referida mais frequentemente entre 6 - 10 minutos (40,7%) ou entre 11 - 20 minutos (35,8%), por outro persistem áreas de incerteza quanto a aspectos operacionais relevantes, nomeadamente na dispensa de CI em estudos retrospectivos, admitida por 14 inquiridos (17,3%) e desconhecida para 17 (21,0%), e em ensaios clínicos pragmáticos, negada apenas por uma minoria, mas desconhecida para nove participantes (11,1%). Acresce que 29 inquiridos (35,8%) consideraram que a revogação do CI dependerá do cumprimento de formalidades, enquanto 4 (5,0%) referiram não saber. Embora os dados relativos à entrevista e o reconhecimento da importância de um período de reflexão reforcem a interpretação do CI como um processo relacional, comunicacional e deliberativo, e não um ato meramente formal, a conjugação com os restantes resultados, sugere a necessidade de reforço formativo em matérias centrais, uma vez que, apesar das comissões valorizarem fortemente a inteligibilidade e a proteção formal do participante, nem sempre revelam uniformidade interpretativa perante cenários-limite ou situações de maior complexidade regulatória.^{8,37-40}

A questão da avaliação de consentimentos em língua estrangeira reforça, igualmente, a importância da dimensão comunicacional do processo. O facto de 34 inquiridos (42,0%) referirem que tal situação nunca ocorreu, enquanto 26 (32,1%) indicarem avaliar formulários noutras línguas, mostra-se já um desafio real para uma parte relevante das comissões. Neste contexto, o n.º 2 do artigo 49.º da Lei n.º 21/2014, de 16 de abril (na redação atual),⁴ sustenta a ideia de que a avaliação ética não pode ser dissociada da adequação linguística e cultural da informação prestada. Na literatura a tradução de formulários de consentimento e de outros materiais de estudo constitui um domínio de variabilidade institucional, em que se ponderam exigências de autonomia e justiça face a constrangimentos de exequibilidade e custo.^{19,20,41}

Por fim, os dados relativos à percepção dos inquiridos sobre a divulgação dos princípios de bioética em Portugal e a sua aplicação na investigação são particularmente expressivos. Cinquenta e nove dos 81 participantes (72,8%) consideraram inadequada a sua divulgação, 38 (47,0%) entenderam que não são suficientemente aplicados e 61 (75,3%) atribuíram ser importante ou muito importante o conhecimento de bioética por parte dos participantes em estudos. Estes resultados sugerem que as fragilidades identificadas não se esgotam em problemas de natureza técnica, podendo também refletir limitações mais amplas de literacia ética e da compreensão da autonomia em saúde, já documentadas em estudos portugueses sobre a percepção pública relativamente ao CI em ensaios clínicos de fase III e às diretivas antecipadas de vontade.^{42,43} Esta perspetiva remete necessariamente para o papel

pedagógico das CE, enquanto estruturas promotoras de capacitação, clarificação normativa e fortalecimento da autonomia individual.

Este estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, a amostra dependeu da disponibilidade pública dos endereços de correio eletrónico e da disseminação interna do convite à participação. Segundo, os dados recolhidos assentam em perceções autorreportadas dos participantes, não resultando da observação direta dos processos deliberativos nem da análise documental dos pareceres emitidos. Terceiro, durante a fase de recrutamento institucional, verificou-se resistência, por parte de algumas CE, em reconhecer o parecer favorável da CE e do EPD já obtidos para este estudo, o que implicou duplicação de submissões e aumento de tempo necessário para aprovação. Esta dificuldade teve impacto direto na operacionalização do estudo, atrasando a recolha de dados e condicionando a eficiência do processo multicêntrico. Este aspeto, já descrito por Abbott *et al*⁶ e, confirmado mais recentemente, por Schober *et al*,⁷ evidencia que a ausência de mecanismos eficazes de reconhecimento mútuo entre CE continua a constituir um obstáculo relevante à investigação multicêntrica, refletindo fragilidades persistentes na articulação interinstitucional. Estudos futuros poderão complementar os nossos resultados, aprofundando o conhecimento sobre os processos de deliberação interna das CE através da análise documental de pareceres, pedidos de esclarecimento, tempos de resposta, relatórios de atividade e outros indicadores relevantes do seu funcionamento. Atendendo aos constrangimentos anteriormente descritos, um estudo desta natureza poderia beneficiar da coordenação por entidades com responsabilidade nacional nesta área. Ainda assim, o estudo apresenta pontos fortes relevantes, abrange CE de diferentes instituições e áreas de atividade, reúne evidência original sobre o contexto português e permite identificar áreas concretas de melhoria.

CONCLUSÃO

Em conclusão, os resultados evidenciam a necessidade de reforço institucional sustentado e investimento continuado nas CE. O aprofundamento da formação dos seus membros, a salvaguarda de condições efetivas para o exercício destas funções, incluindo a afetação de tempo protegido e formalmente reconhecido no horário de trabalho, a harmonização de procedimentos e a definição de orientações nacionais claras sobre o funcionamento das CE e os ele-

mentos essenciais nos formulários de CI em investigação em saúde, constituem requisitos fundamentais para uma deliberação ética mais consistente, transparente e robusta.

ACKNOWLEDGMENTS

Foi utilizado o ChatGPT (modelo GPT-5.4 *Thinking*) exclusivamente para melhorar a apresentação das figuras geradas em R (v4.5.2; 2025), utilizado para a análise estatística, não tendo sido o modelo de LLM utilizado na análise estatística, na interpretação dos resultados ou na elaboração do conteúdo científico do manuscrito. Após a utilização desta ferramenta, o conteúdo foi revisto e editado pelas autoras, que assumem total responsabilidade pelo conteúdo.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

JMX: Definição da metodologia, revisão da literatura, análise estatística, revisão crítica e edição do manuscrito.

CB: Conceção do estudo, revisão da literatura, recolha de dados, validação de dados, revisão crítica e edição do manuscrito.

HL: Supervisão, conceção do estudo, definição da metodologia, revisão da literatura, recolha de dados, validação de dados, redação, revisão crítica e edição 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

1. Stark L. Behind closed doors: IRBs and the making of ethical research. 1st ed. Chicago: The University of Chicago Press; 2012.
2. Leitão HS, Barbosa C. Da lâmina fina ao microscópio: fundamentos de bioética e a histologia jurídica do consentimento informado. *Lex Medicinæ*. 2025;22:49-71.
3. Clapp JT, Gleason KA, Joffe S. Justification and authority in institutional review board decision letters. *Soc Sci Med*. 2017;194:25-33.
4. Portugal. Lei n.º 21/2014. Diário da República, I Série, n.º 75 (2014/04/16).
5. Portugal. Decreto-Lei n.º 80/2018. Diário da República, I Série, n.º 198

- (2018/10/15).
6. Refolo P, Raimondi C, Sacchini D, Spagnolo AG. The new organization of ethics committees in Italy: what is the future of clinical ethics? *J Bioeth Inq*. 2025;22:405-14.
 7. Schober S, Klee S, Trautinger F. The role of institutional ethics committees in Austria: report of the commission on ethics and scientific integrity of the Karl Landsteiner university of health sciences 2018-2023. *Wien Klin Wochenschr*. 2025;137:432-7.
 8. Abbott L, Grady C. A systematic review of the empirical literature evaluating IRBs: what we know and what we still need to learn. *J Empir Res Hum Res Ethics*. 2011;6:3-19.
 9. Angell EL, Jackson CJ, Ashcroft RE, Bryman A, Windridge K, Dixon-Woods M. Is 'inconsistency' in research ethics committee decision-making really a problem? An empirical investigation and reflection. *Clin Ethics*. 2007;2:92-9.
 10. Massano J, Almeida FN. Comissões de ética em Portugal: velhos e novos desafios. *Acta Med Port*. 2020;33:295-6.
 11. Nunes L. Uma cartografia das comissões de ética do ensino superior politécnico em Portugal. *Práxis Educativa*. 2023;18:1-23.
 12. Rates CM, Costa MR, Pessalacia JD. Characterization of risks in search of an ethics committee in research protocols: bioethical analysis. *Rev Bioét*. 2014;22:491-6.
 13. Lämsimies-Antikainen H, Laitinen T, Rauramaa R, Pietilä AM. Evaluation of informed consent in health research: a questionnaire survey. *Scand J Caring Sci*. 2010;24:56-64.
 14. Pietrzykowski T, Smilowska K. The reality of informed consent: empirical studies on patient comprehension-systematic review. *Trials*. 2021;22:57.
 15. Nishimura A, Carey J, Erwin PJ, Tilburt JC, Murad MH, McCormick JB. Improving understanding in the research informed consent process: a systematic review of 54 interventions tested in randomized control trials. *BMC Med Ethics*. 2013;14:28.
 16. Sumathipala A, Siribaddana S, Hewage S, Lekamwattage M, Athukorale M, Siriwardhana C, et al. Informed consent in Sri Lanka: a survey among ethics committee members. *BMC Med Ethics*. 2008;9:10.
 17. Hammerschmidt DE, Keane MA. Institutional review board (IRB) review lacks impact on the readability of consent forms for research. *Am J Med Sci*. 1992;304:348-51.
 18. Kane EI, Gallo JJ. Perspectives of IRB chairs on the informed consent process. *AJOB Empir Bioeth*. 2017;8:137-43.
 19. McMillan G. IRB policies for obtaining informed consent from non-english-speaking people. *Ethics Hum Res*. 2020;42:21-9.
 20. Klitzman R. How US institutional review boards decide when researchers need to translate studies. *J Med Ethics*. 2014;40:193-7.
 21. de Lange DW, Guidet B, Andersen FH, Artigas A, Bertolini G, Moreno R, et al. Huge variation in obtaining ethical permission for a non-interventional observational study in Europe. *BMC Med Ethics*. 2019;20:39.
 22. United States Food and Drug Administration. Institutional review boards frequently asked questions: guidance for institutional review boards and clinical investigators. 2025. [consultado 2026 abr 17]. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/institutional-review-boards-frequently-asked-questions>.
 23. United States Food and Drug Administration. Informed consent: guidance for IRBs, clinical investigators, and sponsors. 2023. [consultado 2026 abr 17]. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/informed-consent>.
 24. United Kingdom Health Departments Research Ethics Service. Standard operating procedures for research ethics committees. Version 7.7. 2025. [consultado 2026 abr 17]. Disponível em: <https://www.hra.nhs.uk/about-us/committees-and-services/res-and-recs/research-ethics-committee-standard-operating-procedures>.
 25. Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology; Ministry of Health, Labour and Welfare; Ministry of Economy, Trade and Industry. Ethical guidelines for medical and biological research involving human subjects. 2021. [consultado 2026 abr 17]. Disponível em: <https://www.mhlw.go.jp/content/001457376.pdf>.
 26. Direção-Geral da Saúde. Consentimento informado, esclarecido e livre dado por escrito: Norma n.º 015/2013. Lisboa: DGS; 2013.
 27. World Health Organization. Templates for informed consent forms. [consultado 2026 mar 31]. Disponível em: <https://www.who.int/groups/research-ethics-review-committee/guidelines-on-submitting-research-proposals-for-ethics-review/templates-for-informed-consent-forms>.
 28. Dukaew N, Na Takuathung M, Sakuludomkan W, Chairaksa K, Klinjan P, Morakote N, et al. Regulatory compliance and readability of informed consent forms in industry-sponsored drug development clinical trials. *Clin Trials*. 2023;20:517-27.
 29. Flory J, Emanuel E. Interventions to improve research participants' understanding in informed consent for research: a systematic review. *JAMA*. 2004;292:1593-601.
 30. Glaser J, Nouri S, Fernandez A, Sudore RL, Schillinger D, Klein-Fedyshin M, et al. Interventions to improve patient comprehension in informed consent for medical and surgical procedures: an updated systematic review. *Med Decis Making*. 2020;40:119-43.
 31. Tam NT, Huy NT, Thoa LT, Long NP, Trang NTH, Hirayama K, et al. Participants' understanding of informed consent in clinical trials over three decades: systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2015;93:186-98H.
 32. Koonrungsomboon N, Laothavorn J, Karbwang J. Understanding of essential elements required in informed consent form among researchers and institutional review board members. *Trop Med Health*. 2015;43:117-22.
 33. Hallinan D, Boehm F, Külpmann A, Elson M. Information provision for informed consent procedures in psychological research under the General Data Protection Regulation: a practical guide. *Adv Methods Pract Psychol Sci*. 2023;6.
 34. Quezada-Tavarez K, Dutkiewicz L, Krack N. Voicing challenges: GDPR and AI research. *Open Res Eur*. 2022;2:126.
 35. Ducato R. Data protection, scientific research, and the role of information. *Comput Law Secur Rev*. 2020;37:105412.
 36. Fons-Martinez J, Murciano-Gamborino C, Diez-Domingo J. Evolution of informed consent in research: from the Hippocratic Oath to the tailored consent. *Open Res Eur*. 2024;4:72.
 37. Entidade Reguladora da Saúde. Consentimento informado: relatório final. Porto: ERS; 2009.
 38. Gefenas E, Lekstutiene J, Lukaseviciene V, Hartlev M, Mourby M, Ó Cathaoir K. Controversies between regulations of research ethics and protection of personal data: informed consent at a cross-road. *Med Health Care Philos*. 2022;25:23-30.
 39. Grady C. Institutional review boards: purpose and challenges. *Chest*. 2015;148:1148-55.
 40. Ferretti A, Ienca M, Sheehan M, Blasimme A, Dove ES, Farsides B, et al. Ethics review of big data research: what should stay and what should be reformed? *BMC Med Ethics*. 2021;22:51.
 41. Brelsford KM, Ruiz E, Beskow LM. Developing informed consent materials for non-english-speaking participants: an analysis of four professional firm translations from english to spanish. *Clin Trials*. 2018;15:557-66.
 42. Ferreira PL, Barradas A, Ribeiro I. Quality of informed consent in phase III clinical trials in Portugal: the participants' perspective. *Acta Med Port*. 2024;37:601-8.
 43. Macedo JC, Macedo E, Nunes R. Advance directives in Portugal: a qualitative survey. *Healthcare*. 2024;12:195.

Padrões Regionais na Prescrição de Antidiabéticos em Portugal: Oito Anos de Evidência do Mundo Real (2017 - 2024) (Estudo TREND-8 REGIONS)

Regional Trends in Antidiabetic Drug Prescribing in Portugal: Eight Years of Nationwide Real-World Evidence (2017 - 2024) (TREND-8 REGIONS Study)

Ana Rita LEITE ^{1,2}, Célia RAMALHO ^{3,4}, Daniel RAMOS ⁵, Mafalda MARCELINO⁶, Miguel MELO ^{7,8}, Paula FREITAS ^{9,10}, Tiago MARICOTO ^{11,12}, Fátima PINTO¹³, Sónia DO VALE ^{14,15,16}, Eduardo CALÇADA ³, João Sérgio NEVES ^{1,2}
Acta Med Port 2026 Sep;39(9):528-538 • <https://doi.org/10.20344/amp.24706>

RESUMO

Introdução: O estudo nacional TREND-8 revelou alterações significativas nos padrões de prescrição de medicamentos antidiabéticos em Portugal entre 2017 e 2024, com aumentos marcados na utilização de inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) e de agonistas do recetor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (arGLP-1). O estudo TREND-8 REGIONS pretendeu analisar as diferenças regionais e entre diferentes contextos de prestação de cuidados de saúde.

Métodos: Este estudo nacional, transversal, seriado e retrospectivo analisou as prescrições de fármacos antidiabéticos em Portugal entre 2017 e 2024, considerando o contexto de prestação de cuidados de saúde (cuidados de saúde primários, hospitais públicos e instituições privadas) e a região geográfica (Norte, Centro, Lisboa, Alentejo, Algarve, Madeira e Açores).

Resultados: As biguanidas mantiveram-se como a classe de antidiabéticos mais prescrita em todas as regiões, apesar de existir um declínio nacional uniforme na proporção de prescrição de 2,3%/ano, representando 37,5% das prescrições em 2024. As prescrições de insulina evidenciaram um declínio significativamente inferiores na Madeira (5,5%; $p < 0,001$). Os iSGLT2 registaram o maior aumento (34,5%/ano), com diferenças ligeiras na magnitude de crescimento entre regiões. Esta classe atingiu 29,3% do total das prescrições em 2024, com proporções inferiores no Alentejo (27,5%; $p = 0,002$). Os arGLP-1 apresentaram o segundo maior aumento (24,1%/ano), mais evidente no Alentejo (34,4%/ano; $p < 0,001$) e nos Açores (38,4%/ano; $p < 0,001$), representando 4,9% das prescrições em 2024. Esta proporção foi superior nos Açores (7,1%) e em Lisboa (5,6%) e inferior no Alentejo (4,0%), Centro (4,3%) e Madeira (4,4%) ($p < 0,05$). Entre os diferentes contextos de prestação de cuidados de saúde, a prescrição de arGLP-1 aumentou de forma mais acentuada nos cuidados de saúde primários (32,0%/ano), mas foi nas instituições privadas que atingiu maior proporção de prescrição (10,4% das prescrições em 2024). O maior aumento na prescrição de iSGLT2 ocorreu nos cuidados de saúde primários (35,4%/ano), mas foi nos hospitais públicos que estas terapêuticas representaram maior proporção de prescrição (34,5%) em 2024.

Conclusão: De forma global, o estudo TREND-8 REGIONS demonstrou uma evolução consistente com as recomendações internacionais nas diferentes regiões de Portugal e contextos assistenciais de saúde analisados entre 2017 e 2024, observando-se apenas uma ligeira variabilidade na prescrição dos arGLP-1.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus Tipo 2/tratamento farmacológico; Hipoglicemiantes/uso terapêutico; Padrões de Prática Médica/tendências; Portugal; Prescrições de Medicamentos

ABSTRACT

Introduction: The nationwide TREND-8 study revealed significant changes in antidiabetic prescribing patterns in Portugal between 2017 and 2024, with marked increases in the use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) and glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA). The aim of the TREND-8 REGIONS study was to analyze variations across regions and healthcare settings.

Methods: This nationwide, cross-sectional, retrospective study analyzed antidiabetic drug prescriptions in Portugal between 2017 and 2024, stratified by healthcare setting (primary care, public hospitals, and private institutions) and geographic region (North, Center, Lisbon, Alentejo, Algarve, Madeira, and the Azores).

Results: Biguanides remained the most prescribed antidiabetic class across all regions, despite there being a uniform national decline in the proportion of prescriptions (2.3%/year), accounting for 37.5% of prescriptions in 2024. Insulin prescriptions showed a proportional decline across all regions

1. Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Unidade Local de Saúde de São João. Porto. Portugal.
2. RISE-Health. Serviço de Cirurgia e Fisiologia. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.
3. Departamento de Medical Affairs. BIAL - Portela & CA, S.A. Trofa. Portugal.
4. Departamento de Medicina da Comunidade, Informação e Decisão em Saúde. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.
5. Departamento de Desenvolvimento Clínico. BIAL - Portela & CA, S.A. Trofa. Portugal.
6. Serviço de Endocrinologia. Hospital das Forças Armadas. Lisboa. Portugal.
7. Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Unidade Local de Saúde de Coimbra. Coimbra. Portugal.
8. Faculdade de Medicina. Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.
9. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.
10. Centro de Responsabilidade Integrado de Obesidade. Unidade Local de Saúde de São João. Porto. Portugal.
11. Unidade de Saúde Familiar Beira Ria. Unidade Local de Saúde da Região de Aveiro. Gafanha da Nazaré. Portugal.
12. RISE-Health. Departamento de Ciências Médicas. Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade da Beira Interior. Covilhã. Portugal.
13. Serviço de Medicina Interna. Hospital da Horta. Horta. Portugal.
14. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.
15. Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Unidade Local de Saúde Santa Maria. Lisboa. Portugal.
16. Instituto de Saúde Ambiental. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** João Sérgio Neves. jsneves@med.up.pt

Revisito por/Reviewed by: Rui Queiroz-Valério, Rui Santos

Recebido/Received: 09/03/2026 - **Aceite/Accepted:** 16/06/2026 - **Publicado/Published:** 01/09/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026



(-5.3%/year), representing 7.5% of prescriptions in 2024, with significantly lower proportions in Madeira (5.5%; $p < 0.001$). The SGLT2i class exhibited the largest increase (34.5%/year), with modest regional variation. It accounted for 29.3% of total prescriptions in 2024; lower proportions were observed in Alentejo (27.5%; $p = 0.002$). The GLP-1RA class showed the second highest increase (24.1%/year), more pronounced in Alentejo (34.4%/year; $p < 0.001$) and Azores (38.4%/year; $p < 0.001$), accounting for 4.9% of prescriptions in 2024. Their proportion was higher in the Azores (7.1%) and Lisbon (5.6%) and lower in Alentejo (4.0%), Center (4.3%), and Madeira (4.4%) (all $p < 0.05$). Across healthcare settings, GLP-1RA prescribing increased more in primary care (32.0%/year), although the highest proportion of prescribing was observed in private institutions (10.4% of prescriptions in 2024). The greatest increase in SGLT2i prescribing occurred in primary care (35.4%/year), while public hospitals accounted for the highest proportion of prescriptions (34.5%) in 2024.

Conclusion: The TREND-8 REGIONS study showed an evolution that is consistent with international recommendations across the different regions of Portugal and healthcare settings analyzed, with only slight variability observed in GLP-1 RA prescribing.

Keywords: Diabetes Mellitus, Type 2/drug therapy; Drug Prescriptions; Hypoglycemic Agents/therapeutic use; Portugal; Practice Patterns, Physicians/trends

KEY MESSAGES

- O estudo TREND-8 REGIONS caracterizou padrões de prescrição de antidiabéticos em Portugal, entre 2017 - 2024, entre regiões e tipo de instituição de saúde.
- Verificou-se uma redução consistente da proporção de prescrição de biguanidas, sulfonilureias, iDPP-4 e insulinas em todas as regiões e contextos assistenciais.
- Os cuidados de saúde primários concentraram a maior prescrição de antidiabéticos orais, enquanto os hospitais públicos mantiveram a maior proporção de insulinas.
- A prescrição de iSGLT2 aumentou uniformemente a nível nacional, mais acentuadamente nos cuidados de saúde primários e hospitais públicos.
- Os arGLP-1 apresentaram um crescimento significativo, com heterogeneidade regional, com maior proporção de prescrição em 2024 nas instituições privadas e nos hospitais.

INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) é uma doença metabólica complexa e altamente prevalente, representando cerca de 90% dos casos de diabetes mundialmente.¹ Estes indivíduos apresentam um risco aumentado de desenvolver doença cardiovascular, sendo esta a principal causa de morbimortalidade.^{2,3} Para além do aumento do risco cardiovascular, a DMT2 é um dos principais fatores envolvidos no desenvolvimento e progressão da doença renal crónica (DRC).⁴

Nas últimas décadas, a abordagem terapêutica da DMT2 registou avanços significativos, evoluindo de uma estratégia centrada no controlo glicémico para uma abordagem individualizada, que visa também o tratamento das comorbilidades e a redução do risco cardiorrenal. Desde 2008, vários ensaios clínicos randomizados demonstraram que os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) e os agonistas do recetor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (arGLP-1) reduzem o risco de eventos cardiovasculares, hospitalização por insuficiência cardíaca (IC), morte cardiovascular e declínio da função renal em doentes com doença cardiovascular estabelecida ou alto risco cardiovascular, independentemente do controlo glicémico.⁵

Com base nos resultados destes ensaios, a American Diabetes Association (ADA) e a European Association for the Study of Diabetes (EASD) recomendam, desde 2022, a utilização de arGLP-1 e iSGLT2 como terapêuticas de

primeira linha para indivíduos com DMT2 que apresentem doença cardiovascular aterosclerótica, IC ou DRC, ou risco elevado para estas comorbilidades.⁶⁻⁸ Consequentemente, a utilização destes fármacos aumentou significativamente nos últimos anos.^{9,10} Ainda assim, uma proporção substancial de indivíduos elegíveis não recebe estas terapêuticas.^{11,12}

Em 2024, a prevalência da diabetes em Portugal foi estimada em 14,2% entre os 20 e 79 anos.¹³ Esta prevalência tem estado estável desde 2022, verificando-se, no entanto, um crescimento anterior de 21% desde 2009.¹³ Um estudo prévio realizado em Portugal continental entre 2005 e 2017 documentou um aumento no consumo de antidiabéticos, com uma taxa média de crescimento de 6,6%/ano, destacando-se a utilização de metformina, inibidores da dipeptidil peptidase-4 (iDPP-4), e insulinas de ação prolongada.¹⁴ Durante esse período, a utilização de arGLP-1 e iSGLT2 foi residual.¹⁴ A análise regional revelou ainda padrões distintos de consumo. Entre os distritos do Norte e do Sul, o consumo de insulinas e seus análogos foi superior no Norte. Na comparação entre distritos do litoral e do interior, o consumo médio de insulinas e seus análogos, bem como de antidiabéticos não-insulínicos *per capita*, foi consistentemente superior nos distritos do interior.¹⁴

Recentemente, o estudo nacional TREND-8 revelou alterações significativas nas tendências de prescrição de antidiabéticos em Portugal nos últimos oito anos (2017 -

2024).¹⁵ Este estudo demonstrou um aumento significativo na prescrição de iSGLT2 e arGLP-1, este último em menor escala, relacionado com as restrições na comparticipação e as dificuldades no abastecimento destes fármacos desde 2022. Os resultados do estudo TREND-8 sugerem ainda que o aumento da utilização de iSGLT2 foi impulsionado, não apenas pelas especialidades diretamente envolvidas na gestão da DMT2 (Endocrinologia, Medicina Geral e Familiar, e Medicina Interna), mas também pelas prescrições de cardiologistas e nefrologistas, fruto das suas indicações no tratamento da IC e DRC.¹⁵

O estudo TREND-8 REGIONS pretendeu aprofundar e caracterizar as tendências de prescrição das classes de fármacos antidiabéticos em Portugal entre 2017 e 2024, analisando a sua evolução nas diferentes regiões geográficas e tipologia de instituições de saúde.

MÉTODOS

Desenho de estudo e fonte dos dados

Este estudo observacional, transversal, seriado e retrospectivo analisou dados agregados relativos à dispensa de medicamentos antidiabéticos prescritos em Portugal, entre janeiro de 2017 e dezembro de 2024.¹⁵ Os dados foram obtidos a partir da base de dados da Health Market Research (HMR), que compila informação sobre transações realizadas em 90% das farmácias comunitárias portuguesas (incluindo as dos arquipélagos dos Açores e da Madeira) e fornece estimativas de dispensa de medicamentos extrapoladas a partir de dados de vendas. Esta base de dados contém informação sobre o tipo de fármaco, data de dispensa, número de unidades dispensadas, local de prescrição, especialidade médica responsável pela prescrição e tipo de instituição de saúde filiada ao prescritor.

As prescrições dispensadas foram designadas como “prescrições” e utilizadas como um indicador do número total de prescrições emitidas. O número de unidades dispensadas refere-se ao número de embalagens de medicamentos que foram prescritas e adquiridas pelo doente na farmácia. Cada embalagem corresponde, em média, a um mês de tratamento, com exceção do dulaglutido 0,75 mg ou 1,5 mg, cuja embalagem, para a dose média, equivale a 15 dias de tratamento. Deste modo, o número de unidades de dulaglutido foi dividido por dois.

A análise das prescrições centrou-se na classe A10 (medicamentos antidiabéticos) segundo a classificação da European Pharmaceutical Market Research Association (EphMRA), posteriormente categorizada no nível 4 (correspondente a subgrupos definidos com base nas suas características farmacológicas, químicas ou terapêuticas) do sistema *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC). Os medicamentos antidiabéticos foram classificados em classes terapêuticas, utilizando os componentes individuais ou com-

inações de antidiabéticos definidos no ATC4 [Apêndice 1 - Tabela 1 (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/24706/16013>)]. Todos os arGLP-1 e iSGLT2 disponíveis para comercialização até 2024 foram incluídos, exceto o liraglutido 3,0 mg, comercializado para tratamento do excesso de peso ou obesidade, e a tirzepatida, dado o seu uso preferencial no tratamento do excesso de peso ou obesidade e ausência de comparticipação para o tratamento da diabetes.

Definição das regiões administrativas e instituições prestadoras de cuidados de saúde

Os distritos portugueses foram divididos por regiões administrativas: Norte, Centro, Lisboa, Alentejo, Algarve, Açores e Madeira [Apêndice 1 - Tabela 2 (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/24706/16013>)]. As instituições de prestação de cuidados de saúde foram classificadas em cuidados de saúde primários públicos (CSP), hospitais públicos, instituições privadas (incluindo entidades privadas e do setor social - hospitais, clínicas/consultórios e outras unidades prestadoras de cuidados de saúde), e outros (i.e., prescritores singulares sem instituição atribuída).

Análise estatística

As unidades dispensadas das classes terapêuticas são apresentadas sob a forma de números absolutos e relativos, nomeadamente sob a forma de proporção de prescrição em cada região ou tipo de instituição, para os anos de 2017 a 2024. A variação temporal da prescrição entre 2017 e 2024 foi avaliada através da estimativa do declive (β_1) de modelos de regressão linear ajustados à variação percentual do total de prescrições ao longo do período em estudo, calculados separadamente para cada classe terapêutica e por região geográfica, com a seguinte fórmula:

$$\% \text{ mercado de unidades dispensadas} = \beta_1 (\text{Ano} \times \text{Região}) + \beta_2 \times \text{Ano} + \beta_3 \times \text{Região} + \beta_4 + \text{Erro}$$

O valor do coeficiente apresentado (β_1) corresponde à percentagem de crescimento/decréscimo da região analisada em relação às restantes regiões (nacional – região analisada), sendo avaliado através do seguinte teste de hipóteses, que permite analisar a existência de diferenças estatisticamente significativas entre a tendência temporal observada na região em estudo e a tendência temporal observada nas restantes regiões:

$$H_0: \beta_1 = 0 \text{ vs } H_1: \beta_1 \neq 0$$

Para caracterizar o cenário mais recente da prescrição de antidiabéticos, foi realizada uma análise comparativa

das regiões com as restantes, com base nos dados referentes a 2024, avaliadas através da diferença de médias/medianas utilizando o teste *t* de *Student*/Mann-Whitney U, consoante a distribuição dos dados (análise com teste Shapiro-Wilk)^{16,17}:

$$H_0: \mu_{\text{Região}} = \mu_{\text{Restantes Regiões}} \text{ vs } H_1: \mu_{\text{Região}} \neq \mu_{\text{Restantes Regiões}}$$

Uma vez que os dados consistem em proporções com apenas uma observação por ano, por região administrativa e por classe terapêutica, e com o objetivo de reforçar a robustez dos resultados, tendo em conta o carácter exploratório da análise, foram realizadas 100 simulações para cada classe, em cada ano e por região (região em análise vs restantes regiões). Estas simulações foram geradas com base numa distribuição normal, considerando como média o valor observado da proporção de prescrição e como desvio padrão 20% deste valor [definido com base em visualização gráfica e numa análise de sensibilidade na qual se alterou o valor do desvio padrão de 5% a 50% - Apêndice 2 (Apêndice 2: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/24706/16014>)].^{18,19} Esta

abordagem permitiu estimar a distribuição possível das proporções de prescrição e identificar potenciais diferenças relevantes entre a região analisada e as restantes. Não se recorreu a métodos de correção para comparações múltiplas, pelo que os resultados devem ser interpretados com cautela.²⁰ Esta análise estatística incluiu as principais classes terapêuticas de medicamentos antidiabéticos utilizadas no tratamento da DMT2, tendo sido excluídas da mesma as classes com proporções médias de prescrição < 2% (gliinidas, glitazonas e inibidores da α -glicosidase) por reduzido poder estatístico.

O programa estatístico utilizado foi o *software* R® (versão 4.5.1), tendo sido adotado o nível de significância estatística de 5% ($p < 0,05$). Os cálculos aritméticos foram realizados através do *software* Microsoft Excel®.

RESULTADOS

Distribuição regional da prescrição de fármacos anti-diabéticos

Ao longo do período em estudo, várias classes terapêuticas apresentaram uma redução consistente na proporção de prescrição em todas as regiões do país, destacando-se

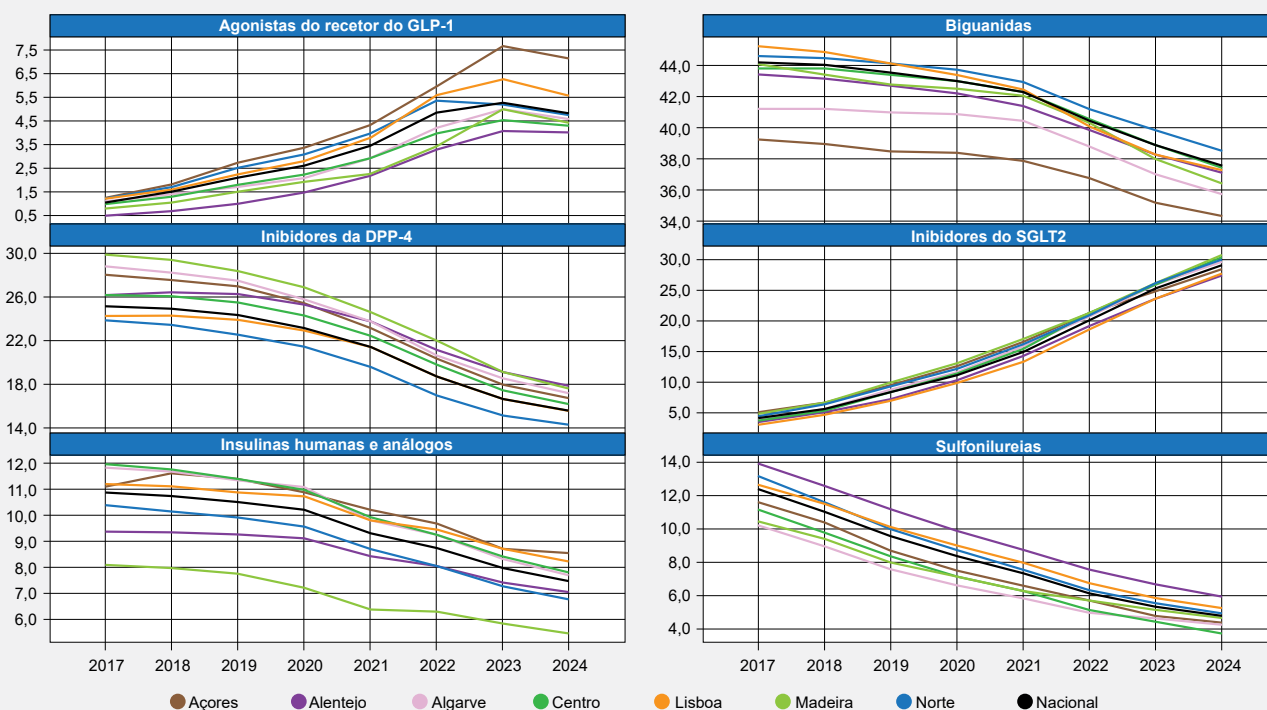


Figura 1 – Evolução temporal da proporção de prescrição das diferentes classes terapêuticas do segmento A10 (medicamentos anti-diabéticos) nas regiões nacionais. O eixo horizontal corresponde aos anos em análise (2017 - 2024), enquanto o eixo vertical indica a percentagem de prescrição por região em cada período (a escala apresentada em cada gráfico está adaptada à variação da proporção de prescrição da classe terapêutica em análise). As diferentes linhas representam as sete regiões do país (Norte, Centro, Lisboa, Alentejo, Algarve, Madeira e Açores), sendo a linha a preto correspondente à proporção nacional. Os dados utilizados encontram-se listados no Apêndice 3 (Apêndice 3: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/24706/16015>).

DPP-4: dipeptidil peptidase-4; GLP-1: peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1; SGLT2: cotransportador sódio-glucose tipo 2.

as biguanidas, iDPP-4, insulinas e sulfonilureias [Fig. 1; Apêndice 3 (Apêndice 3: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/24706/16015>)], com aumento simultâneo da utilização de iSGLT2 e arGLP-1. De forma global, a distribuição das prescrições de antidiabéticos apresentou heterogeneidade regional, sendo evidente uma maior concentração de prescrições nas regiões do Norte, Lisboa e Centro [Apêndice 3: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/24706/16015>]; Apêndice 4 - Fig. 1 (Apêndice 4: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/24706/16016>)].

Apesar de se manterem como a classe terapêutica mais prescrita ao longo do período analisado e em todas as regiões, as biguanidas apresentaram um declínio consistente na sua proporção de prescrição (taxa de crescimento anual composta de -2,3%/ano). Este padrão foi uniforme a nível regional, não se observando desvios relevantes entre regiões, com exceção dos Açores, onde a proporção de prescrição foi significativamente inferior às restantes regiões em 2024 (34,4% vs 37,5% a nível nacional, $p = 0,053$). Apesar da diminuição da proporção de prescrição, o número absoluto de biguanidas prescritas aumentou em todas as regiões (crescimento médio nacional +4,7%/ano) [Apêndice 3 (Apêndice 3: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/24706/16015>); Apêndice 4 - Fig. 2 (Apêndice 4: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/24706/16016>)].

As sulfonilureias evidenciaram uma redução generalizada, tanto da proporção de prescrição, como da prescrição absoluta, com diferenças ligeiras na velocidade de decréscimo entre regiões. Os iDPP-4 reduziram a sua proporção de prescrição em -6,6%/ano. Apesar das diferenças estatisticamente significativas na inclinação do decréscimo anual de várias regiões, o decréscimo anual encontrou-se entre -5,3 e -7,3%. Em termos absolutos, a prescrição desta classe permaneceu estável a nível nacional, mas diminuiu nos Açores, Alentejo, Algarve, Centro e Madeira [Apêndice 3 (Apêndice 3: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/24706/16015>)].

As insulinas (humanas e análogos) registaram um declínio nacional progressivo da proporção de prescrição (-5,3%/ano), embora com um aumento absoluto na prescrição das mesmas [+1,5%/ano; Apêndice 3 (Apêndice 3: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/24706/16015>); Apêndice 4 - Fig. 2 (Apêndice 4: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/24706/16016>)]. A Madeira manteve uma proporção de prescrição inferior às restantes (em 2024: 5,5% vs 7,5% a nível nacional, $p < 0,001$).

Em contraste, os iSGLT2 apresentaram o crescimento relativo (+34,5%/ano) e absoluto (+44,1%/ano) mais acen-

tuado. Este aumento foi observado em todas as regiões, com diferenças ligeiras na magnitude do crescimento. Em 2024, o Alentejo apresentou proporções inferiores às restantes regiões (27,5% vs 29,3% a nível nacional; $p = 0,002$), apesar de ter registado uma taxa de crescimento anual superior (35,4%/ano; $p < 0,001$). Por outro lado, a taxa de crescimento anual foi inferior nos Açores (+28,6%/ano; $p < 0,001$), apesar de apresentar uma proporção de prescrição semelhante à nacional em 2024.

Os arGLP-1 corresponderam à segunda classe com maior crescimento relativo (+24,1%/ano) e absoluto (+32,9%/ano). O aumento na proporção de prescrição foi maior no Alentejo (+34,4%/ano; $p < 0,001$) e nos Açores (+28,4%/ano; $p < 0,001$). O Norte apresentou a menor proporção de crescimento anual (+21,2%/ano; $p = 0,020$). Os Açores apresentaram a maior proporção de prescrição em 2024 (7,1% vs 4,9% a nível nacional; $p < 0,001$), seguida de Lisboa (5,6%; $p < 0,001$). Em contraste, o Alentejo, Centro e Madeira apresentaram proporções inferiores às restantes regiões em 2024.

Na Fig. 2, apresenta-se uma representação gráfica da evolução da proporção de prescrição dos iSGLT2 e dos arGLP-1 nos distritos portugueses entre 2017 e 2024. Nas Figs. 3 e 4 do Apêndice 4 (Apêndice 4: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/24706/16016>), encontra-se a representação gráfica estimada da evolução da prescrição dos iSGLT2 e dos arGLP-1 nas diferentes regiões, em comparação com o crescimento nacional.

Distribuição da prescrição de fármacos antidiabéticos por tipologia de instituição de saúde

A análise da prescrição de medicamentos antidiabéticos por tipologia de instituição de saúde evidenciou padrões distintos entre as mesmas [Fig. 3; Apêndice 3 (Apêndice 3: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/24706/16015>); Apêndice 4 - Fig. 5 (Apêndice 4: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/24706/16016>)].

Nos CSP, as biguanidas mantiveram-se como classe terapêutica predominante ao longo do período analisado, apesar de se verificar um declínio progressivo da proporção de prescrição (-1,8%/ano), representando 40,9% das prescrições de antidiabéticos em 2024. Em paralelo, observou-se uma redução consistente da prescrição de sulfonilureias, iDPP-4 e insulinas. Globalmente, este nível de cuidados caracterizou-se pela maior proporção de prescrição de fármacos antidiabéticos orais, nomeadamente biguanidas, iDPP-4 e sulfonilureias. Os iSGLT2 registaram um crescimento expressivo, aumentando de 3,5% em 2017 para 28,7% em 2024 (+35,4%/ano).

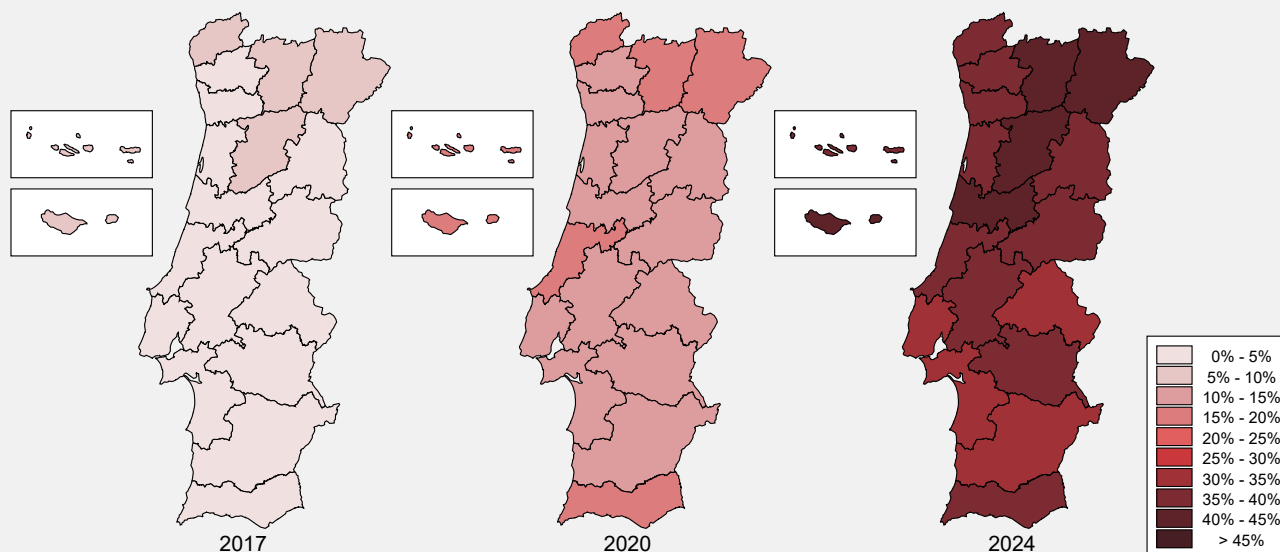
Nos hospitais públicos, observou-se uma redistribuição

substancial do perfil de prescrição. As insulinas apresentaram redução marcada da proporção de prescrição (-6,3%/ano), representando 19,2% de todas as prescrições em 2024. Apesar desta redução, os hospitais públicos mantiveram a maior proporção de prescrição de insulinas entre os tipos de instituições de saúde. Em contrapartida, os iSGLT2 evidenciaram um crescimento acentuado, atingindo 34,5% das prescrições em 2024. Os arGLP-1 apresentaram igual-

mente um aumento relevante (+13,6%/ano), com desaceleração e inversão da curva de crescimento em 2022, alcançando 7,2% das prescrições em 2024.

Nas instituições privadas, as biguanidas mantiveram-se como a classe mais prescrita, apesar de um declínio progressivo na proporção de prescrição (-2,8%/ano), representando 34,7% das prescrições de antidiabéticos em 2024. Em contraste, destacou-se o aumento expressivo da

A Inibidores do SGLT2



B Agonistas do recetor do GLP-1

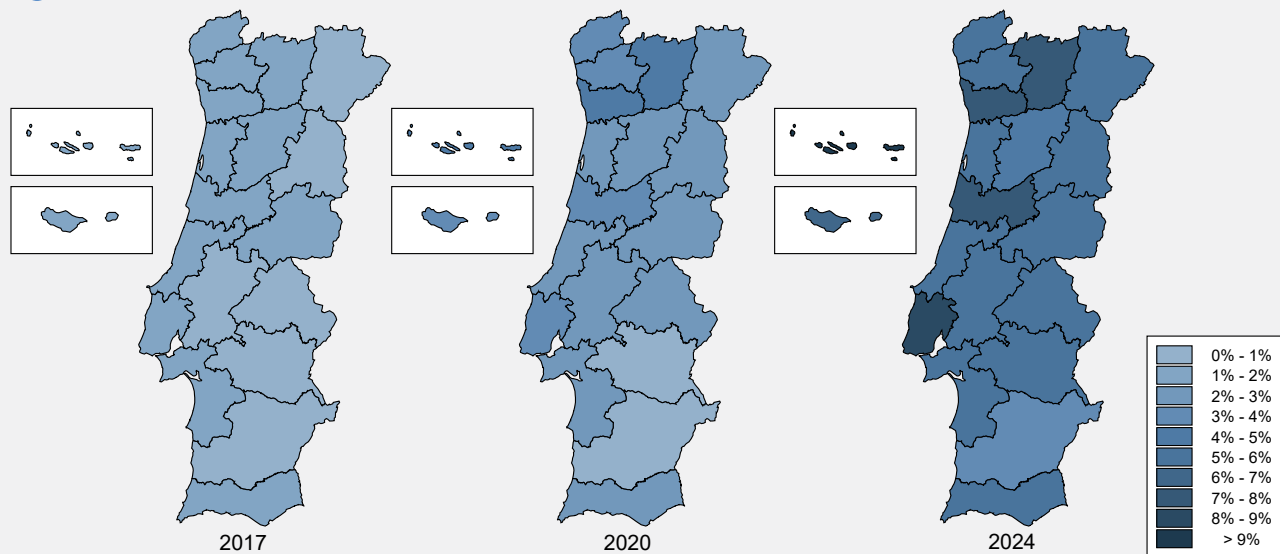


Figura 2 – Distribuição geográfica da evolução da prescrição relativa de (A) inibidores do SGLT2 e (B) agonistas do recetor GLP-1 em Portugal, nos anos de 2017, 2020 e 2024. As cores representam os intervalos de proporção de prescrição no período analisado.

GLP-1: peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1; SGLT2: cotransportador sódio-glucose tipo 2.

prescrição de iSGLT2 (+30,0%/ano) e arGLP-1 (+20,5%/ano). Estes últimos atingiram 10,4% das prescrições de antidiabéticos efetuadas pelas instituições privadas em 2024, correspondendo à proporção mais elevada entre os três contextos analisados. Observou-se, contudo, uma inversão da tendência de crescimento a partir de 2023.

A distribuição da prescrição de antidiabéticos de acordo com a instituição de origem e região em 2024 encontra-se representada no Apêndice 4 - Fig. 6 (Apêndice 4: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/24706/16016>), tendo sido predominantemente efetuada nos CSP em todas as regiões, variando entre 55,1% em Lisboa e 75,9% no Alentejo.

DISCUSSÃO

O estudo TREND-8 REGIONS fornece uma caracterização abrangente das tendências regionais e por tipologia de cuidados de saúde na prescrição de fármacos antidiabéticos em Portugal entre 2017 e 2024, evidenciando uma transformação progressiva do paradigma terapêutico da

DMT2, alinhada com a evolução da evidência científica e das recomendações internacionais. As biguanidas mantiveram-se como a classe terapêutica mais prescrita em todas as regiões, apesar de um declínio nacional uniforme na proporção de prescrição, o que também foi registado para os iDPP-4, sulfonilureias e insulinas. Os iSGLT2 registaram o maior aumento na proporção de prescrição, com diferenças ligeiras na magnitude de crescimento entre regiões, atingindo 29,3% do total das prescrições em 2024. Os arGLP-1 apresentaram o segundo maior aumento, mais evidente nos Açores, representando 4,9% das prescrições nacionais em 2024. Entre os diferentes contextos assistenciais, a prescrição de iSGLT2 e arGLP-1 aumentou de forma mais acentuada nos CSP, embora, em 2024, a proporção de prescrição de iSGLT2 tenha sido mais elevada nos hospitais públicos (34,5%) e a de arGLP-1 nas instituições privadas (10,4%).

A diminuição uniforme da proporção de prescrição de biguanidas em todas as regiões nacionais reflete a incorporação de novas classes terapêuticas, nomeadamente os

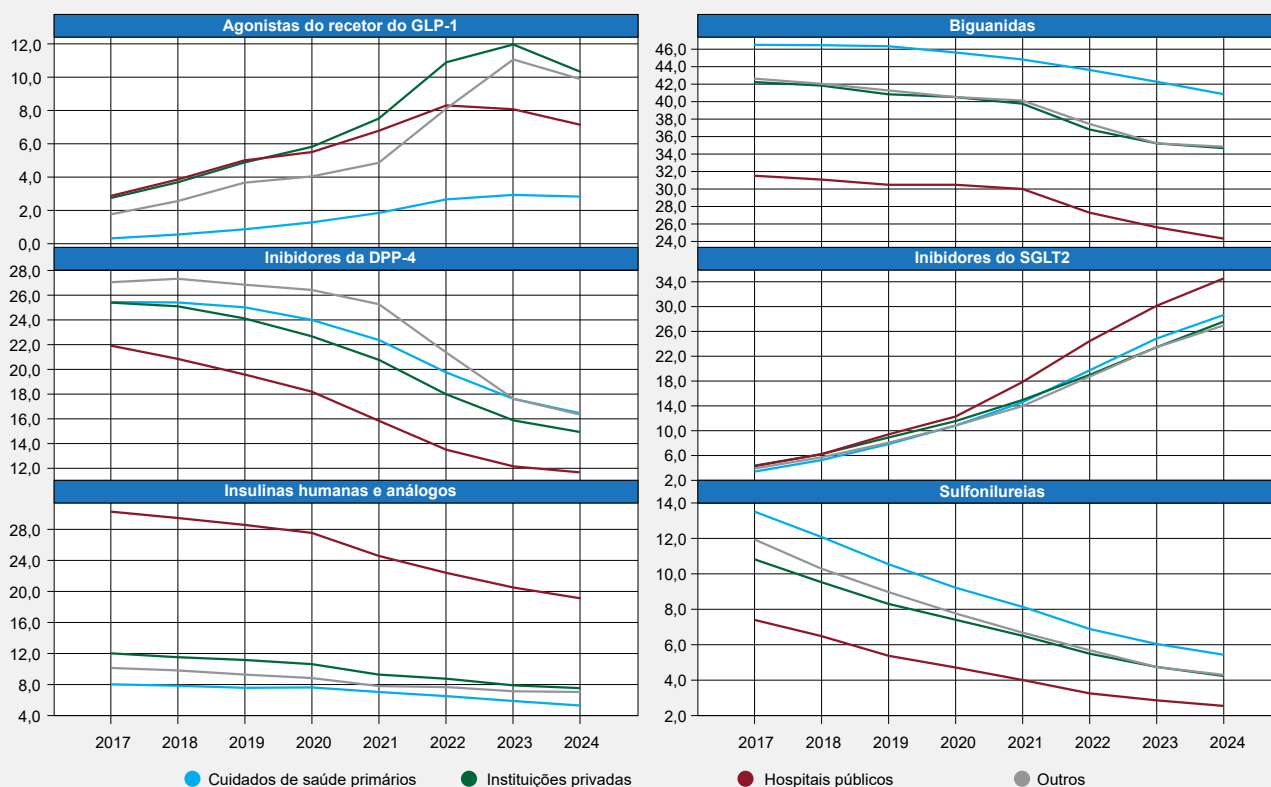


Figura 3 – Evolução temporal da proporção de prescrição das diferentes classes terapêuticas do segmento A10 (medicamentos antidiabéticos), estratificada por tipo de instituição de cuidados de saúde (cuidados de saúde primários, hospitais públicos, instituições privadas e outros). O eixo horizontal corresponde aos anos em análise (2017 - 2024) e o eixo vertical indica a percentagem de prescrição de cada classe terapêutica em cada contexto assistencial (a escala apresentada em cada gráfico está adaptada à variação da proporção de prescrição do contexto em análise). Os dados utilizados encontram-se listados no Apêndice 1 - Tabela 3 (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/24706/16013>).

DPP-4: dipeptidil peptidase-4; GLP-1: peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1; SGLT2: cotransportador sódio-glicose tipo 2.

iSGLT2 e arGLP-1, em linha com as recomendações internacionais que defendem a sua introdução precoce em doentes com doença cardiovascular aterosclerótica, IC ou DRC, independentemente do controlo glicémico.^{6,21} Um estudo multicêntrico recente realizado nos CSP portugueses demonstrou a elevada carga de complicações micro- e macrovasculares nos doentes com DMT2, com prevalências de 38,1% e 19,6%, respetivamente, reforçando a justificação para uma introdução mais precoce destes fármacos.²²

A menor proporção de prescrição de biguanidas observada nos Açores poderá estar em parte relacionada com a maior disponibilidade e utilização de arGLP-1 nesta região, particularmente a partir de 2021. Os iDPP-4 evidenciaram um declínio consistente da proporção de prescrição em todas as regiões, acompanhado, em algumas delas, por uma redução em termos absolutos. Esta tendência é coerente com a crescente preferência por fármacos com maior eficácia glicémica e benefícios cardiorrenais adicionais, reduzindo o papel relativo desta classe no algoritmo terapêutico da DMT2. O declínio relativo e absoluto de outras classes, como as sulfonilureias, também reflete a sua substituição por outras classes com perfil de segurança favorável.^{6,21,23} Para além disso, o decréscimo da proporção de prescrição de insulinas humanas e seus análogos, apesar do aumento absoluto do seu uso, pode ser um indicador de maior capacidade de utilização de terapêuticas não-insulínicas eficazes em fases mais precoces da doença e que atrasam o início da insulinoterapia.²⁴ A Madeira destacou-se por apresentar uma proporção consistentemente inferior de prescrição de insulinas ao longo do período analisado, o que poderá estar relacionado com a menor prescrição global pelos cuidados hospitalares. Esta região apresenta, também, a menor percentagem de internamentos com a diabetes como diagnóstico principal.¹³

Padrões semelhantes na evolução da prescrição destes fármacos na última década observaram-se noutros países, como a Dinamarca, Austrália e França, com uma diminuição da prescrição de sulfonilureias e o atingimento de um *plateau* na prescrição absoluta de iDPP-4 e insulinas.^{9,25,26} Num estudo semelhante na população húngara, os autores destacaram um uso considerável de sulfonilureias (19,2% em 2021) relacionado com políticas de reembolso, e diferenças regionais no uso de insulinas relacionado com o estado socioeconómico das regiões - contrastando com os resultados obtidos no presente estudo.²⁷

Os iSGLT2 apresentaram um crescimento relativamente uniforme entre regiões, sugerindo uma adoção transversal desta classe terapêutica. Em contraste, os arGLP-1 evidenciaram maior heterogeneidade regional, o que poderá refletir constrangimentos de abastecimento e diferenças regionais na prevalência de obesidade. Os Açores apresentaram a maior proporção de prescrição em 2024,

cujas tendência de crescimento foi particularmente evidente a partir de 2021, plausivelmente associada a uma maior disponibilidade destes fármacos e maior prevalência local de obesidade.²⁸ Por outro lado, Lisboa e, em menor grau, o Norte, apresentaram uma desaceleração do crescimento, coincidente com o período de estagnação na disponibilidade destes fármacos, o que é compatível com o facto de serem regiões com maior prescrição absoluta e, consequentemente, mais vulneráveis a constrangimentos de abastecimento. Acresce que a região de Lisboa e Vale do Tejo apresenta a maior proporção de utentes sem médico de família atribuído, em crescimento desde 2019, o que poderá contribuir para uma maior prescrição em instituições privadas e, indiretamente, para maior utilização de arGLP-1.^{29,30} Finalmente, o Alentejo apresentou de forma consistente menor proporção de prescrição tanto de iSGLT2 como de arGLP-1, apesar de se tratar de uma região com população mais envelhecida,^{14,31} o que poderá estar relacionado com maiores limitações no acesso aos cuidados de saúde.

O crescimento da utilização de iSGLT2 e arGLP-1 na última década segue a tendência internacional, sendo de destacar o aumento das despesas associadas a estes fármacos antidiabéticos, particularmente com os iSGLT2.^{9,25-27,32,33} Países como a Hungria registam, igualmente, diferenças regionais na prescrição de arGLP-1, neste último caso relacionadas com políticas de reembolso, uma vez que estes fármacos apenas são comparticipados se forem prescritos por diabetologistas.²⁷ Em Portugal, a alteração das indicações para reembolso no início de 2026 irá provavelmente impulsionar o alargamento da utilização dos arGLP-1. Por sua vez, a ausência global de diferenças regionais na prescrição da maioria dos antidiabéticos poderá também refletir o sistema nacional de comparticipação, que tende a atenuar disparidades associadas ao estatuto socioeconómico, bem como a ampla disponibilidade destes fármacos a nível nacional, com a exceção já referida dos arGLP-1.

A análise por contexto assistencial revelou perfis de prescrição distintos e clinicamente coerentes. Os CSP concentraram a maior proporção de prescrição de antidiabéticos orais tradicionais, como biguanidas, sulfonilureias e iDPP-4, refletindo o seu papel central na abordagem inicial de doentes com DMT2. Embora este contexto assistencial tenha apresentado o maior crescimento na proporção de prescrição de iSGLT2 e de arGLP-1, este padrão poderá também sugerir alguma inércia na otimização terapêutica de doentes já medicados com classes previamente instituídas, e a limitação de uso de fármacos mais dispendiosos pela existência de indicadores de qualidade em doentes com diabetes relacionados com o custo total da medicação.

Os hospitais públicos apresentaram a maior proporção de prescrição de insulinas, consistente com o acompanhamento de doentes com doença mais avançada, maior

complexidade clínica e maior carga de comorbilidades que podem limitar a introdução de outras classes terapêuticas.³⁴ Este contexto assistencial destacou-se também pelo maior decréscimo na utilização de iDPP-4 e maior proporção de iSGLT2, particularmente a partir de 2020, possivelmente relacionado com a sua prescrição por especialidades hospitalares não envolvidas no tratamento da DMT2, como a Cardiologia e Nefrologia, e com o tratamento de doentes com maior prevalência de complicações cardiorrenais.^{10,15,35} Este crescimento acentuado da prescrição dos iSGLT2 nos hospitais também se verificou noutros estudos populacionais.⁹

As instituições privadas evidenciaram a maior proporção de prescrição de arGLP-1, o que poderá estar associado ao tratamento concomitante da obesidade.

As tendências observadas neste estudo acompanham a evolução de alguns indicadores nacionais recentemente reportados pelo Observatório da Diabetes e pelo Programa Nacional para a Diabetes,^{13,36} nomeadamente a diminuição do número de internamentos por acidente vascular cerebral e enfarte agudo do miocárdio em pessoas com diabetes entre 2021 e 2023. Paralelamente, verificou-se uma redução de cerca de 14% no número de internamentos hospitalares em que a diabetes constitui o diagnóstico principal desde 2017.¹³ Embora não seja possível estabelecer relações causais, estes dados sugerem que a adoção crescente destas terapêuticas poderá estar a contribuir para melhorias globais na saúde da população com DMT2.

Este estudo apresenta limitações inerentes à utilização de dados agregados de prescrições dispensadas. A ausência de informação clínica e sociodemográfica impede a caracterização dos doentes e a avaliação da adequação terapêutica a perfis clínicos específicos. Por este motivo, a informação disponível não permite discriminar a proporção de prescrições realizadas por outras indicações além da DMT2, nomeadamente IC, DRC, diabetes *mellitus* tipo 1 e pré-diabetes. As unidades analisadas no estudo correspondem ao número de embalagens dispensadas e não refletem a duração do tratamento nem o número de doentes tratados. Entre diferentes apresentações do mesmo medicamento podem existir discrepâncias no número de unidades por embalagem (i.e., 56 ou 60 unidades), assim como variações posológicas. Para uniformização, considerou-se que cada embalagem corresponderia, em média, a um mês de tratamento, com exceção do dulaglutido, para o qual foi assumida uma duração média de 15 dias.

Por fim, devido à natureza dos dados e ao propósito descritivo deste artigo, os métodos estatísticos utilizados consistiram somente em formas adicionais de realçar variações e diferenças entre as regiões analisadas, sendo considerados meramente exploratórios. A utilização de obser-

vações simuladas provenientes de uma distribuição normal constitui uma limitação, uma vez que o desvio padrão usado (20% da proporção) foi definido com base numa análise de sensibilidade, com o objetivo de minimizar simultaneamente falsos positivos e falsos negativos. Adicionalmente, o uso de modelos de regressão linear em dados que poderão não apresentar um comportamento linear poderá ter contribuído para que alguns declives não correspondam ao comportamento dos dados originais.

Apesar destas limitações, este estudo beneficia da utilização de dados de prescrições efetivamente dispensadas, refletindo com maior precisão a terapêutica adquirida pelos doentes. A elevada representatividade e cobertura da base de dados, confere elevada capacidade de generalização dos resultados. Além disso, a análise de dados recentes ao longo de um período de oito anos permite uma caracterização robusta e atualizada das tendências de prescrição de antidiabéticos.

CONCLUSÃO

O estudo TREND-8 REGIONS demonstrou que, entre 2017 e 2024, os padrões de prescrição de fármacos antidiabéticos em Portugal evoluíram de forma consistente com as recomendações internacionais nas diferentes regiões e tipologias de instituições de saúde. Observou-se uma redução uniforme da proporção de prescrição de biguanidas, sulfonilureias, iDPP-4 e insulinas, tanto a nível regional como entre as diferentes instituições de saúde, em paralelo com um aumento sustentado da utilização de iSGLT2 e arGLP-1.

Os iSGLT2 apresentaram um crescimento relativamente uniforme entre regiões, particularmente acentuado nos CSP e hospitais públicos, possivelmente associado à sua prescrição para indicações cardiorrenais adicionais. Por sua vez, os arGLP-1 evidenciaram um crescimento com marcada heterogeneidade regional, destacando-se maior proporção de prescrição nos Açores e Lisboa, bem como em instituições privadas e cuidados hospitalares. Estas diferenças sugerem a influência de fatores adicionais, como a disponibilidade dos fármacos, características demográficas regionais e padrões de acesso aos cuidados de saúde.

Estes resultados reforçam a importância das estratégias integradas de implementação e monitorização das recomendações clínicas, permitindo acompanhar a evolução da prática clínica, e identificar desigualdades regionais e oportunidades de melhoria no acesso equitativo a novas terapêuticas. Embora os dados apontem para melhorias nos resultados em saúde associados à diabetes, são necessários estudos adicionais para avaliar o impacto destas mudanças terapêuticas nos desfechos clínicos da população portuguesa.

ACKNOWLEDGMENTS

Os autores agradecem à BIAL – Portela & Ca, S.A. pelo apoio na redação e suporte editorial desta publicação providenciados pela EVIDENZE Portugal, Lda., e também pela análise estatística providenciada pela Health Market Research. A entidade financiadora não exerceu qualquer influência na condução do estudo, análise e interpretação dos dados.

Os autores declaram que não foram utilizadas ferramentas de inteligência artificial na elaboração do artigo.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

ARL, PF, JSN: Conceção, análise formal, escrita, revisão crítica, aprovação da versão final do manuscrito, coordenação.

CR, EC: Revisão crítica, aprovação da versão final do manuscrito, coordenação.

DR: Análise formal, revisão crítica e aprovação da versão final do manuscrito, coordenação.

MMA, MMe, PF, TM, SV: Conceção, escrita, revisão crítica, aprovação da versão final do manuscrito, coordenação.

FP: Conceção, escrita, revisão crítica, 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.

REFERÊNCIAS

- Ahmad E, Lim S, Lamptey R, Webb DR, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2022;400:1803-20.
- Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus - mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation*. 2016;133:2459-502.
- Preda A, Montecucco F, Carbone F, Camici GG, Luscher TF, Kraler S, et al. SGLT2 inhibitors: from glucose-lowering to cardiovascular benefits. *Cardiovasc Res*. 2024;120:443-60.
- Anders HJ, Huber TB, Isermann B, Schiffer M. CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:361-77.
- Ferro EG, Michos ED, Bhatt DL, Lincoff AM, Elshazly MB. New decade, new FDA guidance for diabetes drug development: lessons learned and future directions. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2522-6.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee for D. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026;49:S183-215.
- Chong K, Chang JK, Chuang LM. Recent advances in the treatment of type 2 diabetes mellitus using new drug therapies. *Kaohsiung J Med Sci*. 2024;40:212-20.

CONFLITOS DE INTERESSE

ARL desempenhou atividade de consultadoria para BIAL – Portela & CA, S.A.

MMA participou em congressos e desempenhou atividade de consultadoria para AstraZeneca, BIAL – Portela & CA, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck, MSD, Novartis, Sanofi and Novo Nordisk.

MMe participou em congressos e desempenhou atividade de consultadoria para Abbott, Astra-Zeneca, Bayer, BIAL – Portela & CA, Boehringer-Ingelheim, Janssen, Lilly, Novo-Nordisk, Roche, Sanofi/Genzyme.

PF desempenhou atividade de consultadoria para Amryt, AstraZeneca, BIAL – Portela & CA, S.A., Boehringer-Ingelheim, Gilead Sciences, Janssen, Lilly, MSD, Merck, S.A., Novartis, NovoNordisk, Pronokal e Sanofi.

TM declara apoios para participação em congressos e atividades de consultadoria para Angelini, AstraZeneca, BIAL – Portela & CA, S.A., GSK, Medinfar, News Farma, Novo Nordisk, Ratiopharm, Teva Pharma e Zambon.

JSN participou em congressos e desempenhou atividade de consultadoria para AstraZeneca, Bayer, BIAL – Portela & CA, S.A., Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Menarini, Merck and Sanofi.

CR, DR, EC são funcionários da BIAL – Portela & CA, S.A.

FP e SV declaram não ter conflitos de interesse.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho teve o apoio da Bial na aquisição e acesso aos dados de mercado da HMR - Health Market Research, bem como o acesso à CRO EVIDENZE Portugal para suporte editorial/medical writing.

- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45:2753-86.
- Pottegard A, Andersen JH, Sondergaard J, Thomsen RW, Vilsboll T. Changes in the use of glucose-lowering drugs: a Danish nationwide study. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25:1002-10.
- Adhikari R, Jha K, Dardari Z, Heyward J, Blumenthal RS, Eckel RH, et al. National trends in use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists by cardiologists and other specialties, 2015 to 2020. *J Am Heart Assoc*. 2022;11:e023811.
- Blood AJ, Chang LS, Colling C, Stern G, Gabovitch D, Zelle D, et al. Type 2 diabetes disease and management patterns across a large, diverse healthcare system: Issues and opportunities for guideline-directed therapies. *Am Heart J*. 2025;282:114-24.
- Scheen A. Agonistes des recepteurs du GLP-1 et diabete de type 2 : sous-utilisation paradoxale chez les patients avec maladie cardiovasculaire atheromateuse. *Rev Med Liege*. 2024;79:146-51.

- ARTIGO ORIGINAL

defined as HADS subscale scores ≥ 8 , in accordance with established cut-offs.⁵ Demographic, clinical, and functional data were collected from medical records.

Forty-four patients were included, predominantly male (81.8%), with a mean age of 67.4 years. Idiopathic pulmonary fibrosis was the most frequent diagnosis (45.5%). The EQ-5D-5L dimensions revealed moderate to severe limitations in mobility in 38.6% of patients, in usual activities in 34%, and in pain/discomfort in 22.7%.

The HADS questionnaire showed that clinically significant anxiety was identified in 34.1% of patients and depression in 43.2% (Fig. 1A). Table 1 illustrates baseline characteristics according to the presence of anxiety or depression.

Overall self-perceived health status was impaired, with a mean EQ-VAS score of 56.9 ± 20.8 . Patients with anxiety and depression showed a trend towards lower EQ-VAS scores, although differences did not reach statistical significance ($p = 0.51$). However, patients with clinically significant depression reported significantly lower EQ-VAS values compared with those without depressive symptoms ($p = 0.05$).

Patients with concomitant anxiety and depression reported significantly greater dyspnea severity on the PGIS scale ($p = 0.03$) (Fig. 1B), longer duration of fibrotic ILD ($p = 0.04$), and longer exposure to antifibrotic therapy ($p = 0.03$).

No significant differences were observed between groups regarding demographic characteristics, lung function, ILD subtype, oxygen therapy, immunosuppressive treatment, pulmonary rehabilitation, or history of exacerbations, findings that should be interpreted considering the limited sample size.

In this real-world cohort, psychological distress was highly prevalent and associated with greater symptom burden and poorer perceived health status, reinforcing the mul-

tidimensional impact of fibrotic ILD.

These findings are consistent with previous studies reporting high rates of anxiety and depression in ILD,^{2,3} highlighting that these conditions remain under-recognized and potentially under-treated in clinical practice. Importantly, the absence of association with lung function parameters underscores the limitations of relying solely on physiological measures to assess disease burden, highlighting the dissociation between physiological impairment and patient-perceived disease burden.

Similar findings have been described in other chronic respiratory diseases, such as chronic obstructive pulmonary disease, where PROMs provide complementary information beyond spirometry and contribute to a more patient-centered approach to care.⁶

The association between psychological distress, longer disease duration and greater exposure to antifibrotic therapy likely reflects cumulative disease burden rather than a direct treatment effect. These relationships may also reflect the psychological impact of living with a chronic and progressive disease, although causality cannot be established.

Our findings support the need to systematically integrate mental health assessment into ILD care pathways and reinforce the importance of multidisciplinary approaches aimed at improving overall patient well-being.

This study has several limitations, including the small sample size, potential selection bias related to outpatient recruitment, and its observational prospective cross-sectional design, which precludes causal inference.

Future research should focus on longitudinal assessment of psychological distress, the role of antifibrotic therapy, and the impact of targeted multidisciplinary interventions.

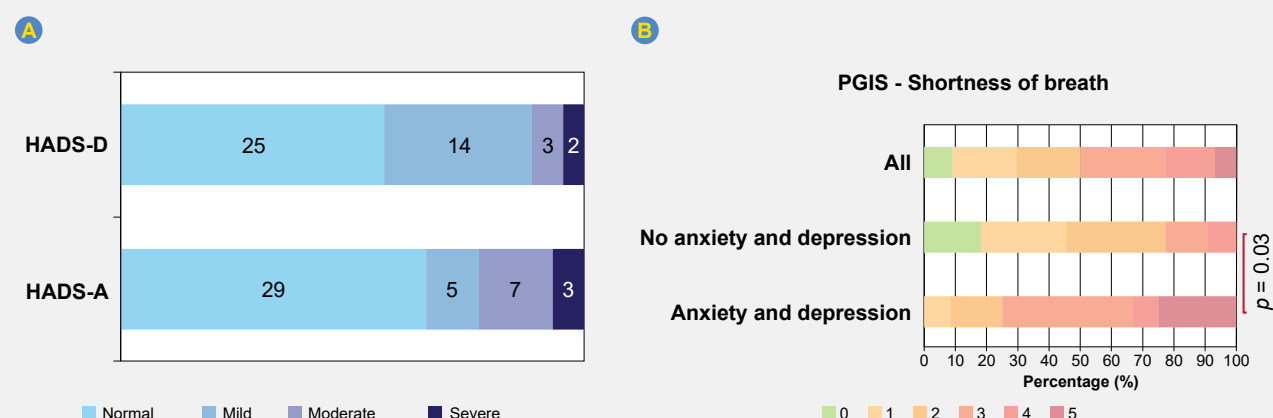


Figure 1 – Psychological distress and symptom burden in patients with pulmonary fibrosis. (A) Distribution of depression (HADS-D) and anxiety (HADS-A) severity levels among the study population, categorized as normal (0 - 7), mild (8 - 10), moderate (11 - 14), and severe (15 - 21). Clinically significant depression and anxiety (HADS ≥ 8) were present in 43.2% and 34.1% of patients, respectively. (B) PGIS for dyspnea, graded from 0 (no dyspnea) to 5 (very severe dyspnea), according to psychological distress status. Patients with concomitant anxiety and depression reported significantly greater dyspnea severity compared with those without psychological symptoms ($p = 0.03$). HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; PGIS: patient global impression of severity.

Table 1 – Baseline characteristics according to the presence of anxiety or depression (section 1 of 2)

Characteristic	Non-anxiety n = 29		Anxiety n = 15		p-value	Non-depression n = 25		Depression n = 19		p-value
Age (years), mean ± SD	73.0 ± 7.9		67.1 ± 14.0		0.08	71.5 ± 9.8		70.3 ± 11.9		0.71
Male sex , n (%)	25		(86.2)		0.29	22		(88)		0.26
BMI (kg/m ²), mean ± SD	25.7 ± 4.2		26.9 ± 3.0		0.33	26.4 ± 3.8		25.8 ± 3.8		0.59
Smoking status , n (%)										
Current smoker	0		2 (13.3)			0		2 (10.5)		
Previous smoker	19		(65.5)		0.13	18		(72)		0.17
Non-smoker	10		(34.5)			7		(28)		
Smoking burden (packs-years), mean ± SD	19.5 ± 19.6		25.2 ± 21.3		0.38	21.3 ± 20.8		21.5 ± 19.7		0.97
Lung Function (% pred), mean ± SD										
FVC	79.8 ± 16.9		75.8 ± 17.9		0.47	78.8 ± 16.5		78.0 ± 18.4		0.88
DLCO	52.1 ± 13.0		51.5 ± 15.1		0.89	52.9 ± 13.7		50.7 ± 13.8		0.60
6MWD	74.0 ± 21.5		70.3 ± 23.3		0.63	76.3 ± 21.1		67.3 ± 22.8		0.22
Educational level , n (%)										
Primary education	19		(65.5)			17		(68)		
Secondary education	2		(6.9)		0.42	1		(4)		0.20
University degree	8		(27.6)			7		(28)		
Underlying ILD diagnosis , n (%)										
FPI	15		(51.7)			12		(48)		
HP	9		(31)			9		(36)		
NSIP	1		(3.4)			1		(4)		
CTD-ILD	1		(3.4)		0.62	0		(10.5)		0.50
CPFE	1		(3.4)			1		(4)		
FPF	1		(3.4)			1		(4)		
Unclassifiable PF	1		(3.4)			1		(4)		
Sarcoidosis	0		(6.7)			0		(5.3)		
Duration since ILD diagnosis (month), median (IQR)	40		(60)		0.31	43		(59)		0.26
Definite or probable UIP Pattern , n (%)	20		(68.9)		0.40	16		(64)		0.61
Antifibrotic therapy , n (%)	25		(86.2)		0.13	21		(84)		0.40
Time on antifibrotic therapy (months), median (IQR)	21		(42.0)		0.22	13.5		(33)		0.22
Immunosuppressive therapy , n (%)	14		(48.3)		0.92	12		(48)		0.96
Time on immunosuppressive therapy (months), median (IQR)	33		(60)		0.28	38		(82)		0.32
LTO (no.), median (IQR)	2		(6.9)		0.48	1		(4)		0.18
AOT (no.), median (IQR)	6		(20.7)		0.96	4		(16)		0.40
Respiratory rehabilitation (< 1 year), n (%)	7		(24.1)		0.52	8		(32)		0.72
Hospitalization due to exacerbation (<1 year), n (%)	4		(13.8)		0.48	3		(12)		0.89
CV Comorbidities (no.), median (IQR)	3		(2)		0.08	3		(2.0)		0.08

BMI: body mass index; FVC: forced vital capacity; DLCO: diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide; 6MWD: 6-minute walk distance; ILD: interstitial lung disease; FPI: idiopathic pulmonary fibrosis; HP: hypersensitivity pneumonitis; NSIP: nonspecific interstitial pneumonia; CTD-ILD: connective tissue disease-associated interstitial lung disease; CPFE: combined pulmonary fibrosis and emphysema; FPF: familial pulmonary fibrosis; UIP: usual interstitial pneumonia; LTO: long-term oxygen; AOT: ambulation oxygen therapy; CV: cardiovascular

Table 1 continues next page)

Table 1 – Baseline characteristics according to the presence of anxiety or depression (section 2 of 2)

Characteristic	Both anxiety and depression n = 12		Neither anxiety nor depression n = 22		p-value
Age (years), mean ± SD	67.5	± 13.9	72.3	± 9.0	0.22
Male sex , n (%)	8	(66.7)	19	(86.4)	0.11
BMI (kg/m ²), mean ± SD	26.7	± 3.3	26.2	± 4.0	0.54
Smoking status , n (%)					
Current smoker	2	(16.7)	0		
Previous smoker	6	(50)	15	(68.2)	0.13
Non-smoker	4	(33.3)	7	(31.8)	
Smoking burden (packs-years), mean ± SD	23.5	± 20.1	19.8	± 20.3	0.68
Lung Function (% pred), mean ± SD					
FVC	74.5	± 18.9	78.5	± 16.9	0.54
DLCO	50.9	± 15.4	52.7	± 13.6	0.72
6MWD	67.7	± 25.9	75.9	± 22.2	0.38
Educational level , n (%)					
Primary education	5	(41.7)	14	(63.6)	
Secondary education	3	(25)	1	(4.5)	0.18
University degree	4	(33.3)	7	(31.8)	
Underlying ILD diagnosis , n (%)					
FPI	4	(33.3)	11	(50.0)	
HP	3	(25)	8	(36.4)	
NSIP	1	(8.3)	0		
CTD-ILD	1	(8.3)	0		
CPFE	1	(8.3)	1	(4.5)	0.41
FPP	1	(8.3)	1	(4.5)	
Unclassifiable PF	1	(8.3)	1	(4.5)	
Sarcoidosis	0		1	(4.5)	
Duration since ILD diagnosis (month), median (IQR)	46.5	(60)	36	(61)	0.04
Definite or probable UIP Pattern , n (%)	6	(50)	15	(68.1)	0.77
Antifibrotic therapy , n (%)	8	(66.7)	19	(86.4)	0.18
Time on antifibrotic therapy (months), median (IQR)	47	(75)	13.5	(36)	0.03
Immunosuppressive therapy , n (%)	6	(50)	11	(50)	1.00
Time on immunosuppressive therapy (months), median (IQR)	39.5	(55)	32.5	(66)	0.46
LTO (no.), median (IQR)	2	(16.7)	1	(4.5)	0.23
AOT (no.), median (IQR)	3	(25)	4	(18.2)	0.65
Respiratory rehabilitation (< 1 year), n (%)	3	(25)	6	(27.3)	0.88
Hospitalization due to exacerbation (<1 year), n (%)	1	(8.3)	3	(13.6)	0.69
CV Comorbidities (no.), median (IQR)	1.5	(3)	3	(2)	0.07

BMI: body mass index; FVC: forced vital capacity; DLCO: diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide; 6MWD: 6-minute walk distance; ILD: interstitial lung disease; FPI: idiopathic pulmonary fibrosis; HP: hypersensitivity pneumonitis; NSIP: nonspecific interstitial pneumonia; CTD-ILD: connective tissue disease-associated interstitial lung disease; CPFE: combined pulmonary fibrosis and emphysema; FPP: familial pulmonary fibrosis; UIP: usual interstitial pneumonia. LTO: long-term oxygen; AOT: ambulation oxygen therapy; CV: cardiovascular

ACKNOWLEDGMENTS

The authors declare that generative artificial intelligence tools (e.g., ChatGPT, OpenAI) were used to assist in language editing and formatting, under the supervision of the authors. All scientific content was conceived and validated by the authors.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MJM: Study conception and design, data collection, development and implementation of questionnaires, writing of the manuscript.

MS: Implementation of questionnaires, critical review of the manuscript.

ALF, NM: Data interpretation, critical review of the manuscript.

IN: Study conception and design, data collection and interpretation, 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.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare.

FUNDING SOURCES

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

REFERENCES

1. Antoniou K, Kamekis A, Symvoulakis EK, Kokosi M, Swigris JJ. Burden of idiopathic pulmonary fibrosis on patients' emotional well-being and quality of life: a literature review. *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26:457-63.
2. Krauss E, Tello S, Kuhlewy D, Mahavadi P, Schärmer C, Behr J, et al. The patient journey in interstitial lung disease: mobility, independence, and psychological burden. *J Clin Med*. 2025;14:8697.
3. Yohannes AM. Depression and anxiety in patients with interstitial lung disease. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14:859-62.
4. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205:e18-47.
5. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361-70.
6. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev*. 2014;23:345-9.

Diagnostic Performance of the Cancer Ratio in Malignant Pleural Effusion in Combination with the Light's Criteria

Desempenho Diagnóstico do Rácio de Cancro no Derrame Pleural Maligno em Combinação com os Critérios de Light

Maria João CAVACO ^{✉1}, Sofia FONTÃO ALVES ¹, Catarina SILVA ¹, Sofia PIMENTEL ¹, Luís MATEUS ¹, Carina RÔLO SILVESTRE ¹, Joana FERRA ¹, Daniel DUARTE ¹, Carla CARDOSO ¹, Paula RAIMUNDO ¹, Teresa FALCÃO ¹
Acta Med Port 2026 Sep;39(9):544-546 • <https://doi.org/10.20344/amp.24234>

ABSTRACT

The cancer ratio (CR), defined as serum lactate dehydrogenase to pleural fluid adenosine deaminase ratio (sLDH/pADA), has emerged as a diagnostic marker for malignant pleural effusion (MPE). However, previous studies have primarily compared MPE with exudative effusions, excluding transudates. The aim of this study was to determine the diagnostic accuracy of CR in differentiating MPE from benign pleural effusions (BPE), including both exudates and transudates. An observational analysis was conducted on patients with pleural effusion (PE) evaluated in a Portuguese center between January 2017 and August 2025. Diagnostic accuracy was assessed using receiver operating characteristic curves and area under the curve (AUC) analysis. Of the 423 PE evaluated, 154 (36.4%) were MPE and 269 (63.6%) were BPE, including 82 transudates, 159 true benign exudates (TBEPE) and 28 PE misclassified as exudates. Significantly higher CR levels were observed in MPE than in BPE ($p < 0.001$). When comparing MPE with TBEPE, a CR threshold of 20 yielded an AUC of 0.90, with 76.0% sensitivity and 93.1% specificity. The inclusion of misclassified exudative BPE and transudates reduced diagnostic accuracy (AUC 0.86/0.73, respectively). In conclusion, a CR > 20 is highly predictive of malignancy etiology. Accurate pre-classification according to the Light's criteria is essential to preserve the diagnostic validity of this biomarker.

Keywords: Biomarkers; Exudates and Transudates; Pleural Effusion, Malignant/diagnosis

RESUMO

O *cancer ratio* (CR), definido como o rácio entre a lactato desidrogenase sérica e a adenosina desaminase pleural (sLDH/pADA), tem emergido como marcador diagnóstico de derrame pleural maligno (DPM). No entanto, estudos anteriores compararam principalmente o DPM com derrames exsudativos, excluindo os transudatos. Este estudo teve como objetivo determinar o valor diagnóstico do CR na diferenciação entre DPM e derrames pleurais benignos (DPB), incluindo exsudatos e transudatos, através da análise observacional de doentes com derrame pleural avaliados num centro português entre janeiro de 2017 e agosto de 2025. A precisão diagnóstica foi definida através de curvas ROC e análise da área sob a curva (AUC). Dos 423 derrames estudados, 154 (36,4%) eram malignos e 269 (63,6%) eram benignos, incluindo 82 transudatos, 159 exsudatos verdadeiramente benignos (EVB) e 28 exsudatos mal classificados. Observaram-se níveis de CR mais elevados nos DPM do que nos DPB ($p < 0,001$). Comparando DPM com EVB, um CR > 20 apresentou AUC de 0,90, sensibilidade de 76,0% e especificidade de 93,1%. A inclusão de DPB exsudativos mal classificados e transudatos reduziu a precisão diagnóstica (AUC 0,86/0,73, respetivamente). Em conclusão, um CR > 20 é altamente preditivo de etiologia maligna. A pré-classificação correta segundo os critérios de Light é essencial para preservar a validade diagnóstica deste biomarcador.

Palavras-chave: Biomarcadores; Derrame Pleural Maligno/diagnóstico; Exsudatos e Transudatos

Pleural effusion (PE) is associated with more than sixty-five recognized causes, including malignant (MPE) and benign (BPE) diseases.¹ Management of PE is usually initiated after determining its transudative or exudative nature according to the Light's criteria.² Misclassification of transudates can occur in 20% of these cases, namely in heart failure after diuretic therapy.³ Although cytology of PE and pleural biopsy remain the gold standards for diagnosing MPE, their diagnostic accuracy is limited by factors such as low sensitivity, inter-observer variability, procedural invasiveness, and prolonged turnaround times.⁴ In recent years, efforts have been made to find practical, inexpensive and universally applicable biomarkers to aid in the diagnosis of MPE.

In 2016, Vera *et al* proposed the cancer ratio (CR), defined as serum lactate dehydrogenase (sLDH) to pleural fluid adenosine deaminase ratio (pADA), as a useful diagnos-

tic marker for MPE, with a sensitivity of 98% and specificity of 94% at a cut-off level of > 20 .⁵ Two meta-analyses have confirmed that CR possesses high diagnostic accuracy for MPE; however, the optimal cut-off values reported varied, and the control groups typically comprised of tuberculous and parapneumonic PE, with transudates and other benign exudative PE (BEPE) were usually excluded.^{6,7} The aim of this study was to assess the diagnostic accuracy of the CR in the diagnosis of MPE when compared with true benign exudative PE (TBEPE) and to evaluate the effect of including misclassified exudative PE and transudates in its accuracy.

This is an observational study of adult patients with PE who underwent thoracentesis at Unidade Local de Saúde do Oeste (ULSO) between January 2017 and August 2025. Until December 2020, the study was retrospective and included patients (35%) who had complete data including

1. Center of Integrated Responsibility for Pneumology. Hospital de Torres Vedras. Unidade Local de Saúde do Oeste. Torres Vedras. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Maria João Cavaco. mj.cavaco@hotmail.com

Revisto por/Reviewed by: Elisabete Serrada

Recebido/Received: 17/11/2025 - **Aceite/Accepted:** 05/05/2026 - **Publicado Online/Published Online:** 08/06/2026 - **Publicado/Published:** 01/09/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026



sLDH and pADA. Patients with an inconclusive final diagnosis ($n = 5$) or incomplete laboratory data ($n = 7$) were excluded. From 2021, the study was prospective and all patients were consecutively recruited (65%). Written informed consent was obtained from all patients for the analysis and publication of their anonymized data in scientific research. This study was approved by ULSO's Ethics Committee (No. 28/CES/2021).

Plural effusions were classified as transudates or exudates according to the Light's criteria. Exudative effusions were considered misclassified transudates when the difference between serum and PE protein concentrations exceeded 3.1 g/dL and the serum to PE albumin gradient was greater than 1.2 g/dL, provided that the clinical etiology was concordant.

Statistical analysis was performed using SPSS Statistics®, Version 29. A p -value below 0.05 was considered statistically significant. The Mann-Whitney test was used for comparison of the CR between groups. The diagnostic performance of CR was analyzed using the receiver operating characteristic (ROC) curves and the area under the curve (AUC) as a measure of accuracy. The best cut-off values were found using the Youden index.

Of the 423 patients evaluated, the majority were male ($n = 253$, 59.8%), with a mean age of 70.1 ± 17.0 years. About one third of the PE were malignant ($n = 154$, 36.4%, Fig. 1). The remaining benign PE included 82 transudates (19.4%), 159 true exudates (37.6%, TBEPE) and 28 transudates misclassified as exudates (6.6%) (Appendix 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/24234/15964>). Cancer ratio levels were significantly higher in patients with MPE than in patients with BPE (U 11028, $Z = -8.0$, $p < 0.001$), BEPE (U 3987, $Z = -11.5$, $p < 0.001$) and TBEPE (U 2577, $Z = -12.1$, $p < 0.001$).

The best cut-off value found was > 20 , with an AUC of 0.90 [95% CI 0.86 - 0.93 (Fig. 2)], a sensitivity of 76.0% and a specificity of 93.1% when comparing MPE to TBEPE [Appendix 1, Table 1 (Appendix 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/24234/15964>)].

When misclassified exudative benign pleural effusions (BEPE) and transudative benign pleural effusions (BPE) were included, the optimal cut-off value remained unchanged; however, diagnostic accuracy declined, with lower AUC values (0.86 and 0.73, respectively) and reduced specificity (88.2% and 68.9%, respectively). No significant differences were found between the results of the patients whose data was retrospective or prospectively collected.

There is a clear need for non-invasive, rapid, and cost-effective biomarkers to support the diagnosis of MPE. In patients with undiagnosed effusions, routine blood and PE biochemical tests, including measurements of pADA and

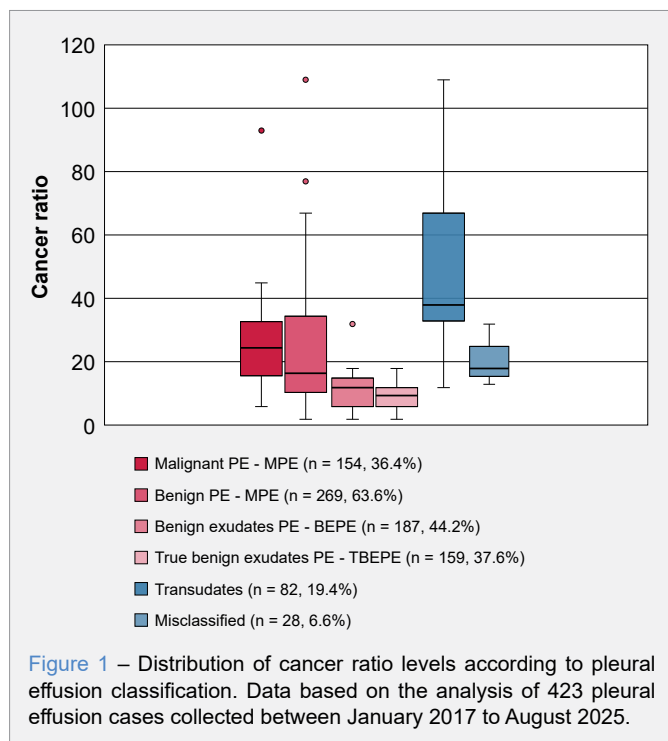


Figure 1 – Distribution of cancer ratio levels according to pleural effusion classification. Data based on the analysis of 423 pleural effusion cases collected between January 2017 to August 2025.

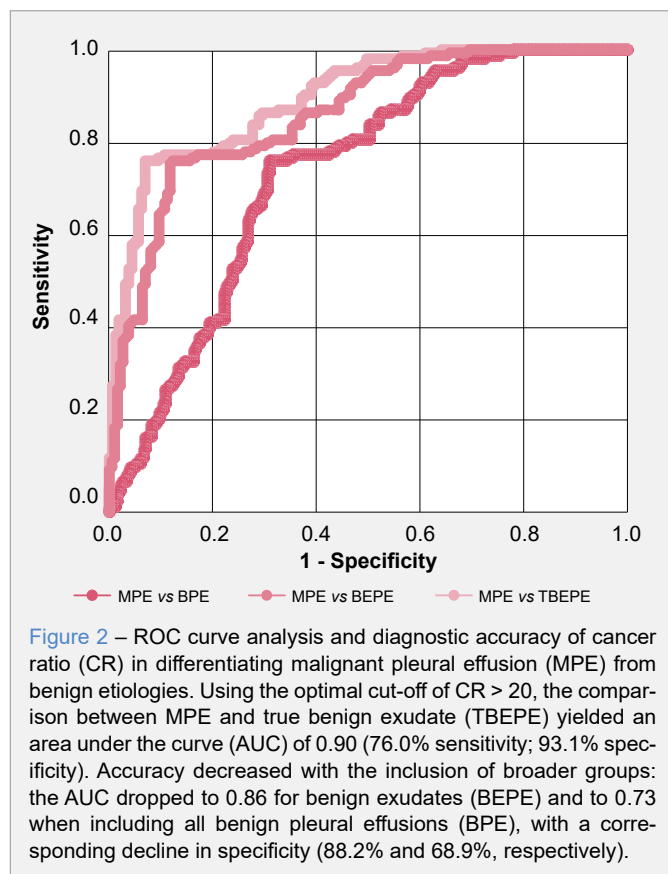


Figure 2 – ROC curve analysis and diagnostic accuracy of cancer ratio (CR) in differentiating malignant pleural effusion (MPE) from benign etiologies. Using the optimal cut-off of CR > 20 , the comparison between MPE and true benign exudate (TBEPE) yielded an area under the curve (AUC) of 0.90 (76.0% sensitivity; 93.1% specificity). Accuracy decreased with the inclusion of broader groups: the AUC dropped to 0.86 for benign exudates (BEPE) and to 0.73 when including all benign pleural effusions (BPE), with a corresponding decline in specificity (88.2% and 68.9%, respectively).

sLDH, are already widely available. Our findings suggest that the CR is a valuable biomarker for differentiating MPE from other forms of PE, achieving an AUC of 0.90, and may therefore contribute to earlier diagnosis and management.

A key strength of this study is its real-world design. Unlike many previous analyses, this dataset represents an unselected cohort of patients evaluated in routine clinical practice, including both transudates and exudates misclassified by the Light's criteria. Moreover, no restrictions were applied regarding the underlying benign exudative etiologies, enhancing the generalizability of these findings.

The sensitivity observed in our cohort was lower than that reported in previous studies. This discrepancy may be partly explained by the lower cut-off values adopted in some studies. Nonetheless, several pathophysiological mechanisms may also contribute to this finding. On the one hand, concomitant or recent inflammatory processes can result in modest elevations of pADA, thereby reducing the CR and falsely suggesting a BPE. Conversely, sLDH may be only modestly elevated in patients with a limited tumour burden or indolent malignancies, in whom systemic inflammation and tissue turnover remain minimal. Collectively, these factors emphasize the need for cautious, context-dependent interpretation of CR values and their integration into the broader clinical and biochemical assessment.

This study has several limitations. First, it was conducted at a single center, which may limit the external validity of the findings. Second, in order to maximize sample size, a proportion of retrospectively enrolled patients was included; although no statistically significant differences were identified in this subgroup, the possibility of selection bias cannot be fully excluded. Third, the analysis considered MPE as a single entity, without subgroup-analyses according to tumor etiology or stage, which may have obscured important biological variations. Further validation in larger, preferably multicenter, prospective studies is therefore required.

In conclusion, a CR > 20 seems to be a practical and accessible biomarker for MPE, reaching its full diagnostic

potential when integrated with the Light's criteria in the differentiation of purely exudative effusions. These findings support the CR as a valuable adjunct to standard biochemical evaluation in the diagnostic assessment of PE.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors declare that no AI tools were used during the preparation of this work.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MJC, SFA, CS, SP, LM, CRS: Study conception and design, data acquisition, analysis and interpretation, writing and critical review of the manuscript.

JF, DD: Data acquisition, analysis and interpretation, writing and critical review of the manuscript.

CC, PR, TF: Study conception and design, data interpretation, 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.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare.

FUNDING SOURCES

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

REFERENCES

1. Maskell NA, Laursen CB, Lee YC, Rahman NM, editors. Pleural disease (ERS Monograph). Sheffield: European Respiratory Society; 2020. pp. 172-92.
2. Light RW. Clinical practice. Pleural effusion. *N Engl J Med*. 2002;346:1971-7.
3. Porcel JM, Light RW. Diagnostic approach to pleural effusion in adults. *Am Fam Physician*. 2006;73:1211-20.
4. Zhang M, Yan L, Lippi G, Hu ZD. Pleural biomarkers in diagnostics of malignant pleural effusion: a narrative review. *Transl Lung Cancer Res*. 2021;10:1557-70.
5. Verma A, Abisheganaden J, Light RW. Identifying malignant pleural effusion by a cancer ratio (serum LDH: pleural fluid ADA ratio). *Lung*. 2016;194:147-53.
6. Han YQ, Zhang L, Yan L, Ouyang PH, Li P, Hu ZD. Diagnostic accuracy of cancer ratio for malignant pleural effusion: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2019;7:554.
7. Zhang Y, Li X, Liu J, Hu X, Wan C, Zhang R, et al. Diagnostic accuracy of the cancer ratio for the prediction of malignant pleural effusion: evidence from a validation study and meta-analysis. *Ann Med*. 2021;53:558-66.

Challenges with Congenital Lung Cysts: When to Consider *DICER1* Testing? A Narrative Review

Desafios com Cistos Pulmonares Congénitos: Quando Considerar o Teste *DICER1*? Uma Revisão Narrativa

Gustavo ROCHA¹, Louis P. DEHNER^{2,3}, Damon R. OLSON⁴, Kris Ann P. SCHULTZ^{5,6} 
Acta Med Port 2026 Sep;39(9):547-554 • <https://doi.org/10.20344/amp.23967>

ABSTRACT

Congenital pulmonary airway malformations (CPAMs), according to the Stocker classification, comprise five types, two of which are non-cystic in nature (types 0 and 3) whereas the others present as cystic lung lesions (types 1, 2 and 4). While there is consensus that symptomatic lesions should be managed surgically, the asymptomatic cases are more problematic in terms of therapeutic intervention. The dilemma is further complicated by CPAM types 1 and 4 and their preneoplastic potential. In the case of CPAM type 1, there are reports of lipidic adenocarcinoma arising from the mucinous component. Type 4 has been equated to type I or cystic pleuropulmonary blastoma (PPB), a proposition that has been challenged in the past. Pleuropulmonary blastoma is associated with a heterozygous germline or somatic variants in *DICER1*. It was recognized that the earliest stage of the sarcomatous progression of PPB was a multicystic lesion in the periphery of the lung whose architectural features were identical to CPAM type 4. This narrative review addresses key aspects of the pathogenetic and diagnostic issues of type I PPB/CPAM type 4, as well as the association of *DICER1* and PPB, offering valuable insights for pediatricians and clinicians caring for young adults who are impacted by the presence of a germline *DICER1* variant.

Keywords: Child; Cystic Adenomatoid Malformation of Lung, Congenital; Germ-Line Mutation; Pulmonary Blastoma/genetics; Ribonuclease III/genetics

RESUMO

As malformações congénitas das vias aéreas pulmonares (MCVAP), segundo a classificação de Stocker, são representadas por cinco tipos, dos quais dois são de natureza não cística (tipos 0 e 3), enquanto os restantes apresentam-se como lesões pulmonares císticas (tipos 1, 2 e 4). Embora exista consenso quanto à abordagem cirúrgica das lesões sintomáticas, os casos assintomáticos colocam maiores dificuldades no que diz respeito à intervenção terapêutica. O dilema torna-se ainda mais complexo com as MCVAP tipos 1 e 4, devido ao seu potencial preneoplásico. No caso da MCVAP tipo 1, há relatos de adenocarcinoma lipídico originado a partir do componente mucinoso. A MCVAP tipo 4 foi equiparada ao blastoma pleuropulmonar (BPP) quístico ou tipo I, uma hipótese que já foi contestada no passado. O BPP está associado a variantes heterozigóticas germinativas ou somáticas no gene *DICER1*. Foi reconhecido que o estadio mais precoce da progressão sarcomatosa do BPP corresponde a uma lesão multicística localizada na periferia do pulmão, cujas características arquitetónicas são idênticas às da MCVAP tipo 4. Esta revisão narrativa aborda aspetos-chave das questões patogénicas e de diagnóstico do BPP tipo I/MCVAP tipo 4, bem como a associação entre *DICER1* e BPP, oferecendo informações valiosas para especialistas em pediatria e clínicos que acompanham jovens adultos afetados pela presença de variantes germinativas no gene *DICER1*.

Palavras-chave: Blastoma Pulmonar/genética; Criança; Malformação Adenomatoido Quística Congénita do Pulmão; Mutação em Linhagem Germinativa; Ribonuclease III/genética

INTRODUCTION

Congenital pulmonary airway malformation (CPAM), formerly known as congenital cystic adenomatoid malformation, is a rare developmental anomaly of the lower respiratory tract, with an incidence rate ranging between 1:8300 - 35 000 newborns.¹⁻³ Currently, prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI) enable the diagnosis and characterization of the lesion before birth.⁴⁻⁶

The original classification of CPAMs encompassed five distinctive types (types 0 to 4), based on histopathological features and their proposed site of origin along the tracheo-bronchial tree.⁷⁻⁹ With the recognition that CPAM type 4 is, in fact, pleuropulmonary blastoma (PPB) type I/Ir, the level of concern has been heightened since the cystic stage has the

potential to progress to the partially cystic and solid (PPB type II) or purely solid mass (PPB type III), which are highly aggressive neoplasms. Pleuropulmonary blastoma is the most common primary malignant neoplasm of the lung in childhood.¹⁰⁻¹²

Given that PPB types I and Ir ("regressed type I") and CPAM often cannot be definitively distinguished from one another solely on clinical presentation and imaging, the associated risk of overt malignancy in childhood poses substantial challenges for the clinician in determining the optimal timing for surgical resection.^{13,14} There is broad consensus that symptomatic cystic lung lesions should be surgically resected, typically shortly after birth.^{1,15} However, the

1. Department of Neonatology. Centro Hospitalar Universitário de São João. Porto. Portugal.

2. Division of Anatomic Pathology. Lauren V. Ackerman Laboratory of Surgical Pathology. Barnes-Jewish and St. Louis Children's Hospitals. Washington University Medical Center. St. Louis. Missouri. United States of America.

3. International Pleuropulmonary Blastoma/DICER1 Registry. Children's Minnesota. Minneapolis. Minnesota. United States of America.

4. Department of Pathology and Laboratory Medicine. Children's Minnesota. Minneapolis. Minnesota. United States of America.

5. Cancer and Blood Disorders. Children's Minnesota. Minneapolis. Minnesota. United States of America.

6. International Ovarian and Testicular Stromal Tumor Registry. Children's Minnesota. Minneapolis. Minnesota. United States of America.

✉ **Autor correspondente:** Kris Ann P. Schultz. krisann.schultz@childrensmn.org

Recebido/Received: 11/09/2025 - **Aceite/Accepted:** 30/12/2025 - **Publicado Online/Published Online:** 20/02/2026 - **Publicado/Published:** 01/09/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026



management of the asymptomatic cystic lesion remains an unresolved question, and the risks associated with surgical resection must be carefully weighed against those of conservative management.¹⁶

Pathogenic/likely pathogenic (P/LP) variants in the *DICER1* gene have been identified in over 70% of patients across all three types of PPB.¹⁷⁻¹⁹ *DICER1* is inherited in an autosomal dominant pattern with variable penetrance and is linked to several other neoplastic and non-neoplastic conditions.^{20,21} Identifying children with cystic lung lesions who have P/LP variants in the *DICER1* gene and are at an increased risk of developing malignant tumors is of critical importance, as it enables a more cautious and vigilant approach in managing the asymptomatic cystic lung lesion.²¹⁻²³

Despite substantial scientific advancements and increasing clinical experience over the past two decades, significant controversy persists regarding the follow-up and genetic evaluation of asymptomatic cystic lung lesions including CPAM.¹³ The aim of this narrative review is to synthesize current knowledge concerning the management of asymptomatic cystic lung lesions, the associated risk of PPB, and the indications for *DICER1* gene testing.

METHODS

A literature search until August 31st, 2025, was conducted in the PubMed database using the terms “congenital

pulmonary airway malformation (CPAM)”, “congenital pulmonary cysts”, “pleuropulmonary blastoma (PPB)”, “*DICER1*”, and “infant”. The most recent and up-to-date articles published in leading English-language journals were considered.

Type I PPB/CPAM type 4

Type I PPB emerged from the study of 50 cases, which provided an important observation about this tumor and its morphologic evolution.²⁴ When PPB was first described, it was recognized as a solid, multipatterned primitive sarcoma occurring in children less than 10 years old at diagnosis with tumor-related death within two years of diagnosis.²⁵ However, the study also demonstrated that there was an earlier, purely cystic stage accompanied by a microscopic population of primitive small cells beneath the epithelial lining of the cysts; these small cells often had microscopic and immunophenotypic features of rhabdomyoblasts (Fig. 1A). This relationship between surface epithelium and rhabdomyoblasts known as a cambium layer was also recognized as a feature of the botryoid embryonal rhabdomyosarcoma. An intermediate morphologic stage was composed of residual cysts with the contiguous, solid sarcomatous component with overgrowth and replacement of the cystic foci; this penultimate stage was designated type II PPB and the purely solid tumor as type III PPB. The original series of

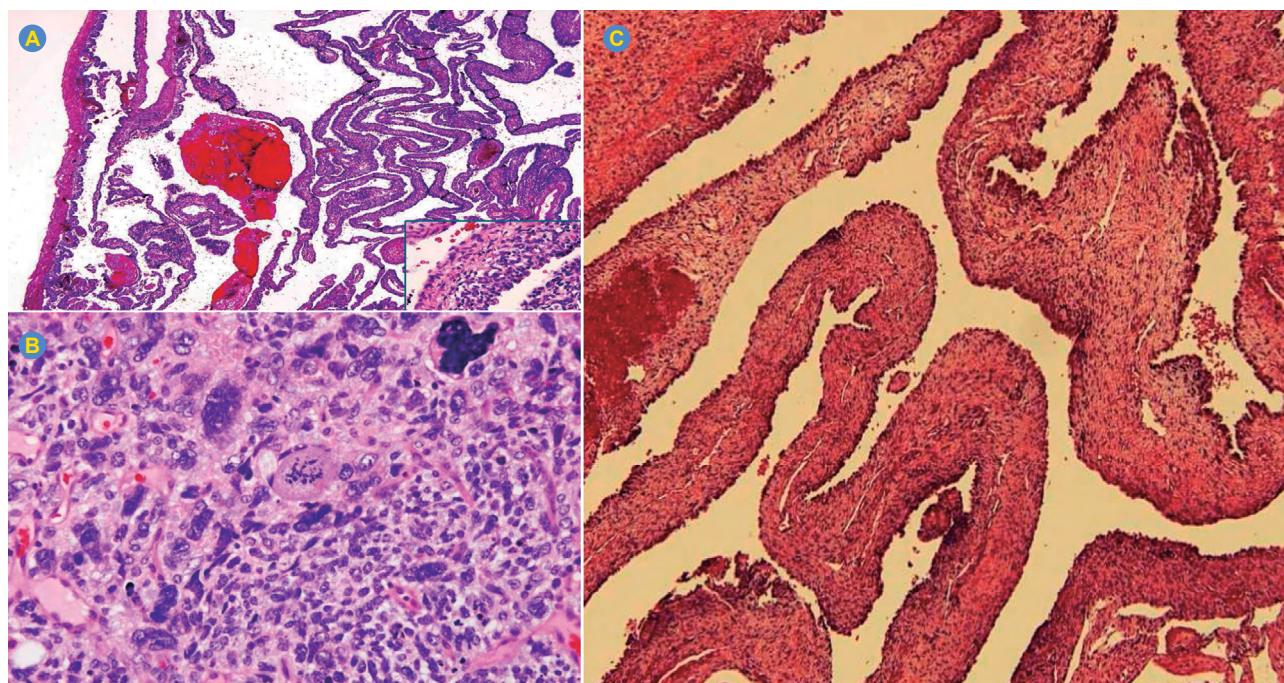


Figure 1 – (A) Pleuropulmonary blastoma type I showing the characteristic, multicystic architecture of the lesion in the lung periphery. Note the uniform cellularity of the septa and the presence of rhabdomyoblasts beneath the epithelial lining (inset). (B) Pleuropulmonary blastoma type III showing the marked anaplasia with a background of high-grade sarcoma. Many of the background cells were positive for desmin and myogenin. (C) Pleuropulmonary blastoma type I showing the similar multicystic architecture, but the stroma of the septa is hypocellular with a fibrous background. Note the absence of a primitive small cell population beneath the lining epithelium.

11 cases of PPB were all examples of the solid stage tumor (Fig. 1B).^{24,25} The linkage of putative congenital cystic adenomatoid malformation and rhabdomyosarcoma was reported as early as 20 years before the description of the type I PPB.^{24,26}

Congenital pulmonary airway malformation type 4 as a distinct entity from CPAM type 1 emerged from the review of cystic lung disease in infants and children.⁸ This overview by Stocker addressed the issue of CPAM type 4 and cystic (type I) PPB with the acknowledgement of their shared multicystic features but emphasized the difference as the presence of “rhabdomyosarcoma beneath the cuboidal or columnar mucosa of the cyst wall” in the cystic PPB.⁸ Stocker stated that “extreme care must be taken to not confuse a (malignant) PPB with a (benign) CPAM type 1 or 4.” Congenital pulmonary airway malformation 4 was described as “thin and uniform with a central region of loose and richly vascularized connective tissue” with a surface lining of type 2 pneumocytes.⁸

A detailed morphologic study of 51 cases of type I PPB revealed a spectrum of microscopic findings from the uniform presence of rhabdomyoblasts throughout the multicystic lesion to the very patchy, focal presence of rhabdomyoblasts whereas the remainder of the lesion was devoid of a primitive population of tumor cells.¹² In this study, we found multicystic lesions in *DICER1* family members, often older, with the architecture of type I PPB without rhabdomyoblasts or primitive CD56-positive small cells. From the latter observation, it was concluded that not all type I PPBs progress and may 'regress' with the designation of type I_r PPB, Fig. 1C. The potential difficulty in diagnosing CPAM type 4 was documented in individual case studies of rhabdomyosarcomas arising in CPAM type 4 or other congenital lung cysts.²⁷⁻³⁰ Another report of type I and I_r PPB revealed the presence of *DICER1* changes in over 70% of both type I and I_r lesions.²³

Pleuropulmonary blastoma has been demonstrated to have a strong association with P/LP variants in the *DICER1* gene.³¹ These variants are also implicated in several other benign and malignant tumors, often but not always in the setting of hereditary cancer predisposition.²¹

It is a rare pediatric sarcoma and its overall incidence rate remains low, with an estimated 25 to 50 new cases diagnosed annually in the United States.³² Pleuropulmonary blastoma typically originates as a pulmonary cyst lined by epithelium and underlain by sarcomatous mesenchyme.³³ The disease progresses through well-defined stages – types I, Ir, II, and III – each correlated with the patient's age at diagnosis and overall prognosis.³³

Type I PPBs are purely cystic, usually multiloculated, air-filled lesions with thin septa. About one-third of all PPBs are diagnosed at this stage, with a median age of eight

months, and 62% identified within the first year of life. They are typically unilateral, peripheral, unifocal, and larger than 5 cm, with a slight male predominance (55% - 57%).^{33,34}

Type I PPBs may progress to type II or type III PPB, characterized by both cystic and solid components.^{32,33} Type II PPBs are rarely diagnosed before 12 months of age (earliest at 4 months of age) and tend to present later than type I, with a median age of 35 months; 95% of cases are diagnosed by 6.8 years.^{19,33} Alternatively, type I PPBs may regress to type Ir (“regressed type I”), accounting for approximately 23% of type I cases. These lesions retain the multilocular cystic architecture but lack primitive neoplastic cells.³³ Importantly, no deaths have been reported from progression of type Ir PPB, and such regression has not been observed in confirmed type II or III cases.^{33,34}

Type III PPBs, in contrast, are entirely solid and typically diagnosed at a later age, with a median of 39 months.¹⁹ The solid components of types II and III share similar histologic features, exhibiting a mixed sarcomatous pattern.³³

Can CPAMs be distinguished from type I PPB based on clinical and imaging features?

An increasing number of CPAMs are diagnosed through prenatal ultrasound, and their clinical manifestations after birth can vary widely. CPAMs may decrease in size or even resolve during pregnancy, and prenatal ultrasound findings do not reliably predict the postnatal outcome.³⁵ Therefore, all infants diagnosed with CPAM prenatally should undergo postnatal evaluation.³⁵ A normal chest x-ray at birth does not rule out the persistence of CPAM, which may still be detected on computed tomography (CT).³⁵

Approximately 75% of CPAMs are asymptomatic at birth. The minority of cases presenting with neonatal symptoms typically show varying degrees of respiratory distress, which correlates with the volume of the mass.³⁵⁻³⁷ Computed tomography with contrast has superior resolution compared to MRI and is the preferred method for characterizing the mass.^{4,38}

Distinguishing between type 1 CPAM and type 4 CPAM/PPB based on clinical features or imaging alone is challenging. However, certain features – such as rapid progression, pneumothorax, or a family history suggestive of *DICER1*-related conditions may favor a diagnosis of a neoplastic disease, even though it should be noted that PPB may be diagnosed in the absence of each of these findings.¹²

Radiologically, both CPAM and PPB can appear as multilocular cystic masses. Pleuropulmonary blastoma type I typically presents as a multicystic lesion with thin or slightly thickened septa and may show subtle contrast enhancement on CT without systemic vascular supply.^{2,33} The presence of pneumothorax, or bilateral or multifocal cysts suggest PPB type I, although cystic PPB may also present

as a small solitary unilocular lesion.² In contrast, CPAMs generally present with thin-walled cysts, often confined to a single lobe, and may exhibit systemic vascular involvement in hybrid lesions.³⁹

A study involving 145 children (median age: 14 months) using CT found that a cyst larger than 7.9 cm in diameter, mediastinal shift, and pneumothorax were the key features of so-called type 4 CPAMs.⁴⁰ Another study identified factors favoring a CPAM diagnosis, including prenatal detection, systemic feeding vessel, asymptomatic presentation, and hyperinflated lung. On the other hand, bilateral or multisegmental involvement favored a diagnosis of PPB.⁴¹

While CPAMs tend to remain stable over time, PPB can show progressive changes.³³ Given the overlapping imaging features, a definitive diagnosis often requires histopathological confirmation following surgical resection.^{2,33}

***DICER1*-related tumor predisposition**

DICER1-related tumor predisposition (OMIM 606241, 601200), is a rare hereditary condition that significantly increases the risk of developing various types of tumors, particularly during childhood and adolescence.^{42,43} It is caused by pathogenic variants in the *DICER1* gene, located on chromosome 14q32.13, which plays a crucial role in regulating gene expression and controlling essential cellular processes such as growth and differentiation.⁴²⁻⁴⁵

Germline *DICER1* P/LP variants are associated with a heightened risk of developing PPB, pulmonary cysts, and several other neoplasms listed in Table 1.^{22,23,42,46-48} Over

70% of children diagnosed with PPB (type I: 75%; type Ir: 83%; type II: 71%; type III: 77%) have a germline pathogenic variant in the *DICER1* gene.^{18,19,42} Clinically significant PPB typically presents under the age of seven; however, rare cases have been reported in older children and, exceptionally, in one adult.⁴¹ Most *DICER1*-associated tumors occur before the age of 40.⁴⁸

Additional clinical features may include structural abnormalities of the kidneys and urinary collecting system.⁴²

Germline *DICER1* mutations follow an autosomal dominant inheritance pattern (80% of cases); the remaining 20% arise *de novo*.⁴⁹ The penetrance for malignant tumors is relatively low, estimated at 10% - 15%, meaning that many individuals with the mutation will never develop a malignancy, however thyroid nodules and lung cysts are common.⁵⁰ In many of these cases, pulmonary 'cysts' found in adult relatives may actually represent regressed forms of PPB, such as type Ir lesions.^{51,52}

A more comprehensive overview of all tumor types associated with *DICER1* is available in the literature.⁵³

When should *DICER1* testing be recommended in infants with pulmonary cysts?

Any patient diagnosed with PPB should be evaluated for possible *DICER1* variants.^{54,55} When a pulmonary cyst is identified in a young child with a pathogenic germline *DICER1* variant or a family history of a *DICER1*-associated condition, it should be presumed to be type I or Ir PPB until proven otherwise.⁵³

Table 1 – Features of *DICER1*-related tumor predisposition (adapted from references^{18,19,42-45})

Features	Percentage of individuals with a <i>DICER1</i> germline pathogenic variant who exhibit the feature
Pleuropulmonary blastoma	Lung cysts/type Ir PPB in 25% - 40%; PPB types I, II, and III in < 10%; over 75% of children with PPB had a <i>DICER1</i> germline pathogenic variant.
Multinodular goiter	32% of women; 13% of men (by age 20) 75% of women; 17% of men (by age 40)
Ovarian sex cord-stromal tumors	< 10% ~ 50% of persons with Sertoli-Leydig cell tumor and gynandroblastoma had a <i>DICER1</i> germline pathogenic variant ⁴²
Cystic nephroma	≤ 10%
Ciliary body medulloepithelioma	~ 3%
Differentiated thyroid carcinoma	Rare, 16- to 24-fold increased risk
Nasal chondromesenchymal hamartoma	Rare, ~ 1% of persons ascertained by family history (non-probands)
Other tumors: Embryonal rhabdomyosarcoma, pituitary blastoma, pineoblastoma, CNS sarcomas, presacral malignant teratoid tumor, and other CNS embryonal tumors/embryonal tumor with multilayer rosettes-like	Rare
Multicystic hepatic lesions ⁴³	Very rare
Macrocephaly	~ 42%

CNS: central nervous system; PPB: pleuropulmonary blastoma

The International PPB Registry (<https://www.ppbregistry.org/>) has recently published detailed guidelines on *DICER1*-related genetic testing, organ-specific surveillance, and prenatal care.⁵² *DICER1* testing should be performed in infants and children with bilateral, septated, or multiple lung cysts, as these findings are suggestive of PPB.^{53,55}

A detailed family history should be obtained for all children with pulmonary cysts. It should be noted that some patients with PPB may not have easily identifiable variants on initial testing but may still have variants.⁵³ If tumor testing is negative or reveals only an RNase IIIb 'hotspot' variant, additional evaluation is warranted. Previous tests should be reviewed to confirm whether deletion/duplication analysis was conducted; if not, this testing should be carried out. Consideration should also be given to intronic testing, including splice site and/or RNA analysis.⁵³ Table 2 summarizes some of the situations in which *DICER1* gene testing should be strongly considered.⁵³⁻⁵⁵

Testing for *DICER1* is still justified in children with a small, asymptomatic, unifocal CPAM, without a family history suggestive of *DICER1*-related tumor predisposition, especially those who are under clinical surveillance and whose surgical resection is planned after four to six months of age since delaying resection increases the window during which a potential PPB could evolve. Knowing the child's *DICER1* status before the planned surgery allows clinicians to determine whether earlier intervention is warranted, ensures that the surveillance strategy during the wait period is appropriate, and provides critical risk information for both perioperative planning and family counseling. Therefore, *DICER1* testing adds important safety and management value, especially when surgery is intentionally postponed beyond the neonatal period.⁵³

Given the autosomal dominant pattern of inheritance of P/LP variants, it is recommended to conduct at least site-specific genetic testing in all first-degree relatives.⁵³ Testing should be prioritized for children under the age of seven, as they are at the highest risk for any of the pathological types of PPB and young girls/women at risk for ovarian tumors. Second- and third-degree relatives may also benefit from testing; genetic counselling and cascade testing is strongly recommended.⁵³

A third-trimester ultrasound is recommended when either parent carries a known germline *DICER1* mutation.⁵⁵ After birth, and ideally before three months of age, the infant should undergo genetic testing for the familial variant.⁵⁵ If the infant tests positive for a *DICER1* variant, a chest CT scan is advised at three months of age.⁵⁵ Chest x-rays are recommended every six months until age eight and every year until age 12. If the initial chest CT scan shows no evidence of cysts, a follow-up low-dose chest CT is recommended at around 2.5 years of age, just before the peak incidence of type II and type III PPB.⁵³ The primary aim of surveillance imaging in individuals with *DICER1* mutations is to detect PPB at its earliest, cystic, and most treatable stage, type I PPB. Five-year disease-free survival for type I is 90%.¹⁸ In contrast, for type II and type III PPB, the five-year disease-free survival drops to 65.9% and 46.9% in local disease, with corresponding overall survival rates at 10 years of 74.2% and 57.1%.¹⁹

Both prenatal and pre-implantation genetic counselling are viable options for assessing the risk to an embryo or fetus when parents prefer not to wait until after birth. Those interested in pursuing these options should be referred to specialized prenatal genetics centers.⁵³

Further discussion of the management of pulmonary cysts among individuals including adolescents with pathogenic germline *DICER1* variants is beyond the scope of this review and is available through the International PPB Registry (www.PPBregistry.org) or in the European Very Rare Tumor Group guidelines (www.raretumors-children.eu).

A stepwise algorithm for CPAM/PPB evaluation and *DICER1* testing is summarized in Table 3.

CONCLUSION

The management of cystic lung lesions requires a careful and nuanced approach due to the potential risk of PPB, especially in the presence of *DICER1* P/LP variants. While symptomatic cystic lung lesions require early surgical intervention, the management of asymptomatic cases remains controversial, highlighting the importance of genetic testing and careful clinical decision-making. The identification of P/LP *DICER1* variants plays a potential role in determining the optimal management strategy, allowing clinicians to

Table 2 – Situations involving neonatal pulmonary cysts for which *DICER1* gene testing should be performed

- When either parent carries a known germline *DICER1* mutation; generally after birth, and ideally before three months of age.⁵³
- Children with a family history suggestive of *DICER1* tumor predisposition.⁵³
- Infants and children with bilateral, septated, or multiple lung cysts, as these findings are suggestive of PPB.⁵³
- In children who underwent resection of their CPAM and whose histological examination revealed a PPB.^{52,53}
- Children with lung and renal cysts.⁵³
- Testing should be considered for children with a unifocal CPAM, even without symptoms and in the absence of a family history suggestive of *DICER1*-related tumor predisposition, especially those who are under clinical surveillance and whose surgical resection is planned after four to six months of age as knowing the child's *DICER1* status before the planned surgery allows clinicians to determine whether earlier intervention is warranted.⁵³

CPAM: congenital pulmonary airways malformation; PPB: pleuropulmonary blastoma

Table 3 – Stepwise algorithm for CPAM/PPB and *DICER1* testing

Step	Action/Assessment	Key points/Criteria
1. Prenatal findings	Detection of pulmonary cystic or solid lesions (US/fetal MRI)	Evaluate size, location, unifocal vs. multifocal, CPAM features
2. Postnatal work-up	Chest x-ray and/or CT; clinical monitoring	Identify suspicious features: large, septated, atypical cysts; progressive growth; symptoms
3. Features raising suspicion	Type 4 CPAM, multiple/bilateral cysts, symptomatic lesion, atypical histology; concurrent renal or other cystic lesions	Presume Type I/II PPB until excluded
4. Family history assessment	Detailed history of <i>DICER1</i> -related tumors	Positive history increases indication for genetic testing though family history may be negative even in the setting of a familial variant due to incomplete penetrance
5. <i>DICER1</i> testing criteria	See Table 2	If initial testing negative or only RNase IIIb hotspot variant, consider additional evaluation (deletion/duplication, intronic/splice site, RNA analysis)*
6. Surveillance cadence	Chest imaging and clinical follow-up	Chest x-ray every six months until 8 years, then yearly until 12 years; chest CT at three months if infant positive for a <i>DICER1</i> variant; low-dose CT ~ two and a half years if initial CT negative*
7. Surgical triggers	Significant symptoms, rapid growth, concerning radiology/histology	Multidisciplinary decision incorporating <i>DICER1</i> status

CPAM: congenital pulmonary airways malformation; CT: computed tomography; MRI: magnetic resonance image; RNase: ribonuclease; RNA: ribonucleic acid; US: ultrasound;

*: Please see reference⁵³ for additional surveillance guidelines

tailor their approach to each patient. Early detection of PPB through surveillance imaging significantly improves patient outcomes. Ultimately, personalized care, guided by genetic testing and careful clinical surveillance, is essential to improving the prognosis of infants with neonatal lung cysts.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors have declared that no AI tools were used during the preparation of this work.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

GR: Study design, literature search and review, writing and critical review of the manuscript.

LPD: Writing and critical review of the manuscript.

DRO: Critical review of the manuscript.

KAS: Literature review, critical review of the article.

All authors approved the final version to be published.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare.

FUNDING SOURCES

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

REFERENCES

- Pederiva F, Rothenberg SS, Hall N, Ijsselstijn H, Wong KK, von der Thüsen J, et al. Congenital lung malformations. Nat Rev Dis Primers. 2023;9:60.
- Priest JR, Williams GM, Hill DA, Dehner LP, Jaffé A. Pulmonary cysts in early childhood and the risk of malignancy. Pediatr Pulmonol. 2009;44:14-30.
- Gornall AS, Budd JL, Draper ES, Konje JC, Kurinczuk JJ. Congenital cystic adenomatoid malformation: accuracy of prenatal diagnosis, prevalence and outcome in a general population. Prenat Diagn. 2003;23:997-1002.
- Mon RA, Johnson KN, Ladino-Torres M, Heider A, Mychaliska GB, Treadwell MC, et al. Diagnostic accuracy of imaging studies in congenital lung malformations. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2019;104:F372-7.
- Sintim-Damoa A, Cohen HL. Fetal imaging of congenital lung lesions with postnatal correlation. Pediatr Radiol. 2022;52:1921-34.
- Adams NC, Victoria T, Oliver ER, Moldenhauer JS, Adzick NS, Collieran GC. Fetal ultrasound and magnetic resonance imaging: a primer on how to interpret prenatal lung lesions. Pediatr Radiol. 2020;50:1839-54.
- Stocker JT, Madewell JE, Drake RM. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Classification and morphologic spectrum. Hum Pathol. 1977;8:155-71.
- Stocker JT. Cystic lung disease in infants and children. Fetal Pediatr Pathol. 2009;28:155-84.
- Stocker JT. Congenital pulmonary airway malformation: a new name for and an expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Histopathology. 2002;41:S424-30.
- van Koningsbruggen S, Ahrens F, Brockmann M, Michalk D, Rietschel E. Congenital cystic adenomatoid malformation type 4. Pediatr Pulmonol. 2001;32:471-5.
- Bric L, Fakler F, Eidenhammer S, Thueringer A, Kashofer K, Kulka J, et al. Pleuropulmonary blastoma type I might arise in congenital pulmonary airway malformation type 4 by acquiring a Dicer 1 mutation. Virchows Arch. 2020;477:375-82.
- Hill DA, Jarzembowski JA, Priest JR, Williams G, Schoettler P, Dehner LP. Type I pleuropulmonary blastoma: pathology and biology study of 51

- cases from the international pleuropulmonary blastoma registry. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:282-95.
13. Pio L, Gentilino V, Macchini F, Scarpa AA, Lo Piccolo R, Conforti A, et al. Congenital lung malformations: a nationwide survey on management aspects by the Italian Society of Pediatric Surgery. *Pediatr Surg Int*. 2024;40:53.
 14. Kersten CM, Hermelijn SM, Mullassery D, Muthialu N, Cobanoglu N, Gartner S, et al. The management of asymptomatic congenital pulmonary airway malformation: results of a European delphi survey. *Children*. 2022;9:1153.
 15. Leblanc C, Baron M, Desselas E, Phan MH, Rybak A, Thouvenin G, et al. Congenital pulmonary airway malformations: state-of-the-art review for pediatrician's use. *Eur J Pediatr*. 2017;176:1559-71.
 16. Morini F, Zani A, Conforti A, van Heurn E, Eaton S, Puri P, et al. Current management of congenital pulmonary airway malformations: a "European Pediatric Surgeons' Association" survey. *Eur J Pediatr Surg*. 2018;28:1-5. Erratum in: *Eur J Pediatr Surg*. 2018;28:e1.
 17. Hill DA, Ivanovich J, Priest JR, Gurnett CA, Dehner LP, Desruisseau D, et al. *DICER1* mutations in familial pleuropulmonary blastoma. *Science*. 2009;325:965.
 18. Nelson AT, Harris AK, Watson D, Miniati D, Finch M, Kamihara J, et al. Type I and II pleuropulmonary blastoma (PPB): a report from the International PPB/*DICER1* registry. *Cancer*. 2023;129:600-13.
 19. Schultz KA, Harris AK, Nelson AT, Watson D, Lucas JT Jr, Miniati D, et al. Outcomes for children with type II and type III pleuropulmonary blastoma following chemotherapy: a report from the international PPB/*DICER1* registry. *J Clin Oncol*. 2023;41:778-89.
 20. Slade I, Bacchelli C, Davies H, Murray A, Abbaszadeh F, Hanks S, et al. *DICER1* syndrome: clarifying the diagnosis, clinical features and management implications of a pleiotropic tumour predisposition syndrome. *J Med Genet*. 2011;48:273-8.
 21. Dehner LP, Messinger YH, Schultz KA, Williams GM, Wikenheiser-Brokamp K, Hill DA. Pleuropulmonary blastoma: evolution of an entity as an entry into a familial tumor predisposition syndrome. *Pediatr Dev Pathol*. 2015;18:504-11.
 22. Schultz KA, Williams GM, Kamihara J, Stewart DR, Harris AK, Bauer AJ, et al. *DICER1* and associated conditions: identification of at-risk individuals and recommended surveillance strategies. *Clin Cancer Res*. 2018;24:2251-61.
 23. González IA, Stewart DR, Schultz KA, Field AP, Hill DA, Dehner LP. *DICER1* tumor predisposition syndrome: an evolving story initiated with the pleuropulmonary blastoma. *Mod Pathol*. 2022;35:4-22.
 24. Priest JR, McDermott MB, Bhatia S, Watterson J, Manivel JC, Dehner LP. Pleuropulmonary blastoma: a clinicopathologic study of 50 cases. *Cancer*. 1997;80:147-61.
 25. Manivel JC, Priest JR, Watterson J, Steiner M, Woods WG, Wick MR, et al. Pleuropulmonary blastoma. The so-called pulmonary blastoma of childhood. *Cancer*. 1988;62:1516-26.
 26. Ueda K, Gruppo R, Unger F, Martin L, Bove K. Rhabdomyosarcoma of lung arising in congenital cystic adenomatoid malformation. *Cancer*. 1977;40:383-8.
 27. Vargas SO, Korpershoek E, Kozakewich HP, de Krijger RR, Fletcher JA, Perez-Atayde AR. Cytogenetic and p53 profiles in congenital cystic adenomatoid malformation: insights into its relationship with pleuropulmonary blastoma. *Pediatr Dev Pathol*. 2006;9:190-5.
 28. Libretti L, Ciriaco P, Casiraghi M, Arrigoni G, Zannini P. Pleuropulmonary blastoma in the area of a diagnosed congenital lung cyst. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:658-60.
 29. Nasr A, Himidan S, Pastor AC, Taylor G, Kim PC. Is congenital cystic adenomatoid malformation a premalignant lesion for pleuropulmonary blastoma? *J Pediatr Surg*. 2010;45:1086-9.
 30. Ghosh M, Islam N, Ghosh A, Chaudhuri PM, Saha K, Chatterjee U. Pleuropulmonary blastoma developing in a case of misinterpreted congenital pulmonary airway malformation: a case report. *Fetal Pediatr Pathol*. 2018;37:377-86.
 31. Dehner LP, Schultz KA, Hill DA. Congenital pulmonary airway malformations with a reconsideration and current perspective on the stocker classification. *Pediatr Dev Pathol*. 2023;26:241-9.
 32. Priest JR. Pleuropulmonary blastoma. In: *Rare tumors in children and adolescents*; Schneider DT, Brecht IB, Olson THA, Ferrari A, editors. Berlin/Heidelberg: Springer; 2012. p. 213-21.
 33. Messinger YH, Stewart DR, Priest JR, Williams GM, Harris AK, Schultz KA, et al. Pleuropulmonary blastoma: a report on 350 central pathology-confirmed pleuropulmonary blastoma cases by the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Cancer*. 2015;121:276-85.
 34. Nelson AT, Chen KS, Schultz KA. Pleuropulmonary blastoma and *DICER1*-related tumor predisposition: from clinicopathologic observations to clinical trial. *Curr Opin Pediatr*. 2025;37:48-55.
 35. Sauvat F, Michel JL, Benachi A, Emond S, Revillon Y. Management of asymptomatic neonatal cystic adenomatoid malformations. *J Pediatr Surg*. 2003;38:548-52.
 36. Ruchonnet-Mettrailler I, Leroy-Terquem E, Stirnemann J, Cros P, Ducoin H, Hadchouel A, et al. Neonatal outcomes of prenatally diagnosed congenital pulmonary malformations. *Pediatrics*. 2014;133:e1285-91.
 37. Karlsson M, Conner P, Ehren H, Bitkover C, Burgos CM. The natural history of prenatally diagnosed congenital pulmonary airway malformations and bronchopulmonary sequestrations. *J Pediatr Surg*. 2022;57:282-7.
 38. Zirpoli S, Munari AM, Primolevo A, Scarabello M, Costanzo S, Farolfi A, et al. Agreement between magnetic resonance imaging and computed tomography in the postnatal evaluation of congenital lung malformations: a pilot study. *Eur Radiol*. 2019;29:4544-54.
 39. Bolde S, Pudale S, Pandit G, Ruikar K, Ingle SB. Congenital pulmonary airway malformation: a report of two cases. *World J Clin Cases*. 2015;3:470-3.
 40. Wu H, Tian J, Li H, Lu L, Chen X, Xu W. Computed tomography features can distinguish type 4 congenital pulmonary airway malformation from other cystic congenital pulmonary airway malformations. *Eur J Radiol*. 2020;126:108964.
 41. Feinberg A, Hall NJ, Williams GM, Schultz KA, Miniati D, Hill DA, et al. Can congenital pulmonary airway malformation be distinguished from type I pleuropulmonary blastoma based on clinical and radiological features? *J Pediatr Surg*. 2016;51:33-7.
 42. Schultz KA, Stewart DR, Kamihara J, Bauer AJ, Merideth MA, Stratton P, et al. *DICER1* tumor predisposition. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*®. Seattle: University of Washington; 2020.
 43. Capozzi A, Jansen FA, Smetsers SE, Bakhuizen JJ, Hiemcke-Jiwa LS, Kranendonk ME, et al. The histological spectrum of *DICER1*-associated neoplasms. *Pediatr Dev Pathol*. 2025;28:231-43.
 44. Foulkes WD, Priest JR, Duchaine TF. *DICER1*: mutations, microRNAs and mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2014;14:662-72.
 45. Jansen FA, Bakhuizen J, Kester L, de Krijger RR. *DICER1* syndrome: what do we know of the pathogenetic mechanisms? *Cancers*. 2025;17:2885.
 46. Schultz KA, Harris AK, Finch M, Dehner LP, Brown JB, Gershenson DM, et al. *DICER1*-related Sertoli-Leydig cell tumor and gynandroblastoma: clinical and genetic findings from the International Ovarian and Testicular Stromal Tumor Registry. *Gynecol Oncol*. 2017;147:521-7.
 47. Apellaniz-Ruiz M, Segni M, Kettwig M, Glüer S, Pelletier D, Nguyen VH, et al. Mesenchymal hamartoma of the liver and *DICER1* syndrome. *N Engl J Med*. 2019;380:1834-42.
 48. Schultz KA, MacFarland SP, Perrino MR, Mitchell SG, Kamihara J, Nelson AT, et al. Update on pediatric surveillance recommendations for PTEN hamartoma tumor syndrome, *DICER1*-related tumor predisposition, and tuberous sclerosis complex. *Clin Cancer Res*. 2025;31:234-44.
 49. Hill DA, Sadeghi S, Schultz MZ, Burr JS, Dehner LP. Pleuropulmonary blastoma in an adult: an initial case report. *Cancer*. 1999;85:2368-74.
 50. Schultz KA, Yang J, Doros L, Williams GM, Harris A, Stewart DR, et al. *DICER1*-pleuropulmonary blastoma familial tumor predisposition syndrome: a unique constellation of neoplastic conditions. *Pathol Case Rev*. 2014;19:90-100.
 51. Faure A, Atkinson J, Bouty A, O'Brien M, Levard G, Hutson J, et al. *DICER1* pleuropulmonary blastoma familial tumor predisposition syndrome: What the paediatric urologist needs to know. *J Pediatr Urol*. 2016;12:5-10.
 52. Priest JR, Watterson J, Strong L, Huff V, Woods WG, Byrd RL, et al. Pleuropulmonary blastoma: a marker for familial disease. *J Pediatr*. 1996;128:220-4.
 53. Schultz KA, Nelson AT, Mallinger PH, Harris AK, Kamihara J, Baldinger

S, et al. *DICER1*-related tumor predisposition: identification of at-risk individuals and recommended surveillance strategies. Clin Cancer Res. 2024;30:5681-92.

54. Sabapathy DG, Guillerman RP, Orth RC, Zhang W, Messinger Y, Foulkes W, et al. Radiographic screening of infants and young children with

genetic predisposition for rare malignancies: *DICER1* mutations and pleuropulmonary blastoma. AJR Am J Roentgenol. 2015;204:W475-82.

55. Knight S, Knight T, Khan A, Murphy AJ. Current management of pleuropulmonary blastoma: a surgical perspective. Children. 2019;6:86.

Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy and Enteropathy X-Linked Syndrome with Neonatal Onset: A Case Report

Síndrome de Disfunção Imune, Poliendocrinopatia e Enteropatia Ligada ao X com Início Neonatal: Descrição de Caso

Joana COSTA BRANCO ¹, Margarida CUNHA ², Ana Dias CURADO ³, Inês GIRBAL², Isabel ESTEVES³, Sandra VALENTE²
Acta Med Port 2026 Sep;39(9):555-558 • <https://doi.org/10.20344/amp.23795>

ABSTRACT

Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome is a rare monogenic autoimmune disorder caused by mutations in the *FOXP3* gene. It typically presents in early infancy with severe multisystem autoimmunity. We report the case of a male preterm infant, born at 30 weeks' gestation, who developed enteropathy, eczema, eosinophilia, and transfusion-dependent cytopenias. Recurrent infections and a desquamative rash raised suspicion of an inborn error of immunity. Immunological studies revealed absent *FOXP3* expression, and genetic testing confirmed a hemizygous pathogenic variant in *FOXP3* (c.1076C>T), establishing the diagnosis. Immunosuppressive therapy with corticosteroids and sirolimus was initiated, and the patient was referred for hematopoietic stem cell transplantation. From the cases reported in the literature, this is the first neonatal onset case of IPEX reported in Portugal. This case highlights the importance of suspecting IPEX syndrome in infants with early-onset autoimmunity and immunodeficiency, enabling timely diagnosis and improved outcomes in this life-threatening condition.

Keywords: Genetic Diseases, X-Linked/genetics; Immune System Diseases/congenital; Immune System Diseases/genetics; Infant, Newborn; Polyendocrinopathies, Autoimmune/genetics

RESUMO

A síndrome desregulação imunológica, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X (IPEX) é uma doença autoimune monogénica rara, causada por mutações no gene *FOXP3*. Apresenta-se tipicamente na infância precoce com autoimunidade multissistémica grave. Descrevemos o caso de um recém-nascido pré-termo do sexo masculino, nascido às 30 semanas de gestação, com enteropatia, eczema, eosinofilia e citopenias dependentes de transfusão. Infecções recorrentes e um exantema descamativo levaram à suspeita de uma imunodeficiência. Os estudos imunológicos revelaram ausência de expressão *FOXP3* e o estudo genético revelou uma variante patogénica hemizigótica no gene *FOXP3* (c.1076C>T), estabelecendo o diagnóstico. Iniciou-se imunossupressão com corticoterapia e sirolimus, e o doente foi referenciado para transplante hematopoiético. Que saibamos, este é o primeiro caso de síndrome IPEX com início tão precoce descrito em Portugal. Este caso reforça a importância de uma suspeita precoce da síndrome IPEX em lactentes com autoimunidade precoce e sinais de imunodeficiência, permitindo diagnóstico atempado e melhor prognóstico.

Palavras-chave: Doenças Genéticas Ligadas ao Cromossomo X; Doenças do Sistema Imunitário/congénito; Doenças do Sistema Imunitário/genética; Poliendocrinopatias Autoimunes/genética; Recém-Nascido

INTRODUCTION

Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome is a rare monogenic autoimmune disorder first described by Powell *et al* in 1982, with fewer than 400 cases reported worldwide.^{1,2} Neonatal-onset presentations are exceptional.² Beyond the classical triad of enteropathy, endocrinopathy, and dermatitis, IPEX may present with incomplete or atypical phenotypes, which can be isolated or of later onset.³ The differential diagnosis includes combined immunodeficiencies and autoimmune polyglandular syndromes, underscoring its clinical heterogeneity.³

It results from mutations in the *FOXP3* gene on the X chromosome, which encodes a transcription factor essential for regulatory T-cell (Treg) function.¹⁻⁴ Treg maintain immune tolerance to self-antigens, and their dysfunction in IPEX leads to immune dysregulation and uncontrolled autoimmunity.³ It should be considered in male infants with

early-onset autoimmune manifestations.⁴

Laboratory findings often include peripheral eosinophilia, elevated serum IgE and IgA, and autoantibodies, although these features are nonspecific.² Flow cytometry may reveal reduced or absent *FOXP3* expression and the diagnosis is confirmed by identifying a pathogenic *FOXP3* variant.² Timely recognition is crucial, as hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) remains the only curative treatment.² Immunosuppressive therapy can be used to control autoimmune manifestations and stabilize the patient as a bridge to HSCT, although efficacy is often partial and limited by infectious complications.⁵ Gene therapy is an emerging field with promising early data.²

We report, to the best of our knowledge, the earliest-onset case of IPEX described in Portugal, emphasizing diagnostic challenges and the importance of timely recognition.

1. Department of Pediatrics. Unidade Local de Saúde Santa Maria. Lisbon. Portugal.

2. Neonatology Service. Department of Pediatrics. Unidade Local de Saúde Santa Maria. Lisbon. Portugal.

3. Infectious Diseases and Immunodeficiencies Unit. Department of Pediatrics. Unidade Local de Saúde Santa Maria. Lisbon. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Joana Costa Branco. joana.branco1@campus.ul.pt

Recebido/Received: 08/08/2025 - **Aceite/Accepted:** 05/11/2025 - **Publicado Online/Published Online:** 23/02/2026 - **Publicado/Published:** 01/09/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026



CASE REPORT

A male preterm infant was born at 30 + 6 weeks of gestation by emergency cesarean section due to placental abruption. Birth weight was 1665 g, length 38.4 cm, and head circumference 28.6 cm (68th, 16th and 54th of Fenton curves, respectively). He was the third child of a non-consanguineous couple, with two healthy sisters. The maternal history included two spontaneous abortions and multiple miscarriages of male fetuses in the extended family.

At 16 days of life, he was transferred to a tertiary center after three days of worsening bloody diarrhea, metabolic acidosis, dehydration, and poor weight gain. Since birth, he had been receiving fortified breast milk. Cow's milk protein allergy was suspected, supported by marked eosinophilia (4480/ μ L), elevated total IgE (6538 U/mL), and positive specific IgE to milk proteins. Infectious causes were excluded (negative stool and blood cultures and stool *Clostridium difficile* toxin tests). Despite nutritional interventions (semi-elemental, elemental formulas, and exclusive parenteral nutrition), diarrhea and failure to thrive persisted.

Laboratory studies showed anemia with a positive direct Coombs test and thrombocytopenia, requiring multiple erythrocyte and platelet transfusions. Given maternal A Rh-positive and infant AB Rh-positive status, hemolytic disease due to blood group incompatibility was excluded. Despite confirmed cow's milk protein allergy, the severity of enteropathy, marked eosinophilia, elevated IgE, and transfusion-

dependent cytopenias raised suspicion of an inborn error of immunity, particularly combined T- and/or B-cell immunodeficiencies or other IPEX-like disorders.

At 28 days of life, immunological studies showed normal lymphocyte subset counts and mildly elevated immunoglobulins [IgA 39 mg/dL (1 - 29), IgM 97 mg/dL (12 - 86), IgG 1305 mg/dL (108 - 702)], prompting whole exome sequencing (WES) to be performed.

On day 40, the patient developed a generalized desquamative exanthem and alopecia (Fig. 1), partially responsive to antihistamines, topical corticosteroids, and systemic prednisolone (1 mg/kg/day). He also experienced three episodes of sepsis— β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* (day 31, 69) and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (day 56).

He required invasive ventilation (FiO₂ up to 100%) and vasoactive support during sepsis episodes. Acute kidney injury and hypoalbuminemia secondary to enteropathy were resolved with fluids and albumin. Neurological assessment, including cranial ultrasound, was normal.

On day 55, flow cytometry revealed markedly reduced *FOXP3* expression, and WES confirmed a hemizygous missense *FOXP3* variant (c.1076C>T), establishing the diagnosis of IPEX. Endocrinological evaluation was unremarkable, with normal thyroid function, fasting glucose, HbA1c, and negative anti-thyroid and anti-pancreatic autoantibodies.



Figure 1 – Generalized desquamative exanthem and alopecia with onset on day 40 of life

Following the diagnosis, intravenous prednisolone (1 mg/kg/day) was initiated, leading to improvement of enteropathy and dermatitis. Due to infectious complications, corticosteroids were paused for six days and restarted with sirolimus (1 mg/m²), achieving sustained response. After identification of a fully HLA-matched sibling donor (12/12), he was transferred on day 85 to an international HSCT unit.

DISCUSSION

The IPEX syndrome presents with broad phenotypic variability beyond the classical triad, including hematologic, hepatic, renal, and dermatologic autoimmune manifestations,^{3,4} with Coombs-positive anemia and neonatal-onset desquamative rash with alopecia increasingly recognized among its features.^{2,4} In this case, prematurity was not considered causal, as IPEX does not predispose to preterm birth. Rather, the neonatal presentation of enteropathy, eosinophilia, hyper IgE, eczema, alopecia, and autoimmune cytopenias reflected early immune dysregulation. While this variant has been linked to classic presentations, genotype-phenotype correlation remains variable, reinforcing the need of a comprehensive clinical assessment.

The differential diagnosis included severe food protein-induced enteropathy, autoimmune cytopenias, and combined immunodeficiencies or other IPEX-like disorders, given the association of enteropathy, eosinophilia, hyper-IgE, and Coombs-positive anemia. This case illustrates the diagnostic approach to severe neonatal enteropathy: after exclusion of infectious causes and common causes, targeted immunologic studies were performed. Flow cytometry assessing Treg and *FOXP3* sequencing were decisive, and the maternal history of recurrent male miscarriages further supported an X-linked inherited pattern. While endoscopy or intestinal biopsies may assist in excluding other etiologies, early genetic testing should be prioritized when systemic autoimmunity is present.

Without treatment, IPEX often results in death within the first two years of life.⁵ Corticosteroids and mTOR inhibitors – particularly sirolimus, due to its greater efficacy – are commonly used to control symptoms and stabilize patients as a bridge to HSCT.⁵ Despite these measures, the patient developed multiple complications requiring intensive supportive care. Even though the post-transplant result is not yet available, these interventions were crucial for stabilization and improved HSCT outcomes, as the extent of organ involvement at transplantation is a key prognostic factor, with better survival in patients achieving stabilization be-

REFERENCES

1. Powell BR, Buist NR, Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *J Pediatr*. 1982;100:731-7.
2. Delmonte OM, Notarangelo LD. IPEX syndrome: from diagnosis to cure.

fore HSCT.² Prompt recognition and coordinated multidisciplinary management are therefore essential to optimize outcomes.

According to published reports, this represents, to the best of our knowledge, the earliest neonatal-onset IPEX case reported in Portugal, underscoring the importance of considering IPEX in male infants with severe neonatal enteropathy and immune dysregulation.

PREVIOUS AWARDS AND PRESENTATIONS

Part of this work was previously presented as a poster at the "3.^a Reunião da Sociedade Portuguesa de Imunodeficiências Primárias – A Interface Imuno-Neurológica".

ACKNOWLEDGMENTS

The authors have declared that no AI tools were used during the preparation of this work.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

JB: Literature review and writing of the manuscript.

MC, ADC, IG: Writing and critical review of the manuscript.

IE, SV: 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

Parental consent was obtained.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare.

FUNDING SOURCES

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

- learning along the way. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153:351-63.
3. Barzaghi F, Passerini L. IPEX syndrome: improved knowledge of immune pathogenesis empowers diagnosis. *Front Pediatr.* 2021;9:612760.
4. Park JH, Lee KH, Jeon B, Ochs HD, Lee JS, Gee HY, et al. Immune

- dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome: a systematic review. *Autoimmun Rev.* 2020;19:102526.
5. Van der Vliet HJ, Nieuwenhuis EE. IPEX as a result of mutations in FOXP3. *Clin Dev Immunol.* 2007;2007:89017.

From Obesity to Bigorexia: A Clinical Case Report

Da Obesidade à Vigorexia: Relato de um Caso Clínico

Inês EIRAS ^{1,2}, Maria Inês SOUSA ^{2,3}, Ana BANDEIRA SANTOS ², Filipe OLIVEIRA ², Paula FONSECA ²
Acta Med Port 2026 Sep;39(9):559-562 • <https://doi.org/10.20344/amp.24473>

ABSTRACT

Body image is a multidimensional construct about one's appearance. Social and media factors contribute to dissatisfaction and are associated with mental health disorders. In adolescence, obesity emerges as a significant factor, with a four-fold increased risk of body dissatisfaction. Muscle dysmorphia is characterized by an obsessive pursuit of muscularity and distorted body image. A 16-year-old male with a history of obesity and depression, medically accompanied since age 10, developed obsessive behaviors around diet and exercise after weight loss and remission of depression. He adopted a "bulking and cutting" regimen and used creatine, protein, and caffeine supplements. He displayed rigid behavior, with poor insight. Given the pervasive functional impairment, he was referred to child and adolescent psychiatry. Muscle dysmorphia, classified as a body dysmorphic disorder, is underdiagnosed. Adolescent obesity may be a predisposing factor. Early recognition, particularly in adolescents with obesity and body image concerns is crucial for healthy development.

Keywords: Adolescent; Body Dysmorphic Disorders; Body Image; Feeding Behavior; Feeding and Eating Disorders; Muscles; Obesity/complications

RESUMO

Imagem corporal é um conceito multidimensional relacionado com a perceção da aparência física. Fatores sociais e mediáticos contribuem para a insatisfação corporal e desenvolvimento de patologia mental. Na adolescência, a obesidade aumenta quatro vezes o risco de insatisfação corporal. A dismorfia muscular caracteriza-se por obsessão com a musculatura e distorção da imagem corporal. Um adolescente do sexo masculino, 16 anos, seguido desde os 10 anos por obesidade e perturbação depressiva, desenvolveu comportamentos obsessivos com exercício após perda ponderal e remissão da sintomatologia depressiva. Adotou uma dieta de "bulking and cutting" e iniciou suplementação com creatina, proteína e cafeína. Apresentava comportamento rígido, sem autocrítica, tendo sido orientado para consulta de pedopsiquiatria. A dismorfia muscular, classificada como um distúrbio dismórfico corporal, permanece subdiagnosticada. A obesidade na adolescência pode predispor o seu desenvolvimento. O reconhecimento precoce, particularmente em adolescentes com obesidade e preocupações com a imagem corporal, é essencial para um desenvolvimento saudável.

Palavras-chave: Adolescente; Comportamento Alimentar; Distúrbio Dismórfico Corporal; Imagem Corporal; Músculos; Obesidade/complicações; Perturbações da Alimentação e da Ingestão de Alimentos

INTRODUCTION

Body image (BI) has been defined as a multidimensional construct that represents how individuals think, feel and behave regarding their physical attributes.^{1,2}

Body dissatisfaction often emerges during childhood or adolescence and is influenced by social and media factors.² Obesity in adolescence is a significant contributor, with meta-analyses showing a four-fold increased risk of body dissatisfaction compared to healthy-weight peers, and the literature documents several mechanisms facilitating the transition towards an extreme obsession with muscularity.^{3,4}

Muscle dysmorphia was first described in 1993 by Pope as "inverse anorexia nervosa", due to its similarity to body-related concerns observed in eating disorders, but with inverse symptoms, later also termed "adonis complex", "muscle dysmorphia" or "bigorexia".^{1,2,5} Although synonymous, muscle dysmorphia is the technical designation used in formal diagnostic classification systems. This entity consists of an extreme obsession with muscularity, leading to excessive exercise, unbalanced diets and, in some cases, anabolic substance use, with significant repercussions on

physical, mental and social functioning.² Sociocultural influences, media exposure, and childhood bullying history have been identified as relevant contributing factors.⁵⁻⁹

The authors wish to draw attention to this underdiagnosed condition underscoring the importance of early clinical recognition.

CASE REPORT

A 16-year-old white male was followed at the adolescent medicine clinic since age 10 for obesity (maximum BMI 32.9 kg/m²), depressive disorder, compulsive eating, sedentary lifestyle, and insulin resistance. Initial laboratory evaluation revealed hyperinsulinemia (20mU/L) and a HOMA index of 5.26, indicating significant insulin resistance. We performed an abdominal ultrasound, which was normal. After multidisciplinary care, including pharmacological treatment with metformin and a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) at age 14, he modified his eating habits and initiated physical activity, losing 14 kg over one year (BMI 23.8 kg/m²), with improved self-esteem and metabolic parameters

1. Serviço Pediatria. Unidade Local Saúde Alto Minho. Viana do Castelo. Portugal.

2. Serviço Pediatria. Unidade Local Saúde Médio Ave. Vila Nova Famalicão. Portugal.

3. Serviço Pediatria da Unidade Autónoma de Gestão da Mulher e da Criança. Unidade Local Saúde de São João. Porto. Portugal.

✉ Autor correspondente: Inês Eiras. ines_margarida_eiras@hotmail.com

Revisão por/Reviewed by: Marta Antunes

Recebido/Received: 11/01/2026 - Aceite/Accepted: 09/06/2026 - Publicado Online/Published Online: 24/07/2026 - Publicado/Publicated: 01/09/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026



(HOMA index 2.07). Both medications were discontinued by age 15.

In the following months, a significant behavioral change emerged. He intentionally gained 10 kg in six months (BMI 26.38 kg/m²) as part of a gym-recommended “bulking and cutting” program, followed by rapid weight loss (BMI 23.1 kg/m²), and initiated supplementation with creatine, protein, and caffeine. The patient denied taking steroids but reported drinking 4 L of water per day. He had three-hour bodybuilding sessions four times a week and daily static bicycle use. He displayed an aggressive and rigid attitude, and regarded missing a workout as inconceivable, weighing himself and counting calories obsessively, showing no self-criticism. The physical examination was unremarkable, and blood and urine tests were normal.

Displaying the same behavioral pattern at home, the patient was unable to attend family events, conflicting with training, responded aggressively when parents attempted to interfere with his diet or exercise routine, and his academic performance deteriorated. Given the pervasive functional impairment, he was referred to child and adolescent psychiatry, where he confided a profound fear of returning to his previous body shape. Cognitive behavioral therapy (CBT) was initiated without pharmacological intervention. After one year, he recognized dysfunctional patterns related to food and BI, reduced exercise duration, and reported greater flexibility in dietary habits, no longer experiencing guilt associated with occasional deviations from his routine.

The main clinical milestones, including BMI evolution, laboratory findings, therapeutic interventions, and the onset of obsessive behaviors are summarized in Fig. 1.

DISCUSSION

According to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-5), muscle dysmorphia is classified within the body dysmorphic disorder, in the obsessive-compulsive spectrum, though this classification remains controversial.^{2,5,8,10}

Affected individuals perceive themselves as insufficiently muscular despite normal or muscular appearance, engaging in compulsive exercise, restrictive diets and substance use, as repetitive responses to appearance concerns causing clinically significant distress across social, occupational, and other domains.^{2,6,8} Although primarily a psychiatric disease, it carries potentially significant repercussions on physical functioning.² Insight is frequently impaired, and the condition is associated with anxiety, social avoidance, depressed mood, neuroticism, and perfectionism.^{2,8,10} The DSM-5 criteria are summarized in Table 1.⁸

The disorder predominantly affects men, typically emerging during adolescence, a period of heightened vulnerability to body image concerns, and primarily affecting those aged 15 to 35 years.^{2,5,6}

The prevalence rate remains uncertain, given reliance on selected samples (athletes and bodybuilders). Furthermore, underdiagnosis persists due to limited clinical

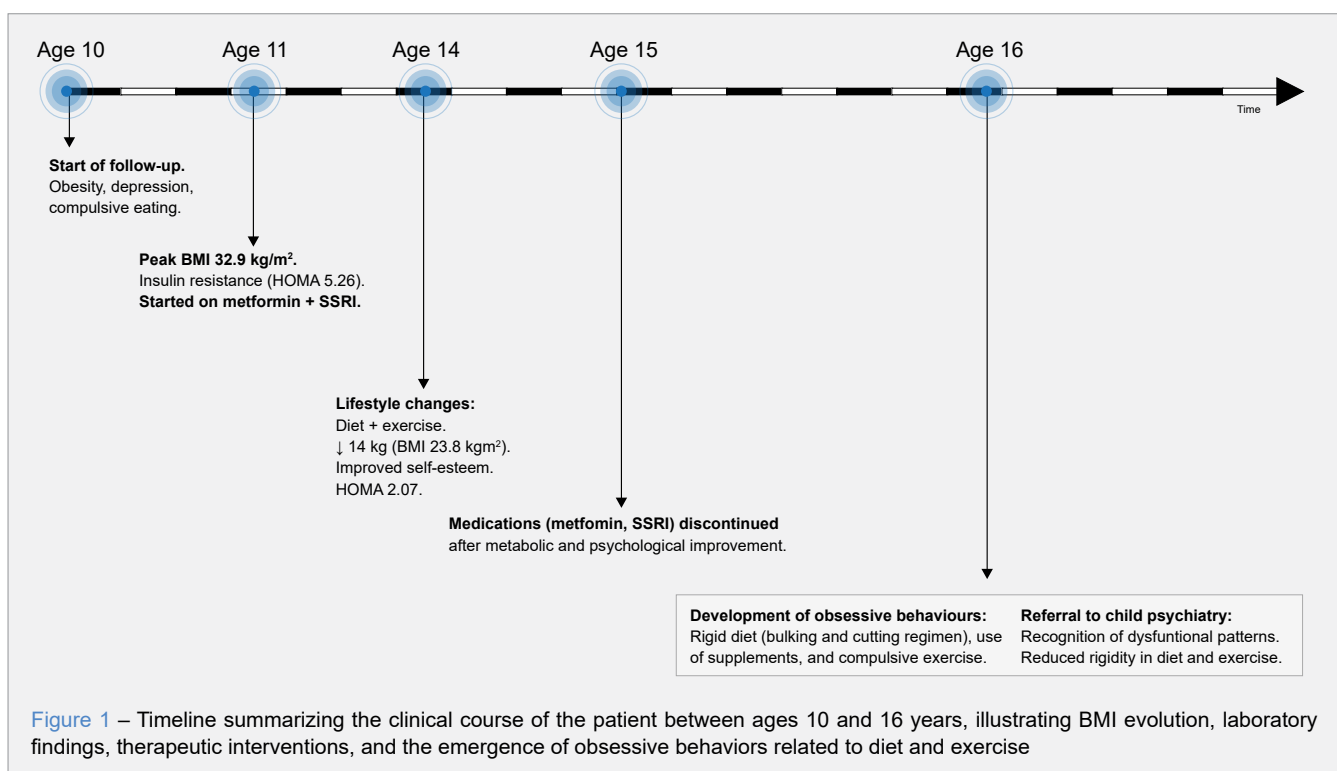


Table 1 – Diagnostic criteria for bigorexia according to DSM-5

A. Meets criteria for body dysmorphic disorder.

- 1 - Preoccupation with one or more perceived defects or flaws in physical appearance that are not observable or appear slight to others.
- 2 - At some point during the course of the disorder, the individual has performed repetitive behaviors or mental acts in response to the appearance concerns.
- 3 - The preoccupation causes clinically significant distress or impairment in social, occupational or other important areas of functioning.
- 4 - The appearance preoccupation is not better explained by concerns with body fat or weight in an individual whose symptoms meet diagnostic criteria for an ED.

B. Excessive preoccupation with the body, considering that his/her body shape is too small or not muscular enough.

Bigorexia diagnostic criteria: DSM-5 (A+B)

awareness, normalization of muscle-building behaviors, and significant help-seeking stigma.¹¹ Although longitudinal evidence is lacking, the literature suggests that muscularity-oriented behaviors and concerns are becoming increasingly common among adolescents.¹¹

The etiology remains poorly understood. Genetic and neurobiological factors, family history of obsessive-compulsive disorder and childhood abuse have been implicated.^{2,5,6,8} Media and social media platforms are particularly influential, promoting idealized muscular standards, and reinforcing compulsive behaviors.⁹ Obesity in adolescence may represent a predisposing factor to the development of muscle dysmorphia through several interrelated mechanisms, although longitudinal studies addressing this trajectory remain scarce.^{3,4} This is particularly relevant in Portugal, where obesity prevalence among adolescents is approximately 8% - 9%.¹¹ In the present case, the history of obesity, body dissatisfaction, and low self-esteem appears to have created vulnerability towards an obsessive pursuit of muscularity, with initial weight loss success and gym reinforcement acting as triggers for compulsive exercise and rigid dietary behaviors.

This condition is associated with the “bulking and cutting” regimen, which alternates periods of caloric surplus with periods of caloric deficit.⁹ Although widely promoted on social media, it carries significant health risks, including metabolic imbalances, nutritional deficiencies, asthenia, and impaired growth, particularly during adolescence.^{9,12}

Effective interventions for muscle dysmorphia remain limited. However, some studies suggest that CBT and SSRIs may be beneficial, as they are the first-line interventions for body dysmorphic disorder.^{8,10} In this case, and consistent with these recommendations, CBT was initiated without pharmacological intervention. The patient's profound fear of returning to his previous body shape guided the therapeutic approach, and after one year, he demonstrated progressive recognition of dysfunctional patterns with improved dietary and exercise flexibility. Treatment should be multidisciplinary, involving psychotherapy, restructured exercise, and nutritional re-education, aiming to promote psychological well-being and self-acceptance.^{8,10}

CONCLUSION

Muscle dysmorphia remains underdiagnosed and underrecognized, with an underestimated prevalence. This case highlights a condition where muscularity-oriented behaviors appear increasingly common among adolescents, illustrating how obesity, body dissatisfaction, and sociocultural pressures may converge as predisposing factors. Early identification and multidisciplinary intervention are essential to ensure a timely diagnosis, appropriate guidance, and prevent long-term complications.

Further investigation is warranted to better understand this phenomenon during a developmental stage that is inherently turbulent.

ACKNOWLEDGEMENTS

During the preparation of this manuscript, the authors used DeepL Write and ChatGPT to refine language and readability. The final text was carefully reviewed, edited, and approved by all authors, who take full responsibility for its content.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

IE: Conceptualization, writing - original draft.

MIS, ABS, FO: Writing - review and editing.

PF: Supervision, writing - review and editing.

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.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare.

FUNDING SOURCES

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

REFERENCES

1. Latorre-Román PÁ, Garrido-Ruiz A, García-Pinillos F. Versión española del cuestionario del complejo de Adonis; un cuestionario para el análisis del dimorfismo muscular o vigorexia. *Nutr Hosp*. 2015;31:1326-32.
2. Badenes-Ribera L, Rubio-Aparicio M, Sánchez-Meca J, Fabris MA, Longobardi C. The association between muscle dysmorphia and eating disorder symptomatology: A systematic review and meta-analysis. *J Behav Addict*. 2019;8:701-19.
3. Lusich R, Grunewald W, Smith A. Longitudinal relationships between negative attitudes towards obesity and muscle dysmorphia symptoms. *Eat Behav*. 2025;56:101948.
4. Nagata JM, Hur JO, Murakami K, Ganson KT, He J, Murray SB, et al. Muscle dysmorphia in adolescents and young adults. *Lancet Child Adolesc Health*. 2026;10(2):122-34.
5. Orrit G, Pablos A, Guzmán FJ. Muscle dysmorphia: predictive and protective factors in adolescents. *Cuad Psicol Deporte*. 2019;19:1-11.
6. Alencar AS, Nascimento LB, Soares CF, Bressera MG, Brito NL. Vigorexia: a danger in the search of the ideal body. *Int J Soc Psychiatry*. 2020;66:726-27.
7. Mitchison D, Mond J, Griffiths S, Hay P, Nagata JM, Bussey K, et al. Prevalence of muscle dysmorphia in adolescents: findings from the EveryBODY study. *Psychol Med*. 2021;51:2199-206.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
9. Ganson KT, Cunningham ML, Pila E, Rodgers RF, Murray SB, Nagata JM. "Bulking and cutting" among a national sample of Canadian adolescents and young adults. *Eat Weight Disord*. 2022;27:3759-65.
10. Murray SB, Griffiths S. Adolescent muscle dysmorphia and family-based treatment: a case report. *Clin Child Psychol Psychiatry*. 2015;20:324-30.
11. Oliveira A, Araújo J, Severo M, Correia D, Ramos E, Torres D, et al. Prevalence of general and abdominal obesity in Portugal: comprehensive results from the National Food, Nutrition and Physical Activity Survey 2015–2016. *BMC Public Health*. 2018;11:614.
12. Montani JP, Schutz Y, Dulloo AG. Dieting and weight cycling as risk factors for cardiometabolic diseases: who is really at risk? *Obes Rev*. 2015;16:S7-18.

Alopecia Neoplastica from Breast Carcinoma: When Hair Loss Hides Something Else

Alopecia Neoplásica por Carcinoma da Mama: Quando a Alopecia Esconde Algo Mais

António MAGARREIRO-SILVA ^{✉1}, Joana NOGUEIRA², Ângela RODA ¹
Acta Med Port 2026 Sep;39(9):563-564 • <https://doi.org/10.20344/amp.24469>

Keywords: Alopecia; Breast Neoplasms; Skin Neoplasms/secondary
Palavras-chave: Alopecia; Neoplasias da Mama; Neoplasias da Pele/secundária

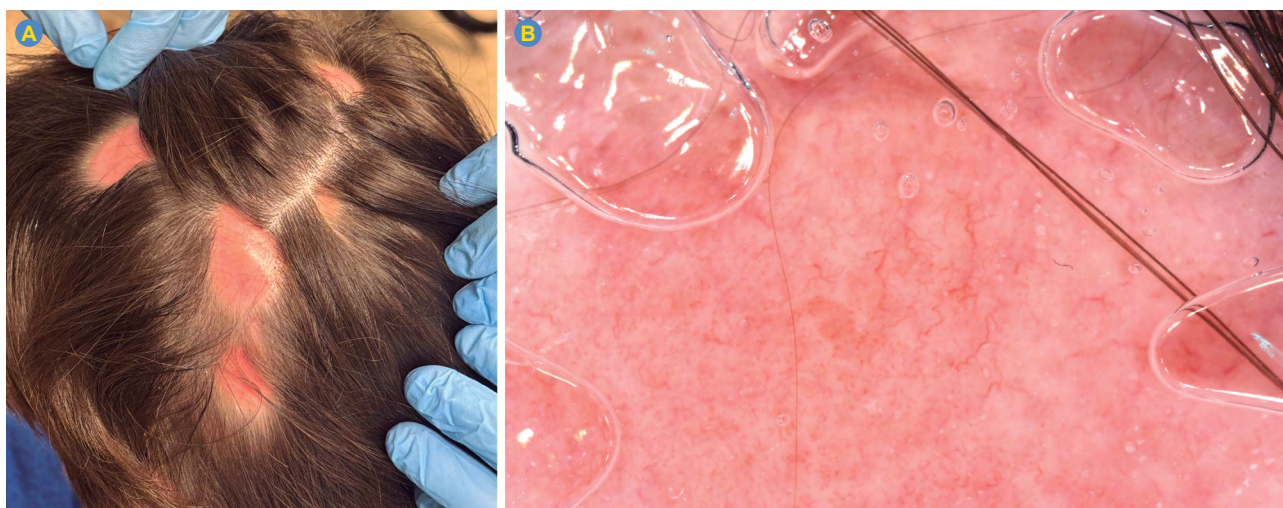


Figure 1 – Firm erythematous alopecic plaques on the scalp (A). Dermoscopy (10x) showing milky-red areas and polymorphous vessels (linear-irregular, arborising and dotted) (B).

A 63-year-old woman presented with an eight-month history of multiple round alopecic plaques in the parieto-occipital region, associated with erythema and firm induration (Fig. 1A), previously treated with topical clobetasol, without improvement. She had a history of hormone receptor-positive breast carcinoma treated in 2006 and in 2013 for a local recurrence, having been in remission since then. The dermoscopy showed milky-red areas and polymorphous vessels (Fig. 1B) and the biopsy demonstrated dermal infiltration by an epithelial carcinoma with glandular and trabecular architecture. The immunohistochemistry confirmed the diagnosis of a cutaneous metastasis from breast carcinoma (ER/PR 100% positive, CK7+, CK20-, HER2-), and staging positron emission tomography/computed tomography revealed multiple concomitant blastic bone metastases. She was referred to Oncology and started therapy with letrozole and ribociclib, with improvement of the erythema and in-

duration of the lesions. Alopecia neoplastica is uncommon but should be considered when indurated alopecic plaques arise in patients with a history of malignancy, particularly breast carcinoma.^{1,2}

ACKNOWLEDGMENTS

The authors declare that no AI tools were used during the preparation of this work.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

AMS: Collection of clinical data, manuscript preparation.

JN: Manuscript review.

ÂR: Photographic documentation. Manuscript review.

PROTECTION OF HUMANS AND ANIMALS

The authors declare that the procedures were followed according to the regulations established by the Clinical

1. Dermatology Department. Hospital Garcia de Orta. Unidade Local de Saúde Almada-Seixal. Almada. Portugal.

2. Pathology Department. Hospital Garcia de Orta. Unidade Local de Saúde Almada-Seixal. Almada. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** António Magarreiro-Silva. antonio.magarreiro.silva@ulsas.min-saude.pt

Recebido/Received: 09/01/2026 - **Aceite/Accepted:** 27/04/2026 - **Publicado Online/Published Online:** 22/06/2026 - **Publicado/Published:** 01/09/2026
Copyright © Ordem dos Médicos 2026



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. Vezzoni R, Toffoli L, Conforti C, Dri A, Retrosi C, di Meo N, et al. Breast cancer-related neoplastic alopecia: a case report and review of the literature. *Skin Appendage Disord.* 2021;7:339-45.
2. Santos BS, Macêdo EC, Scabello BN, Grossi PP, Valente NY. Dermoscopy of neoplastic alopecia secondary to cutaneous metastasis from breast carcinoma. *An Bras Dermatol.* 2024;99:742-5.

PATIENT CONSENT

Obtained.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare.

FUNDING SOURCES

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

INTRODUCTION

Generalized pustular psoriasis (GPP) is a rare, immune-mediated, and potentially life-threatening skin disease characterized by widespread sterile pustules on an erythematous base, often requiring urgent care due to risks of sepsis and multisystem organ failure.¹⁻⁶ It is now recognized as a distinct clinical and immunopathological entity, separate from plaque psoriasis (estimated to coexist in approximately half of cases), with differences in genetic, phenotypic, and immunobiological characteristics.^{5,7-9}

Epidemiological data on generalized pustular psoriasis remains scarce, reflecting the rarity of the condition. Global prevalence estimates range from 1.8 to 124 cases per million, highlighting substantial ethnic and geographical variability.^{5,10-12} Most cases affect adults with a median age at diagnosis of ~50 years.^{5,12-14} A recent multi-center Portuguese study found that approximately two-thirds of patients were women, with a mean age of 55 years.¹⁵ Among psoriasis patients, GPP prevalence is estimated at 0.6% to 2.4%.^{5,11}

Generalized pustular psoriasis follows a heterogeneous clinical course, ranging from isolated acute flares to chronic or relapsing forms, often overlapping in presentation and severity.⁵ Flares may occur spontaneously or be triggered by corticosteroid withdrawal, infections, medications, pregnancy, vaccination, hypocalcemia, and stress.^{5,16-19}

Although GPP etiology remains unclear, emerging evidence points to a multifactorial interplay of genetic, environmental, and immune dysregulation factors. Mutations in genes like IL36RN underscore the central role of the interleukin (IL)-36 pathway in GPP pathogenesis.^{5,16,20} IL-36, a member of the IL-1 cytokine family, is markedly upregulated in GPP lesions and promotes activation of T cells and neutrophils, leading to their accumulation in the epidermis and the rapid formation of sterile pustules.^{20,21} The understanding of the role of this pathway in GPP led to the recent development of targeted therapies, but regardless of these advances, most patients with GPP require inpatient care during flares, and rapid, effective treatment remains a clinical priority.^{5,16,18}

Optimal treatment should achieve rapid control of cutaneous and systemic inflammation while ensuring sustained prevention of flare recurrence and maintaining an acceptable safety profile.^{5,22} Spesolimab, administered as a single 900 mg intravenous dose over 90 minutes, with an optional second dose within one week if clinically indicated,²³ is currently the only treatment approved in Europe and the United States for the treatment of GPP flares, in adults and adolescents.²³⁻³⁰ In the pivotal trial, more than half of patients achieved pustule clearance by week one, with many maintaining response beyond the initial dose.²⁴ Other biologics and systemic agents like tumor necrosis factor (TNF) inhibi-

tors, IL-23 and IL-17 inhibitors, methotrexate, ciclosporin, and retinoids are frequently employed off-label, but their efficacy can vary considerably.⁵

The absence of standardized diagnostic strategies and national treatment guidelines for GPP leads to inconsistencies in clinical practice and restricts the availability of advanced therapies across healthcare facilities. Considering these challenges, a national expert panel (EP) was convened to gather insights from Portuguese dermatologists representing diverse regions and institutional settings. The goal was to document real-world practices, identify persistent gaps in care, and outline opportunities for clinical, organizational, and health policy improvement. This article presents the main insights from the EP, considering recent literature on the subject.

METHODS

A panel of seven dermatologists with expertise in GPP management in Portugal participated in the virtual GPP Expert Meeting held in June 2025.

The discussion was structured in two working groups, each led by a moderator and comprising dermatologists from different healthcare units ensuring diverse perspectives. Discussed topics included the GPP patient journey, therapeutic goals, and healthcare resource utilization.

Qualitative, descriptive analytical framework was applied to synthesize insights, focusing on thematic analysis of the discussion areas. The aim was to identify common challenges and expert recommendations to inform future clinical practice and research on GPP in Portugal. Specifically, to (1) explore expert perspectives on the patient journey, diagnostic pathways, and therapeutic goals in GPP; (2) identify current barriers and practice variations in GPP care across Portugal; and (3) provide context-specific recommendations to support timely diagnosis, optimized treatment, and better coordination of care, ultimately improving outcomes in this challenging disease.

To contextualize the EP perspectives and statements presented in the following sections, relevant literature shared as initial project background was integrated throughout the results, framing the discussion within the current state of the art and supporting comparison with existing evidence and international recommendations.

GENERALIZED PUSTULAR PSORIASIS MANAGEMENT, STATE-OF-THE-ART, AND EXPERT INSIGHT

Patient journey

Typical pathways to dermatology care

Generalized pustular psoriasis flares may escalate rapidly, and their severity and unpredictability can lead to life-threatening complications, namely infections, sepsis,

cholangitis and hypocalcemia.^{14,17} Given these risks, GPP demands prompt and accurate diagnosis, timely initiation of effective treatment and, in most cases, inpatient management.^{18,19}

Experts insight: “GPP is a potentially life-threatening condition that requires prompt and effective treatment.”

Due to the urgent nature of GPP, most patients are referred to dermatology through emergency departments (ED) rather than routine outpatient services. Even those already under outpatient, routine dermatological care, often present to ED during flares. In hospitals without dermatology care, patients are transferred to tertiary centers, and those seen in private care are often redirected to public ED for proper treatment (Fig. 1). An Italian Delphi consensus similarly identified ED and general practitioners as the most common first points of care for GPP patients, followed by referral to dermatologists for specialist management.³¹

Variability in access, diagnostic challenges, and follow-up

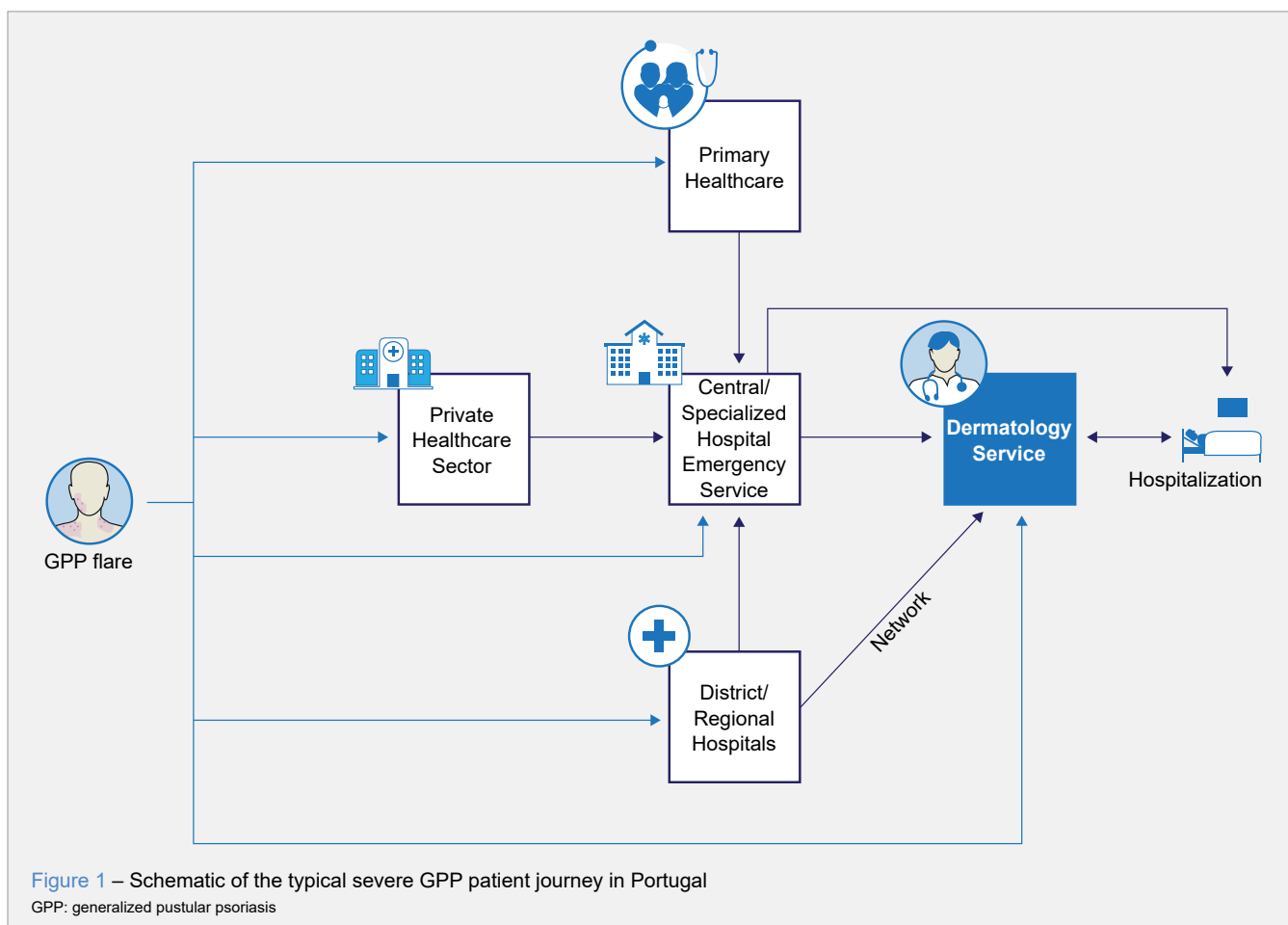
While ED are the main entry point for GPP patients requiring urgent dermatological care, the EP noted significant

regional disparities in diagnostic accuracy and referral practices. In many cases, GPP is often underrecognized, especially in mild or atypical cases, due to limited awareness among non-dermatologists, and is frequently misdiagnosed as an infectious disease, leading to inappropriate treatment and delays in effective therapy.^{31,32}

Although visible symptoms and systemic signs may prompt referral, underdiagnosis and delays persist.³¹ To address this, the EP emphasized the need for improving awareness and recognition of GPP among general practitioners, emergency physicians, and internal medicine physicians.

Experts insight: “The EP strongly recommended the implementation of targeted medical educational programs for emergency and primary care teams to improve early recognition and accelerate dermatology referrals, alongside specific training for emergency care teams to improve early recognition during acute flares.”

Access to dermatology services varies by hospital infrastructure, particularly the availability of on-call or acute care dermatology. Without such support, patients may face delays or require transfer to specialized centers. The absence



of dermatologists in some ED creates geographic variability in care. In some regions, local hospitals are integrated into referral networks led by tertiary centers, allowing faster triage and, in some cases, remote diagnosis via clinical photographs.

Experts insight: "The EP strongly advocated simplified referral processes, enabling faster access to dermatology services. They also stressed the importance of promoting direct patient pathways, particularly in urgent cases, to minimize unnecessary delays and optimize coordination between ED, primary care, and dermatology units."

Due to the relapsing nature of GPP, ongoing hospital-based follow-up is essential, with open-access models allowing rapid return during flares. After diagnosis, patients are rarely referred back to primary or private care, as consistent hospital dermatology follow-up is key to disease control and patient trust. Occasionally, discharge may be considered following prolonged remission and systemic therapy discontinuation.

Outpatient care, often delivered in hospital- or community-based clinics, supports long-term monitoring and prevention.³³ Follow-up frequency is tailored to disease severity and history, typically every three months, extending to six months if stable. Teleconsultations may be used in selected cases, but flare-ups trigger more frequent monitoring.

Diagnosis and clinical evaluation

Generalized pustular psoriasis is a rare, chronic neutrophilic dermatosis with a relapsing-remitting course and considerable clinical heterogeneity. Flare frequency, intensity, and duration vary widely, both between patients, and across episodes in the same individual.^{5,14,17}

The most severe presentation involves sudden eruption of numerous sterile pustules (2 - 3 mm), which may coalesce into lakes of pus.⁴ Affected skin is erythematous, edematous, and often painful, pruritic, or burning; erythroderma may occur.⁶ Systemic signs are common (fever, fatigue, malaise, elevated inflammatory markers), with possible arthralgia, peripheral edema, and mucosal involvement.^{2,5,8,17-19}

Diagnostic approach: clinical criteria, role of biopsy, differential diagnoses

Classically characterized by widespread pustules on non-acral skin, not restricted to pre-existing psoriatic plaques, GPP diagnosis is primarily clinical, based on patient history, physical examination, laboratory tests, and histopathology to exclude differential diagnoses.^{5,9,18,19} A thorough medical history is essential, focusing on skin involvement pattern, prior or current plaque psoriasis, recent infections, and medications.⁵

Experts insight: "GPP diagnosis relies mostly on clinical

features. The EP emphasized the need to integrate patient history, physical examination, and laboratory tests (including complete blood count, renal and liver function tests, serum albumin levels and electrolyte balance and inflammatory markers) to ensure a comprehensive diagnostic approach."

Laboratory evaluation is key to assessing systemic inflammation and identifying potential complications during GPP flares. Common findings include leukocytosis with neutrophilia, anemia, elevated C-reactive protein, increased erythrocyte sedimentation rate, hypoalbuminemia, and hypocalcemia. Blood tests also help detect complications, such as kidney or liver dysfunction. Arterial blood analysis is recommended to identify hypocalcemia, electrolyte imbalances, and potential respiratory compromise. In the presence of significant systemic inflammatory signs, blood cultures should be performed to rule out superimposed infection or sepsis.^{5,17-19}

Skin biopsy can complement the differential diagnosis with other pustular dermatoses, but is not required to diagnose GPP, as histologic findings are often nonspecific and may overlap with other pustular dermatoses, particularly acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), drug-induced pustular reactions and other rare pustular disorders.^{5,18}

Experts insight: "The EP emphasized that the skin biopsy result should not delay treatment, given the life-threatening nature of GPP. Nonetheless, it may provide supportive evidence for diagnosis and assist in ruling out mimickers."

Histologically, GPP shares features with plaque psoriasis, including parakeratosis (retention of nuclei in the stratum corneum), acanthosis (epidermal thickening due to keratinocyte hyperproliferation), hyperkeratosis, elongated rete ridges (elongated epidermal projections into the dermis), thinning of the suprapapillary epidermis, and capillary dilation. Subcorneal macropustules and superficial mononuclear infiltrates are common. The histopathological hallmark is the spongiform pustule of Kogoj, resulting from the accumulation of neutrophils within edematous intercellular spaces, leading to keratinocyte apoptosis. Compared to AGEP, GPP pustules are more superficial, show more apoptotic keratinocytes, and lack eosinophils, aiding differential diagnosis.^{5,8,14,17,18,34,35}

However, the classification and definitive diagnosis of GPP remains complex, partly reflecting the lack of standardized international criteria. The development of globally accepted guidelines could improve early recognition, ensure more consistent management, and facilitate exclusion of mimicking conditions requiring different treatments.⁵ Although genetic testing is not yet routine, approaches such as IL36RN mutation analysis may enhance diagnostic accuracy in the future.^{5,19}

Experts insight: "The EP acknowledged that IL36RN mutation testing is rarely requested in clinical practice and does not influence current treatment decisions. While its diagnostic value is acknowledged in specific contexts, clinical decision-making continues to rely primarily on patient history, physical examination, and laboratory findings, which remain the cornerstone of GPP diagnosis."

Utility and limitations of severity assessment tools

Despite the clinical heterogeneity of GPP, the routine use of standardized severity assessment tools remains limited in practice.¹⁴ Among the validated instruments, the Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment (GPPGA) is a visual analogue scale used to rate disease severity,^{5,36,37} mainly in clinical trials, with limited relevance in everyday care.

Routinely, clinical assessment tends to prioritize the extent of skin involvement and systemic manifestations. The pustule sub-score within the GPPGA is important for clinical trial endpoints and regulatory purposes but is rarely used in real-world practice, although its value as a standardized measure is recognized.

Experts insight: "The EP agreed that disease severity is primarily driven by systemic involvement and complications (e.g., cholangitis, infections, renal failure, and hypocalcemia) as well as the extent of skin involvement, with clinical evaluation focusing on these aspects rather than formal scoring tools."

The broader adoption of tools, such as the GPPGA in clinical settings, would require targeted training and education initiatives to familiarize dermatologists and other specialists with its use and interpretation. Without such efforts, implementation outside the context of clinical research remains unlikely.

Management and treatment goals

Pharmacological strategies overview

The GPP treatment often relies on approaches used for plaque psoriasis, despite significant differences between the two. In the absence of global guidelines, management depends on clinical judgment and local resources, using a multidisciplinary strategy that includes classical systemic drugs, biologics, and supportive care.

In Portugal, conventional systemic therapies, such as acitretin, ciclosporin, and methotrexate have been historically used off label in GPP. Ciclosporin is preferred for its rapid onset of action, while acitretin has a slower onset (2 - 3 weeks), and methotrexate is reserved for selected cases where other options are contraindicated. Biologics, including anti-TNF drugs, IL-17 and IL-23 inhibitors, have emerged as additional options, although their use is mostly supported by case reports and small case series.⁵

Recognition of the IL-36 pathway as a key driver of GPP has led to targeted therapies. Spesolimab, an IL-36 receptor antagonist, is the only approved treatment for flare management and prevention in adults and adolescents.^{5,16,23,28-30,38} It has redefined GPP care as the first mechanism-based, indication-specific option, offering rapid efficacy with a favorable safety profile and marking a shift toward precision medicine.

Experts insight: "Spesolimab has emerged as a first-line treatment due to its rapid efficacy controlling disease activity and favorable safety profile."

Available agents for GPP flares and prevention of flare-ups are presented in Table 1.

Therapeutic goals and disease control

Generalized pustular psoriasis therapeutic goals include both short- and long-term objectives. Short-term goals focus on stopping new pustules and rapid pustule clearance, controlling systemic symptoms, and preventing complications. Long-term goals include maintaining remission, preventing flares, managing comorbidities, and restoring quality of life (QoL).^{5,9,39}

Experts insight: "Short term treatment goals include stopping pustule formation, resolving skin lesions and systemic symptoms, and normalizing laboratory parameters."

Treatment efficacy is increasingly measured by dynamic markers such as time to complete pustule clearance and resolution of systemic symptoms, practical and meaningful endpoints in trials and real-world care.

Experts insight: "The EP noted that systemic improvement often lags behind cutaneous resolution, with clinically meaningful response generally expected within 1 - 2 weeks with new target therapies, a marked contrast to past standards, when 2 - 3 months of hospitalization were often required."

However, managing both cutaneous and systemic manifestations remains challenging due to potential complications from GPP flares, a major concern especially in patients with comorbidities and outside hospital settings. These include infections and sepsis, electrolyte imbalances, kidney and liver dysfunction, cardiovascular failure, malnutrition, neutrophilic cholangitis, respiratory distress, arthritis, diabetes, and metabolic syndrome.^{5,18}

Experts insight: "Addressing potentially life-threatening complications is essential for achieving comprehensive disease control."

The recent availability of targeted therapies, like spesolimab, has transformed treatment expectations. While past approaches involved prolonged disease and gradual improvement, the EP emphasized that current strategies prioritize rapid resolution, early stabilization, and flare prevention. Therefore, treatment strategies should extend

Table 1 – Therapeutic approaches for GPP flares and prevention of flare-ups

	Treatment	Action mechanism	Regulatory status
Conventional systemic therapies	Cyclosporine	Calcineurin inhibitor	Off label
	Methotrexate	Antimetabolite that inhibits folate-dependent enzymes	Off label
	Acitretin	Retinoid (oral)	Off label
	Corticosteroids	Broad immunosuppressive effects	Off label
Biologic therapies	Adalimumab	TNF inhibitor	On label for GPP flares in Japan Off label in Europe and US
	Infliximab	TNF inhibitor	On label for GPP flares in Japan Off label in Europe and US
	Secukinumab	IL-17A inhibitor	On label for GPP flares in Japan Off label in Europe and US
	Ixekizumab	IL-17A inhibitor	On label for GPP flares in Japan Off label in Europe and US
	Brodalumab	IL-17 receptor antagonist	On label for GPP flares in Japan Off label in Europe and US
	Ustekinumab	IL-12/IL-23 inhibitor	Off label
	Risankizumab	IL-23 inhibitor (p19 subunit)	On label for GPP flares in Japan Off label in Europe and US
	Guselkumab	IL-23 inhibitor (p19 subunit)	On label for GPP flares in Japan Off label in Europe and US
	Spesolimab	IL-36 receptor antagonist	On label for GPP flares and prevention. Approved by FDA and EMA

EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; GPP: generalized pustular psoriasis; IL: interleukin; TNF: tumor necrosis factor; US: United States

beyond flare resolution to include the prevention of systemic complications and the improvement of patients' QoL.

Experts insight: "The EP emphasized that no new pustule formation within the first week, with complete pustular resolution within one month, represents a realistic target in the current therapeutic landscape. Systemic symptoms should improve within this timeframe as well."

Due to chronicity or frequent recurrence of GPP, many patients require ongoing management to prevent recurrent flares and control residual disease. Although spesolimab is approved in Portugal as monotherapy for treating and preventing GPP flares in adults and adolescents, access to preventive dosing remains limited in practice. Still, the panel considered continued therapy clinically relevant for selected patients, especially those with frequent (> 1/year) or severe flares, prolonged exacerbations, or residual inflammation between flares (e.g., erythema or desquamation). In such cases, subcutaneous spesolimab may be needed chronically to maintain control and prevent recurrence. The EP also noted that over 50% of patients on maintenance therapy may still show active disease, though mild to moderate, reinforcing the need for individualized long-term strategies.

Experts insight: "Preventing flares, improving QoL, and reducing systemic complications are key long-term goals. In patients with recurrent flares or persistent low grade systemic inflammation (e.g., elevated inflammatory markers

in the absence of visible skin symptoms), the decision to continue therapy between flares, particularly with biologics, may be clinically justified."

Long-term disease control strategies vary by individual presentation. In patients with concomitant plaque psoriasis, topical treatments may suffice for mild disease, whereas systemic agents are used in more severe forms. In the absence of plaque psoriasis, therapy for flare prevention may include retinoids, methotrexate, or biologics, depending on clinical severity and patient profile. Preventing recurrence additionally involves patient education and trigger identification, although formal prevention strategies remain non-standardized.

Treatment decision-making and risk considerations

Therapeutic decisions in GPP must consider disease severity, comorbidities and patient's age and sex (due to teratogenic risks of certain systemic treatments). Additional considerations include urgency of disease control, treatment access, cost, and the overall impact on QoL. Treatment selection is thus highly individualized and often guided by urgency, tolerability, and care setting.

The setting (outpatient *versus* inpatient) can influence therapeutic choices. While mild cases may be managed as outpatients, admission can expedite diagnosis and access to biologics.

Efficacy and safety also impact treatment selection. The EP noted that older off-label systemic agents, though still used, may pose substantial risks in fragile patients, particularly due to the risk of immunosuppression-related complications, like sepsis. These concerns, combined with the need for rapid action, support the growing preference for the approved, on label targeted therapies in both acute and preventive settings.

One specific consideration involves latent tuberculosis screening prior to spesolimab initiation. While typically recommended before biologics, testing delays may conflict with the urgency of treating acute flares. Evidence supports that in patients without clinical signs of active tuberculosis or known risk factors (e.g., exposure, residence in endemic areas), spesolimab initiation should not be delayed. Testing can occur concurrently or soon after starting treatment, as early intervention is critical to reduce GPP-related morbidity and mortality.³⁸

Experts insight: “In cases without significant tuberculosis risk factors, the EP agreed that treatment with spesolimab should not be delayed by tuberculosis screening. Testing can proceed concurrently or after treatment initiation, as prompt intervention takes precedence in acute GPP flares.”

Access challenges and future perspectives

IL-36 inhibitors, including spesolimab, represent a paradigm shift in GPP management, given its targeted mechanism, rapid onset of action, and favorable safety profile, with the added potential to shorten hospitalizations. However, limited access to these novel therapies remains a major barrier, restricting their use in preventive or maintenance settings, even when clinically justified.¹⁸ The EP stressed the need for clear clinical indications and improved reimbursement pathways to ensure timely access to effective treatments, a critical factor to reducing morbidity and mortality in GPP.^{18,40} Open questions also remain regarding optimal long-term use, including re-dosing criteria and indications for patients with infrequent flares.

Experts insight: “The EP strongly urged timely access to spesolimab, given the increased mortality risk associated with this rapidly progressive and life-threatening disease.”

Healthcare resource utilization

Generalized pustular psoriasis’ burden on healthcare systems reflects its rarity, clinical severity, and need for specialized, multidisciplinary care. Moreover, the economic and personal impact of psoriasis, including GPP, justifies appropriate healthcare expenditure to ensure effective treatments and disease control.⁴¹

Patterns of resource use: emergency care, hospitalizations, diagnostic testing and outpatient management

Generalized pustular psoriasis flares carry significant morbidity and mortality, and can rapidly progress to life-threatening complications, with over half of patients requiring prolonged hospitalization and many needing intensive care units (ICU) admission. Average hospital stays last ~10 days, with a maximum of 44 days, with flares typically lasting 16 days.^{38,40} The reported mortality rate reaches up to three deaths per 100 patient-years, with sepsis and multiorgan failure as the leading causes.^{18,38,42}

Experts insight: “The EP unanimously confirmed that hospital admission is the standard practice during GPP flares, as systemic severity is often underestimated in outpatient settings and generally becomes fully recognized only after admission.”

Managing systemic complications often requires collaboration with internal medicine and intensive care teams to address organ dysfunction, infections, and other acute issues. Despite advances in care, ICU admission remains common. French national claims databases show ~25% of hospitalized GPP patients required ICU care during flares, with a mean stay of 18 days.^{24,43} Italian data similarly reflect high burden, with about half of patients hospitalized during flares, mainly in internal medicine or dermatology wards. Although ICU use was lower in this cohort, flares still led to substantial healthcare resource use.³¹

Beyond hospitalization, GPP management involves extensive diagnostic tests, such as laboratory and microbiological analyses, to exclude infections, electrolyte imbalance and other conditions, increasing healthcare demands.

Economic and logistical implications of inpatient care

Hospital admissions, particularly ICU stays, are major drivers of GPP-related healthcare costs. It imposes a markedly higher burden than plaque psoriasis, with greater morbidity, systemic complications, and resource demands. Generalized pustular psoriasis is linked to substantially higher direct and indirect medical and pharmacy costs than in plaque psoriasis or the general population.⁴⁴⁻⁴⁶ A significant portion stems from medications, especially biologics and targeted therapies. However, upfront expenses may be offset by reduced hospital stays, ICU admissions, and broad immunosuppression. Spesolimab is expected to accelerate flare resolution, potentially shortening hospitalizations, reducing intensive care needs, long-term immunosuppressive use, and complication risks.^{24,47-53} These effects contribute to more efficient resource use and overall cost reduction.

Despite high costs, the EP noted that improving access to effective therapies could significantly reduce the

economic burden by enhancing disease control and preventing complications.

Experts insight: "The EP expressed concern regarding the high costs associated with hospitalization, particularly in intensive care settings. Earlier and broader access to novel targeted therapies, such as spesolimab, may improve cost-effectiveness by reducing hospital length of stay and overall healthcare resource use during acute flares, and, ultimately, by lowering hospitalization rates."

Access barriers to dermatologists and specialized centers

Access to dermatologic care remains uneven.

Limited availability of dermatologists, particularly during weekends or off-hours, can delay diagnosis and treatment initiation, increasing the risk of severe complications.⁵⁴ Geographic disparities worsen these issues, as patients in rural or remote areas often face delays and reduced access to specialized care, leading to suboptimal disease control.

Experts insight: "The EP emphasized that shortages of specialized dermatology support in some public hospitals hinder timely and effective management of GPP."

Despite the complexity of care required, the EP noted that dermatology beds and inpatient dermatology infrastructure are increasingly limited, with insufficient on-call dermatologist availability. In many hospitals, management depends on interhospital collaboration and centralized urgent care networks. Similar shortages are reported in other European settings, namely Italy, where experts cited this as a barrier to timely admission and efficient resource use.³¹ To address these gaps, the EP emphasized strengthening referral pathways to existing reference centers, ensuring systematic referral of all GPP patients to specialized units with appropriate expertise and resources.

Experts insight: "The EP advocated systematic referral of GPP patients to specialized centers to ensure timelier and more coordinated care."

Teledermatology emerged as a valuable tool to expand access to specialist consultations, particularly for patients in medically underserved or remote areas, helping to overcome geographic and logistic barriers to dermatologic care.^{54,55}

Experts insight: "The EP supported the expansion of teledermatology networks to reduce geographical inequities and ensure broader access to specialized dermatologic care."

Optimizing treatment regimens, particularly through timely use of targeted therapies, is essential to enhance the cost-effectiveness of care and improve both outcomes and QoL.^{31,41,56}

Experts insight: "Accelerating access to approved therapies was identified as a critical priority to improve clinical

outcomes and reduce long-term healthcare costs, including hospitalization and ICU burden."

Expert recommendations

Table 2 summarizes the recommendations formulated to guide clinicians, healthcare institutions, decision-makers, payors and patients in GPP management.

CONCLUSION

This expert perspective offers key insights into current challenges and opportunities in GPP management in Portugal. Despite advances in disease understanding and targeted therapies, major gaps persist in diagnosis, treatment access, and healthcare organization.

The EP strongly recommended structural measures to improve GPP care. Priorities included enhancing early recognition by non-dermatologists, streamlining referrals, and expanding access to effective therapies, especially spesolimab, a perceived key for rapid control. The EP also stressed multidisciplinary care, timely treatment during flares, and long-term strategies to prevent recurrences and systemic complications. Optimizing resource use through earlier diagnosis, faster access and better care coordination was highlighted as essential to improve outcomes and reduce costs.

This article calls on clinicians, healthcare institutions, and decision-makers to act on these recommendations without delay, aiming at ensuring equitable access to effective care and improving quality of care and clinical outcomes for patients with GPP.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors declare that ChatGPT was used to summarize a few paragraphs of the text. After using this tool, the content was reviewed and edited by the authors, who assume full responsibility for the content.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

TT, MG: Conceptualization, methodology, investigation, supervision, project administration, validation, and writing - review & editing.

AR, CM, JF, MJC, MJG: Investigation, resources, validation, and writing - review & editing.

All authors participated in the expert panel meeting, critically reviewed the manuscript, and approved the final version.

CONFLICTS OF INTEREST

TT received consulting fees from AbbVie, Amgen, Arena Pharmaceuticals, Biocad, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Celgene, J&J, LEO Pharma, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Samsung-Bioepis, Sanofi-Genzyme,

Table 2 – Expert recommendations to optimize patient care and healthcare resource use in GPP

1.	Treatment urgency and efficacy	GPP is a potentially life-threatening condition that requires prompt and effective treatment.
2.	Raise disease awareness	Enhance GPP awareness among non-dermatology healthcare professionals, particularly family physicians, emergency physicians, and internal medicine physicians, to reduce misdiagnosis, underdiagnosis and diagnostic delays.
3.	Targeted education	Implement targeted medical educational programs for emergency and primary care teams to improve early recognition and accelerate dermatology referrals.
4.	Streamline referral pathways	Simplify and expedite referral processes to ensure rapid access to dermatology services, particularly in acute settings.
5.	Diagnostic precision	GPP diagnosis is based on a thorough clinical assessment, including medical history, physical examination, and laboratory tests (including complete blood count, renal and liver function, inflammatory markers).
6.	Rational use of skin biopsy	Skin biopsy is not required for the diagnosis. Histopathologic findings may support the diagnosis in selected cases but should not delay GPP management.
7.	Limited genetic testing	Restrict IL36RN genetic testing to specific cases, as it has no current impact on treatment decisions or routine practice.
8.	Prioritize clinical evaluation	Prioritize clinical evaluation to assess disease severity, focusing on systemic involvement and skin extent, reserving GPPGA scale for clinical trials and regulatory purposes, as it has limited utility in clinical practice.
9.	Define clear treatment goals in acute flares	Short-term treatment goals include stopping new pustule formation, pustule clearance, resolution of systemic symptoms, and normalization of laboratory parameters.
10.	Long-term disease control goals	Focus on preventing flares, improving QoL, and reducing systemic complications as key long-term goals.
11.	Flare prevention and education	Educate patients on trigger avoidance and self-monitoring to support early identification of flares and reduce preventable exacerbations.
12.	First line treatment	Use spesolimab as a first-line treatment for flare management, given its rapid efficacy controlling disease activity and favorable safety profile.
13.	Timely therapeutic response	A clinically meaningful response is generally expected within 1-2 weeks, particularly with spesolimab.
14.	Therapeutic expectations	Define early treatment success as the absence of new pustules within the first week and complete pustular resolution within one month.
15.	Long-term management strategy	In patients with frequent or recurrent flares, or persistent low-grade systemic inflammation (e.g., elevated inflammatory markers in the absence of visible skin symptoms), chronic maintenance treatment may be clinically justified to prevent recurrence.
16.	Patient monitoring	Establish individualized follow-up plans, typically every 3 months, with flexibility to intensify during active phases and space out during stable remission.
17.	Expedite therapy in flares	Treatment with spesolimab should not be delayed by tuberculosis screening. Testing can proceed concurrently or after treatment initiation.
18.	Ensure timely access to effective therapies	Timely access to spesolimab is strongly urged, given the increased mortality risk associated with this rapidly progressive and life-threatening disease.
19.	Cost-effectiveness	Although associated with high upfront costs, spesolimab may reduce long-term expenditure by decreasing the need for prolonged hospitalization and for intensive care.
20.	Recognize healthcare burden	GPP imposes substantial healthcare utilization, including frequent hospitalizations and emergency care needs.
21.	Optimize referral pathways	Ensure systematic referral of GPP patients to specialized centers to guarantee timely and coordinated care.
22.	Leverage teledermatology	Expand teledermatology use to support remote diagnosis, follow-up, and expedite specialist input, especially in underserved areas.
23.	Accelerate access to approved therapies	Prioritize rapid and equitable access to approved therapies to improve clinical outcomes and reduce long-term healthcare costs.

GPP: generalized pustular psoriasis; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; IL36RN: interleukin-36 receptor antagonist; QoL: quality of life

Sandoz, STADA, and UCB; and honoraria for lectures, presentations, speakers bureaus, manuscript writing or educational events from AbbVie, Almirall, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Celgene, J&J, LEO Pharma, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi-Genzyme, Sandoz, STADA, and UCB.

AR received consulting fees, honoraria or participated on Advisory Boards from Abbvie, Almirall, Amgen, Boehringer Ingelheim, Janssen, LEO Pharma, Novartis.

JF received honoraria for manuscript writing expert testimony and participation on Advisory Board from Boehringer Ingelheim.

MJG received support for the present manuscript from Boehringer Ingelheim.

MG participated on Advisory Boards from Sanofi, LeoPharma, Takeda, Abbvie, Almirall, Pfizer, Boehringer, AstraZeneca, Biocryst, and Novartis; and is Secretary General of the European Academy Dermatology and Venereology.

CM and MJC declare no conflicts of interest.

FUNDING SOURCES

This study was supported by Boehringer Ingelheim and LEO Pharma. Boehringer Ingelheim and LEO Pharma had no role in the design, analysis or interpretation of the results in this study. Boehringer Ingelheim and LEO Pharma were given the opportunity to review the manuscript for medical and scientific accuracy as it relates to Boehringer Ingelheim and LEO Pharma substances, as well as intellectual property considerations.

REFERENCES

- Sano S, Kubo H, Morishima H, Goto R, Zheng R, Nakagawa H. Guselkumab, a human interleukin-23 monoclonal antibody in Japanese patients with generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis: efficacy and safety analyses of a 52-week, phase 3, multicenter, open-label study. *J Dermatol*. 2018;45:529-39.
- Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, Puig L, Köks S, et al. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:1792-9.
- Kodali N, Blanchard I, Kunamneni S, Lebwohl MG. Current management of generalized pustular psoriasis. *Exp Dermatol*. 2023;32:1204-18.
- Romiti R, Hirayama AL da S, Arnone M, Magalhães RF. Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch). *An Bras Dermatol*. 2022;97:63-74.
- Torres T, Antunes J, Tavares Bello R, Varela P, Henrique M, Marques Pinto G, et al. Update on generalized pustular psoriasis. *Acta Med Port*. 2025;38:321-30.
- Benjegerdes KE, Hyde K, Kivelevitch D, Mansouri B. Pustular psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis*. 2016;6:131-44.
- Marrakchi S, Puig L. Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23:13-9.
- Reynolds. Generalized pustular psoriasis: a review of the pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Cutis*. 2022;110:19-25.
- Puig L, Choon SE, Gottlieb AB, Marrakchi S, Prinz JC, Romiti R, et al. Generalized pustular psoriasis: a global delphi consensus on clinical course, diagnosis, treatment goals and disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:737-52.
- Gooderham MJ, Van Voorhees AS, Lebwohl MG. An update on generalized pustular psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15:907-19.
- Prinz JC, Choon SE, Griffiths CE, Merola JF, Morita A, Ashcroft DM, et al. Prevalence, comorbidities and mortality of generalized pustular psoriasis: a literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:256-73.
- Zheng M, Jullien D, Eyerich K. The prevalence and disease characteristics of generalized pustular psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23:5-12.
- Borges-Costa J, Silva R, Gonçalves L, Filipe P, Soares De Almeida L, Gomes MM. Clinical and laboratory features in acute generalized pustular psoriasis: a retrospective study of 34 patients. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12:271-6.
- Rivera-Díaz R, Daudén E, Carrascosa JM, Cueva P de la, Puig L. Generalized pustular psoriasis: a review on clinical characteristics, diagnosis, and treatment. *Dermatol Ther*. 2023;13:673-88.
- Torres T, Antunes J, Brasileiro A, Alves J, Bernardo D, Ramos J, et al. Clinical course and disease burden of patients with generalized pustular psoriasis in Portugal: a multicenter retrospective cohort study. *J Dermatol Treat*. 2024;35:2345728.
- Choon SE, Van De Kerkhof P, Gudjonsson JE, De La Cruz C, Barker J, Morita A, et al. International consensus definition and diagnostic criteria for generalized pustular psoriasis from the international psoriasis council. *JAMA Dermatol*. 2024;160:758-68.
- Choon SE, Navarini AA, Pinter A. Clinical course and characteristics of generalized pustular psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23:21-9.
- Armstrong AW, Elston CA, Elewski BE, Ferris LK, Gottlieb AB, Lebwohl MG, et al. Generalized pustular psoriasis: a consensus statement from the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90:727-30.
- Fujita H, Gooderham M, Romiti R. Diagnosis of generalized pustular psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23:31-8.
- Johnston A, Xing X, Wolterink L, Barnes DH, Yin ZQ, Reingold L, et al. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:109-20.
- Marrakchi S, Guigüe P, Renshaw BR, Puel A, Pei XY, Fraïtag S, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *New Eng J Med*. 2011;365:620-8.
- Krueger J, Puig L, Thaçi D. Treatment options and goals for patients with generalized pustular psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23:51-64.
- European Medicines Agency. Spevigo (spesolimab): EPAR - product information. London: EMA; 2022.
- Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, Burden AD, Tsai TF, Morita A, et al. Trial of spesolimab for generalized pustular psoriasis. *New Eng J Med*. 2021;385:2431-40.
- Blair HA. Spesolimab: first approval. *Drugs*. 2022;82:1681-6.
- Morita A, Strober B, Burden AD, Choon SE, Anadkat MJ, Marrakchi S, et al. Efficacy and safety of subcutaneous spesolimab for the prevention of generalised pustular psoriasis flares (Effisayil 2): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2023;402:1541-51.
- Gordon KB, Augustin M, Barker J, Tada Y, Lebwohl MG, Tang M, et al. Effect of spesolimab on sustained disease control in patients with generalized pustular psoriasis: post hoc analysis of the EFFISAYIL 2 study. *J Am Acad Dermatol*. 2025;92:1235-42.
- European Medicines Agency. Spevigo (spesolimab): extension of indication for prevention of flares in generalized pustular psoriasis (GPP). London: EMA; 2024.
- U.S. Food and Drug Administration. BLA approval package for spevigo (spesolimab). Silver Spring (MD): U.S. FDA; 2022.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA approves Spevigo for reduction of flares in generalized pustular psoriasis (GPP). Silver Spring (MD): U.S. FDA; 2024.
- Prignano F, Atzori L, Bellinato F, Damiani G, Galeone C, Mariani P, et al. Epidemiology, characteristics of disease, and unmet needs of patients with generalized pustular psoriasis: a large Italian delphi consensus.

- Dermatol. 2024;240:414-24.
32. Elewski B, Lebwohl MG. Management of chronic generalized pustular psoriasis: a review and expert opinion. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*. 2025;10:58-66.
 33. Tarride JE, Prajapati VH, Lynde C, Blackhouse G. The burden associated with generalized pustular psoriasis: a Canadian population-based study of inpatient care, emergency departments, and hospital- or community-based outpatient clinics. *JAAD Int*. 2023;12:90-8.
 34. Elder DE, Elenitsas R, Murphy GF, Rosenbach M, Rubin AI, Seykora JT, et al. *Lever's Dermatopathology: Histopathology of the Skin*. 12th ed. 2023. [cited 2026 May 04]. Available from: <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/ovid/levers-dermatopathology-histopathology-of-the-skin-2571>.
 35. Fujita H, Terui T, Hayama K, Akiyama M, Ikeda S, Mabuchi T, et al. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: the new pathogenesis and treatment of GPP. *J Dermatol*. 2018;45:1235-70.
 36. Burden AD, Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, Tsai TF, Turki H, et al. The Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment (GPPGA) score: online assessment and validation study of a specific measure of GPP disease activity. *Br J Dermatol*. 2023;189:138-40.
 37. Burden AD, Bissonnette R, Lebwohl MG, Gloede T, Anatchkova M, Budhiarso I, et al. Psychometric validation of the generalized pustular psoriasis physician global assessment (GPPGA) and generalized pustular psoriasis area and severity index (GPPASI). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:1327-35.
 38. Hackley M, Thampy D, Waseh S, Feldman SR, Blauvelt A, Weinberg JM, et al. Increased risk of severe generalized pustular psoriasis due to tuberculosis screening delay for spesolimab initiation. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90:408-10.
 39. Barker JN, Casanova E, Choon SE, Foley P, Fujita H, Gonzalez C, et al. Global Delphi consensus on treatment goals for generalized pustular psoriasis. *Br J Dermatol*. 2025;192:706-16.
 40. Choon SE, Lai NM, Mohammad NA, Nanu NM, Tey KE, Chew SF. Clinical profile, morbidity, and outcome of adult-onset generalized pustular psoriasis: ANALYSIS of 102 cases seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol*. 2014;53:676-84.
 41. Radtke MA, Augustin M. Economic considerations in psoriasis management. *Clin Dermatol*. 2008;26:424-31.
 42. Ericson O, Löfvendahl S, Norlin JM, Gyllensvärd H, Schmitt-Egenolf M. Mortality in generalized pustular psoriasis: a population-based national register study. *J Am Acad Dermatol*. 2023;89:616-9.
 43. Viguier M, Bentayeb M, Azzi J, de Pouvoirville G, Gloede T, Langellier B, et al. Generalized pustular psoriasis: a nationwide population-based study using the National Health Data System in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38:1131-9.
 44. Hanna ML, Singer D, Valdecantos WC. Economic burden of generalized pustular psoriasis and palmoplantar pustulosis in the United States. *Curr Med Res Opin*. 2021;37:735-42.
 45. Hanna ML, Singer D, Bender SD, Valdecantos WC, Wu JJ. Characteristics of hospitalizations and emergency department visits due to generalized pustular psoriasis in the United States. *Curr Med Res Opin*. 2021;37:1697-703.
 46. Crowley J, Golembesky AK, Kotowsky N, Gao R, Bohn RL, Garry EM, et al. Clinical characteristics and healthcare resource utilization in patients with generalized pustular psoriasis: real-world evidence from a large claims-based dataset. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*. 2021;6:151-8.
 47. Elewski BE, Lebwohl MG, Anadkat MJ, Barker J, Ghoreschi K, Imafuku S, et al. Rapid and sustained improvements in Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment scores with spesolimab for treatment of generalized pustular psoriasis flares in the randomized, placebo-controlled Effisayil 1 study. *J Am Acad Dermatol*. 2023;89:36-44.
 48. Yeung J, Sood S. Real-world experience of spesolimab for generalized pustular psoriasis flares in adult patients: a multicenter retrospective study. *Am J Clin Dermatol*. 2025;26:151-3.
 49. Canal-Garcia E, del Alcázar-Viladomiu E, Izu RM, Llamas-Velasco M, Alcántara-González J, Ballano-Ruiz A, et al. Spesolimab for the treatment of generalized pustular psoriasis flares: an observational, retrospective, and multicenter study of effectiveness and safety in real-world clinical practice. *Int J Dermatol*. 2026;65:133-5.
 50. Gwillim EC, Nichols AJ. Spesolimab for generalized pustular psoriasis: a review of two key clinical trials supporting initial US regulatory approval. *Front Immunol*. 2024;15:1359481.
 51. Navarini AA, Prinz JC, Morita A, Tsai T, Viguier M, Li L, et al. Spesolimab improves patient-reported outcomes in patients with generalized pustular psoriasis: results from the effisayil 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:730-6.
 52. National Institute for Health and Care Excellence Spesolimab for treating generalised pustular psoriasis flares. London; NICE: 2025.
 53. British Association of Dermatologists. Spesolimab for treating generalised pustular psoriasis flares. 2024. [cited 2025 Sep 12]. Available from: <https://cdn.bad.org.uk/uploads/2024/08/27095403/BAD-response-to-NICE-STA-spesolimab-for-GPP-ID3963-8-Aug-2024.pdf>.
 54. Duniphin DD. Limited access to dermatology specialty care: barriers and tele dermatology. *Dermatol Pract Concept*. 2023;13:e2023031.
 55. Leavitt ER, Kessler S, Pun S, Gill T, Escobedo LA, Cockburn M, et al. Tele dermatology as a tool to improve access to care for medically underserved populations: a retrospective descriptive study. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:1259-61.
 56. Tung J, Selby T, Aleshin M, Chadha A, Dosal J, Rezac L, et al. Treatment outcomes and management of generalized pustular psoriasis with spesolimab. *J of Skin*. 2025;9:s542.

Quando a Laringe Denuncia o Improvável: Cryptococose em Doente Imunocompetente

When the Larynx Reveals the Unlikely: Cryptococcosis in an Immunocompetent Patient

Palavras-chave: Cryptococose; *Cryptococcus*; Doenças da Laringe; Imunocompetência

Keywords: Cryptococcosis; *Cryptococcus*; Immunocompetence; Laryngeal Disease

A cryptococose é uma infecção fúngica invasiva, causada por leveduras encapsuladas do género *Cryptococcus*, geralmente observada em indivíduos imunocomprometidos e com frequente envolvimento pulmonar e do sistema nervoso central.¹ Apesar de incomum, a doença pode não só desenvolver-se em doentes imunocompetentes como também afetar órgãos e sistemas atípicos, como a laringe, com menos de 50 casos descritos na literatura mundial.^{1,2} Apresenta-se, neste contexto, um caso raro e de difícil suspeição clínica de cryptococose laríngea num doente imunocompetente.

Trata-se de um homem de 74 anos, não fumador, com história de infecção pulmonar assintomática por *Cryptococcus* spp. em 2016, de resolução radiológica.

O estudo de imunossupressão então realizado não revelou alterações. À data atual, o doente negou, exposição prévia a corticosteroides inalados, contacto frequente com aves ou outros fatores de risco predisponentes conhecidos.

Em maio de 2025, foi observado em consulta de Otorinolaringologia (ORL), por disфонia com três meses de evolução persistente após tratamento empírico com ciclo curto de corticosteroide e inibidor da bomba de prótons *per os*. Na nasofibrolaringoscopia, foi detetada uma neoformação irregular na corda vocal esquerda, de maiores dimensões no seu terço posterior e na comissura anterior. Foi realizada biópsia da lesão através de microlaringoscopia em suspensão. O estudo anatomopatológico evidenciou a presença de estruturas fúngicas [leveduras ovóides com 'halo' claro (cápsula) e fenómenos de gemulação de base estreita] evidenciadas por técnica histoquímica de Grocott, compatíveis com infecção por *Cryptococcus* spp.

A análise microbiológica e imunofenotípica complementar permitiu a identificação de *Cryptococcus*. A análise microbiológica e a imunofenotipagem complementares não produziram resultados conclusivos por inadequação da amostra disponível. Por esta razão, o diagnóstico definitivo assentou nos achados histológicos e nas colorações histoquímicas específicas. A investigação de envolvimento sistémico, realizada em colaboração com a Infeciologia, incluiu tomografia computadorizada torácica (sem alterações *de novo*) e doseamento sérico de antígeno criptocócico (negativo). A punção lombar não foi realizada, por ausência de sintomatologia neurológica associada a um antígeno sérico negativo. Foi reavaliado o estado imunitário, mantendo-se a classificação de imunocompetência.

O doente iniciou terapêutica sistémica com fluconazol,

em conformidade com as recomendações para a cryptococose sem atingimento meníngeo e pulmonar grave. Quatro meses após o início do tratamento, o doente apresentava evolução clínica favorável, com melhoria da disфонia e ausência de lesões orgânicas ao nível das cordas vocais, mantendo-se sob vigilância clínica conjunta de ORL e de Infeciologia até completar o esquema terapêutico.

Em hospedeiros imunocompetentes, a fisiopatologia da cryptococose laríngea permanece incompletamente esclarecida. A literatura sugere que fatores predisponentes locais — uso prolongado de corticosteroides inalados, refluxo laringofaríngeo e microtrauma vocal repetido — podem comprometer a barreira mucosa local, favorecendo a colonização por *Cryptococcus* spp. após inalação de esporos, frequentemente associados a contacto com excrementos de aves, sobretudo pombos.³⁻⁶ No caso descrito, a história prévia de infecção pulmonar pelo mesmo agente sugere ainda a possibilidade de reativação ou de disseminação hematogénica a partir do foco pulmonar, mecanismo já documentado.³

Em suma, a cryptococose laríngea é uma entidade rara e com poucos casos descritos na literatura, que pode mimetizar lesões neoplásicas da laringe, devendo ser considerada em casos de disфонia persistente, mesmo em pacientes imunocompetentes.^{2,7} Estes casos deverão ser concomitantemente referenciados à Infeciologia para investigação etiológica aprofundada, avaliação do atingimento sistémico e início de tratamento e vigilância a longo prazo, de forma a existir um acompanhamento conjunto desta patologia entre a ORL e a Infeciologia.

ACKNOWLEDGMENTS

Os autores declaram que não foram utilizadas ferramentas de inteligência artificial na elaboração do artigo.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

RTA: Conceptualização, investigação, metodologia, redação, recursos.

JRB: Investigação, recursos, validação do texto final.

MS: Conceptualização, metodologia, supervisão, validação do texto final.

JCA: Supervisão, validação do texto final.

JL: Supervisão, validação do texto final.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

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

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

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

CONSENTIMENTO DO DOENTE

Obtido.

CONFLITOS DE INTERESSE

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

FONTES DE FINANCIAMENTO

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

REFERÊNCIAS

1. Meya DB, Williamson PR. Cryptococcal disease in diverse hosts. *N Engl J Med*. 2024;390:1597-610.
2. Worrall DM, Lerner DK, Naunheim MR, Woo P. Laryngeal cryptococcosis: an evolving rare clinical entity. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2019;128:472-9.
3. Quintero O, Trachuk P, Lerner MZ, Sarungbam J, Pirofski LA, Park SO. Risk factors of laryngeal cryptococcosis: a case report. *Med Mycol Case Rep*. 2019;24:82-5.
4. Wong DJ, Stanley P, Paddle P. Laryngeal cryptococcosis associated with inhaled corticosteroid use: case reports and literature review. *Front Surg*. 2017;4:63.
5. Lamprell L, Broadhurst MS. Cryptococcal laryngitis: three cases managed with potassium-titanyl-phosphate laser and literature review. *J Voice*. 2023;40:e15-32.
6. Zainal Abidin MR, Syed Hamzah Al-Yahya SN, Mansor M, Abdul Rahim N. Vocal fold cryptococcal granuloma: a rare occurrence in immunocompetent patient. *Int J Surg Case Rep*. 2024;115:109228.
7. Morse JC, Gelbard A. Laryngeal cryptococcoma resulting in airway compromise in an immunocompetent patient: a case report. *Laryngoscope*. 2019;129(4):926-929. doi:10.1002/lary.27456.

Rita TEIXEIRA CARVALHO ¹, José Ricardo BRANDÃO ², Mariline SANTOS ¹,
João CARVALHO ALMEIDA ¹, João LINO ¹

1. Serviço de Otorrinolaringologia e de Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Unidade Local de Saúde Santo António. Porto, Portugal.

2. Serviço de Anatomia Patológica, Unidade Local de Saúde Santo António, Porto, Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Rita Teixeira Carvalho. rita6carvalho98@gmail.com

Recebido/Received: 30/01/2026 - **Aceite/Accepted:** 26/05/2026 - **Publicado/Published:** 01/09/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026

<https://doi.org/10.20344/amp.24517>



Reflexões Sobre o Brincar Livre, o Aborrecimento e a Frustração no Desenvolvimento Infantil

Reflections on Free Play, Boredom, and Frustration in Child Development

Palavras-chave: Brincadeiras e Brinquedos; Criança; Desenvolvimento da Criança

Keywords: Child; Child Development; Play and Playthings

Exmos. Senhores Editores,

É com apreço que reconheço às autoras do artigo “A Importância de Brincar” a relevância e a profundidade com que abordam o papel do brincar no crescimento saudável da criança.¹ Este trabalho destaca aspetos essenciais do desenvolvimento infantil, com implicações diretas para a prática clínica, educativa e parental.¹

O brincar é crucial para o desenvolvimento sensório-motor, cognitivo, social e emocional da criança.² A evidência demonstra que o tempo dedicado ao brincar não estruturado (*free play*) favorece a autorregulação, a criatividade e as competências sociais.^{2,3} O brincar livre, preferencialmente ao ar livre e em ambientes que suportem brincadeiras de exploração motora com algum risco (como subir a uma árvore, por exemplo), associa-se a maior atividade física, bem-estar emocional e resiliência.³

O artigo refere que os brinquedos são apropriados “quando ajustados ao nível de desenvolvimento, quando não causam aborrecimento (por não permitirem desafio) ou frustração (quando de nível superior)”.¹ Contudo, é importante referir que tanto o aborrecimento como a frustração poderão ser benéficos.

O aborrecimento pode desempenhar um papel positivo, estimulando a criatividade, a autonomia e a capacidade de resolução de problemas.⁴

Além disso, ao expor a criança a situações de frustração, alguns brinquedos oferecem oportunidades para que a criança aprenda a lidar com emoções negativas de forma adaptativa, promovendo a regulação emocional e a per-

sistência.⁵ Por outro lado, só o jogo cooperativo permite à criança desenvolver competências de socialização que lhe permitirão mais tarde adaptar-se aos desafios da vida escolar e profissional.

Apela-se, assim, a uma maior integração do brincar livre e ao ar livre, respeitando o ritmo de cada criança, com atenção ao tempo de qualidade sem ecrãs e à utilização de brinquedos versáteis, como componente estruturante das políticas de saúde pública, da educação infantil e das práticas parentais. Não devemos esquecer que o brincar é considerado um contexto seguro para experienciar aborrecimento e frustração, fortalecendo a adaptabilidade e a saúde mental no futuro.

ACKNOWLEDGMENTS

As autoras declaram que durante a preparação do manuscrito, foi utilizado o ChatGPT com o objetivo de rever as referências bibliográficas. Após a utilização desta ferramenta, o conteúdo foi revisto e editado pelas autoras, que assumem total responsabilidade pelo conteúdo

CONTRIBUTO DOS AUTORES

VA: Conceção e escrita do manuscrito.

PL: Revisão crítica.

Ambas as autoras 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. Pires S, Borges S, Temudo T. A importância de brincar. *Acta Med Port*. 2024;37:320-2.
2. Ginsburg KR; Committee on Communications; Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health. The importance of play in promoting healthy child development and maintaining strong parent-child bonds. *Pediatrics*. 2007;119:182-91.
3. Brussoni M, Gibbons R, Gray C, Ishikawa T, Sandseter HB, Bienenstock A, et al. What is the relationship between risky outdoor play and health in children? A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12:6423-54.
4. Le Roux M, Dalsgaard S, Jørgensen MS. Boredom in early childhood: fostering creativity and autonomy. *Front Psychol*. 2020;11:589.
5. Nijhof SL, Vinkers CH, van Geelen SM, Duijff SN, Marijke Achterberg EJ, van der Net J, et al. Healthy play, better coping: the importance of play for the development of children in health and disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;95:421-9.

Vanessa ALBINO¹, Patrícia LOPES²

1. Departamento de Pediatria. Hospital de Vila Franca de Xira. Unidade Local de Saúde Estuário do Tejo. Vila Franca de Xira. Portugal.

2. Unidade de Desenvolvimento. Centro de Estudos do Bebê e da Criança. Hospital Dona Estefânia. Unidade Local de Saúde de São José. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Vanessa Albino. vanessa.albino@ulsetejo.min-saude.pt

Recebido/Received: 03/06/2026 - Aceite/Accepted: 03/06/2026 - Publicado/Published: 01/09/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026

<https://doi.org/10.20344/amp.25122>



Gestão de Comportamentos Sexuais de Risco em Internamentos de Psiquiatria de Doentes Agudos: Uma Proposta Institucional

Managing Sexual Risk Behaviors in Acute Psychiatric Inpatient Units: An Institutional Proposal

Palavras-chave: Comportamento Sexual; Doentes Internados; Pessoas com Perturbações Psiquiátricas; Serviço de Psiquiatria
Keywords: Inpatients; Persons with Psychiatric Disorders; Psychiatric Department, Hospital; Sexual Behavior

Durante a prática clínica diária numa unidade de internamento de doentes agudos de psiquiatria (UIP) identificou-se uma lacuna presumivelmente transversal a outras UIP: a ausência de um procedimento protocolado para a abordagem de comportamentos sexuais de risco e eventos-sentinel — definidos como comportamentos sexuais entre doentes internados passíveis de comportar risco infeccioso, de gravidez e/ou legal. Várias questões foram levantadas por profissionais e pelos próprios doentes, evidenciando necessidades na nossa atuação clínica: a) assegurar a saúde e segurança dos doentes; b) identificar e atuar sobre as consequências do comportamento sexual;

c) uniformizar a intervenção das equipas de saúde mental neste contexto.

Uma pesquisa na PubMed remeteu-nos para a escassez de orientações atualizadas nesta temática, convidando-nos a desafiar estereótipos como o da ausência de atividade sexual em pessoas com doença mental grave.¹⁻³ Um estudo de 522 doentes em 84 enfermarias britânicas mostrou que 13% estiveram envolvidos em incidentes sexuais nas primeiras duas semanas de internamento, sendo 1 em 20 de natureza não consentida.⁴ A Care Quality Commission identificou mais de 1000 incidentes de segurança sexual em enfermarias psiquiátricas do National Health Service do Reino Unido num período de três meses, sublinhando que se trata de uma prioridade reguladora, não apenas clínica.⁵ Uma revisão da literatura para elaboração de orientação clínica numa UIP americana sugeriu um perfil de doentes de alto risco, a necessidade de psicoeducação em saúde sexual e uma abordagem estruturada para incidentes de índole sexual.²

Apesar da complexidade da gestão destes casos, pela diversidade de situações a acautelar, após esta reflexão optámos por: a) rever o regulamento do internamento pré-existente e adicionar o desaconselhamento expresso de

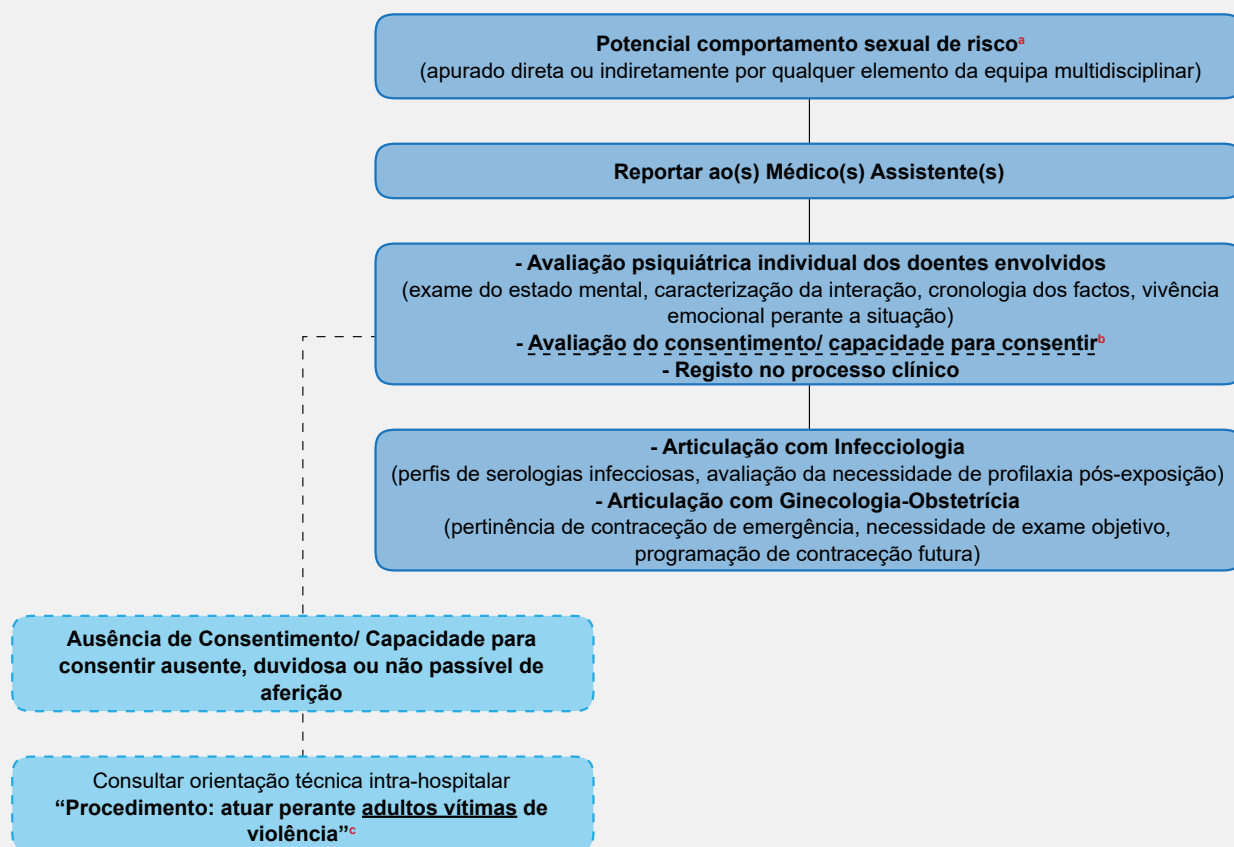


Figura 1 – Algoritmo simplificado para a orientação e gestão de comportamentos sexuais de risco ocorridos no internamento de Psiquiatria da Unidade Local de Saúde Loures-Odivelas

a: Interação sexual entre doentes internados que comporte pelo menos um dos três níveis de risco (infeccioso, de gravidez e/ou legal) – evento-sentinel.

b: Ponderar envolvimento de outro(s) profissional(is) de saúde mental da equipa.

c: Contempla notificação/avaliação da Medicina Legal e Autoridades Policiais.

envolvimento íntimo/contacto físico inapropriado com outros internados; b) propor um algoritmo com linhas gerais para a gestão dos comportamentos sexuais na UIP (Fig. 1); c) estabelecer o compromisso de discussão periódica de eventos-sentinelas. Este conjunto de medidas contempla três níveis de risco (infecioso, de gravidez e legal) e procura equilibrar dois imperativos éticos frequentemente em tensão: o respeito pela autonomia e dignidade dos doentes e o dever de proteção perante a vulnerabilidade inerente à doença mental aguda.

A avaliação da capacidade para consentir constitui um dos elementos centrais do algoritmo e o principal determinante da via de atuação. Na ausência de um instrumento validado em Portugal para este contexto, a operacionalização baseia-se no exame do estado mental – com atenção à presença de alterações psicopatológicas agudas e/ou crónicas com influência no juízo crítico — e na caracterização detalhada da interação: grau de reciprocidade, compreensão das consequências do ato, capacidade de comunicar uma decisão e ausência de coerção.^{2,3} Esta abordagem oferece uma orientação clínica geral potencialmente aplicável nesta UIP e replicável a outras unidades de internamento com a mesma necessidade não respondida.

REFERÊNCIAS

1. Coumos F, Guido JR, Coomaraswamy S, Meyer-Bahlburg H, Sugden R, Horwath E. Sexual activity and risk of HIV infection among patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1994;151:228-32.
2. Ford E, Rosenberg M, Holsten M, Boudreaux T. Managing sexual behavior on adult acute care inpatient psychiatric units. *Psychiatr Serv*. 2003;54:346-50.
3. Buckley PF, Robben T. A content analysis of state hospital policies on sex between inpatients. *Psychiatr Serv*. 2000;51:243-5.
4. Bowers L, Ross J, Cutting P, Stewart D. Sexual behaviours on acute inpatient psychiatric units. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2014;21:271-9.
5. Care Quality Commission. Sexual safety on mental health wards. London: Care Quality Commission; 2018.

ACKNOWLEDGMENTS

As autoras declaram que não foram utilizadas ferramentas de inteligência artificial na elaboração do artigo.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

MJA: Conceptualização, revisão da literatura, redação do manuscrito.

EC, MJH: Revisão crítica do manuscrito.

CK: Conceptualização, revisão crítica do manuscrito.

Todas as autoras 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.

Maria João AMARAL ¹, Ema CONDE ¹, Catarina KLUT ^{1,2}, Maria João HEITOR ^{1,3,4}

¹. Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental. Serviço de Psiquiatria. Hospital Beatriz Ângelo. Unidade Local de Saúde Loures-Odivelas. Loures. Portugal.

². Faculdade de Medicina. Universidade Católica Portuguesa. Rio de Mouro. Portugal.

³. Centro de Investigação Interdisciplinar em Saúde. Universidade Católica Portuguesa. Lisboa. Portugal.

⁴. Instituto de Medicina Preventiva e Saúde Pública. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Maria João Amaral. m.j.amaral.rodrigues@gmail.com

Revisto por/Reviewed by: Ana Dias Amaral

Recebido/Received: 12/12/2025 - **Aceite/Accepted:** 09/06/2026 - **Publicado/Published:** 01/09/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026

<https://doi.org/10.20344/amp.24357>



Palavras-chave: Carboxilesterase/genética; Criança; Hidrolases de Éster Carboxílico/genética; Metilfenidato/farmacocinética; Transtorno do Deficit de Atenção com Hiperatividade

Keywords: Attention Deficit Disorder with Hyperactivity; Carboxylesterase/genetics; Carboxylic Ester Hydrolases/genetics; Child; Methylphenidate/pharmacokinetics

A perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA) é uma das perturbações do neurodesenvolvimento mais frequentes em idade pediátrica. Apesar de o metilfenidato ser amplamente utilizado no seu tratamento, a sua eficácia em crianças com perturbação do espectro do autismo (PEA) e PHDA comórbida tende a ser inferior e os eventos adversos mais frequentes e graves.¹

O metilfenidato é metabolizado pela carboxilesterase 1 (CES1), sendo convertido no metabolito inativo ácido ritalínico. A variante p.Gly143Glu (rs71647871) do gene *CES1* associa-se à redução da atividade enzimática, aumento da exposição sistêmica ao fármaco e maior risco de reações adversas.² A frequência alélica estimada desta variante é 3,7% na população caucasiana, sendo a maioria dos portadores heterozigóticos.² Mesmo em heterozigotia, esta variante associa-se a alterações farmacocinéticas, incluindo aumento da área sob a curva (AUC), da concentração máxima (C_{max}) e do tempo de semi-vida do metilfenidato.³

Apresentamos o caso de uma criança do sexo feminino, de nove anos, com diagnóstico de PEA e PHDA, sem fatores psicossociais relevantes. Por irrequietude, impulsividade e desatenção com impacto funcional, iniciou metilfenidato de liberação imediata, 5 mg/dia, observando-se agravamento comportamental, com irritabilidade marcada e agitação. Foi posteriormente tentada atomoxetina, na dose de 0,5 mg/kg/dia. Contudo, após aumento da dose para 0,75 mg/kg/dia, verificou-se agravamento da irritabilidade, motivando a sua suspensão.

Perante resposta adversa ao metilfenidato e à atomoxetina, associada a antecedentes de respostas atípicas a outros psicofármacos, num contexto de PEA, o caso foi discutido com a equipa de Genética. Solicitou-se avaliação farmacogenética alargada, incluindo pesquisa de variantes no gene *CES1* e genótipo do gene *CYP2D6*, que identificou a variante p.Gly143Glu em heterozigotia e o genótipo *CYP2D6* *4/*4, correspondente ao fenótipo de metabolizador lento. A variante *CES1* poderá ter contribuído para a resposta adversa observada ao metilfenidato, enquanto o genótipo *CYP2D6* é compatível com a intolerância observada à atomoxetina, fármaco para o qual existem recomendações farmacogenéticas formais com base no genótipo *CYP2D6*.⁴ Contudo, dada a complexidade genética e

clínica da PEA, não é possível estabelecer uma relação causal direta.

Introduziu-se lisdexanfetamina 30 mg/dia, com resposta terapêutica e boa tolerância. Após 24 meses, mantém benefício terapêutico sustentado, com 50 mg/dia. A lisdexanfetamina é um profármaco convertido em d-anfetamina por hidrólise nos eritrócitos, processo independente da CES1, constituindo uma alternativa apropriada neste contexto.⁵

Embora não existam recomendações farmacogenéticas formais para o metilfenidato, este caso ilustra o potencial contributo da farmacogenética na individualização terapêutica perante respostas atípicas, particularmente em crianças com PEA.

PRÉMIOS E APRESENTAÇÕES PRÉVIAS

Apresentação do caso clínico em sessão clínica no Hospital Dona Estefânia.

ACKNOWLEDGMENTS

Os autores declaram que não foram utilizadas ferramentas de inteligência artificial na elaboração do artigo.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

CMN: Redação do manuscrito e revisão da literatura.

IF, HB, SA: Revisão crítica do manuscrito.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

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

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

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

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.

REFERÊNCIAS

1. Persico AM, Arango C, Buitelaar JK, Correll CU, Glennon JC, Hoekstra PJ, et al. Unmet needs in paediatric psychopharmacology: present scenario and future perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25:1513-31.
2. Zhu HJ, Patrick KS, Yuan HJ, Wang JS, Donovan JL, DeVane CL, et al. Two CES1 gene mutations lead to dysfunctional carboxylesterase 1 activity in man: clinical significance and molecular basis. *Am J Hum Genet.* 2008;82:1241-8.
3. Stage C, Jürgens G, Guski LS, Thomsen R, Bjerre D, Ferrero-Miliani L, et al. The impact of CES1 genotypes on the pharmacokinetics of methylphenidate in healthy Danish subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83:1506-14.
4. Brown JT, Bishop JR, Sangkuhl K, Nurmi EL, Mueller DJ, Dinh JC, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for cytochrome P450 (CYP)2D6 genotype and atomoxetine therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106:94-102.
5. Childress AC, Kmolova M, Sallee FR. An update on the pharmacokinetic considerations in the treatment of ADHD with long-acting methylphenidate and amphetamine formulations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019;15:937-74.

Catarina M. NASCIMENTO ¹, Iolanda FAUSTINO ¹, Henrique BRITO ¹, Sílvia AFONSO ²

¹. Serviço de Psiquiatria da Infância e da Adolescência. Unidade Local de Saúde São José. Lisboa. Portugal.

². Unidade de Desenvolvimento do Centro de Estudo do Bebê e da Criança. Unidade Local de Saúde São José. Lisboa. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Catarina M. Nascimento. catarina.nascimento3@ulssjose.min-saude.pt

Revisto por/Reviewed by: Rita Saúde Penha, Márcia Rodrigues

Recebido/Received: 19/02/2026 - **Aceite/Accepted:** 07/05/2026 - **Publicado/Published:** 01/09/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026

<https://doi.org/10.20344/amp.24657>



A Importância do Reconhecimento da Hiperfosfataseemia Transitória Benigna da Infância

The Importance of Recognizing Benign Transient Hyperphosphatasemia of Childhood

Palavras-chave: Fosfatase Alcalina; Lactente
Keywords: Alkaline Phosphatase; Infant

Exmo. Senhor Editor da Acta Médica Portuguesa,

A elevação da fosfatase alcalina (FA) em idade pediátrica é relativamente comum, podendo condicionar um diagnóstico diferencial extenso e desencadeando frequentemente investigações exaustivas.¹⁻³ Pretendemos alertar para a hiperfosfataseemia transitória benigna da infância (HTBI), uma entidade subdiagnosticada cujo reconhecimento atempado evita exames complementares e terapêuticas desnecessárias.³

Apresentamos o caso de uma lactente de sete meses, saudável, avaliada no serviço de urgência por vômitos e recusa alimentar desde o dia anterior. Analiticamente, destacava-se elevação marcada da FA [5544 U/L, valor de referência (VR) 150 - 500 U/L], leucocitose (26,1, VR 6 - 17,5 $\times 10^3/\text{mm}^3$), neutrofilia (74,5; VR 20% - 45%) e ligeira elevação da AST (55, VR 5 - 34 U/L). A restante avaliação clínica e laboratorial básica não revelou outras alterações aparentes no metabolismo hepático ou ósseo. O exame sumário de urina e, posteriormente, a urocultura confirmaram uma infeção do trato urinário (ITU) a *Klebsiella pneumoniae*. Após antibioterapia dirigida, a evolução foi favorável,

com melhoria clínica após dois dias. Verificou-se uma diminuição da FA (598 U/L) após três semanas e normalização após dois meses (Tabela 1).

A HTBI, com prevalência estimada entre 1,1% e 6%, caracteriza-se por um aumento isolado e transitório da FA (habitualmente três a cinco vezes o limite superior do valor de referência para adultos, podendo atingir até 20 a 70 vezes este limite), identificado em avaliação laboratorial de rotina ou perante doença aguda, na ausência de evidência clínica ou laboratorial de doença óssea ou hepática.^{3,4}

Ocorre tipicamente entre os seis e os 24 meses de idade.^{3,4} O mecanismo fisiopatológico exato permanece incerto, postulando-se que resulte de uma redução da *clearance* hepática da FA.³

Embora seja ocasionalmente reportada em associação a infeções agudas (ITU descrita em 0,8% dos casos), esta aparente relação poderá refletir um viés de seleção motivado pela colheita analítica na intercorrência aguda.^{3,4}

Perante uma criança com menos de cinco anos com elevação acentuada da FA, exame objetivo normal e marcadores hepáticos, renais e do metabolismo fosfocálcico inalterados, a HTBI deve ser a hipótese principal.^{3,4} A atitude clínica recomendada é a reavaliação em dois a quatro meses (42% dos casos resolvem-se neste período).^{3,5} Se a hiperfosfataseemia persistir além de quatro a seis meses, justificar-se-á uma investigação dirigida para excluir uma patologia óssea, hepática, renal, imunodeficiência ou efeitos farmacológicos.^{4,5}

Tabela 1 – Resultados das análises sanguíneas seriadas

Parâmetro laboratorial (unidade)	Admissão no SU	Três semanas depois	Dois meses depois	Intervalo de referência
Hemoglobina (g/dL)	10,1	-	-	10,5 – 13,5
Leucócitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	26,1	-	-	6 – 17,5
Neutrófilos (%)	74,5	-	-	20 – 45
Linfócitos (%)	15,7	-	-	45 – 70
Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	751	-	-	150 – 350
PCR (mg/dL)	< 0,1	-	-	< 0,5
Ureia (mg/dL)	31	-	-	18 – 45
Creatinina (mg/dL)	0,37	-	-	0,3 – 0,7
Potássio (mEq/L)	4,5	-	-	3,5 – 5,1
Sódio (mEq/L)	140	-	-	136 – 146
Cálcio (mg/dL)	10,5	-	10,8	9 – 11
Albumina (g/dL)	4,5	-	-	3,8 – 5,4
Aspartato aminotransferase (AST) (U/L)	54	55	49	5 – 34
Alanina aminotransferase (ALT) (U/L)	18	22	29	< 55
Bilirrubina total (mg/dL)	-	0,15	0,27	< 1,2
Creatina quinase (CK) (U/L)	-	134	-	27 – 242
Fosfatase alcalina (U/L)	5544	598	427	150 – 500
Gama glutamil transferase (GGT) (U/L)	22	10	21	9 – 36
Vitamina D (ng/mL)	-	-	30,1	> 20

A partilha deste caso tem como objetivo alertar para a importância de reconhecer a HTBI e o seu curso autolimitado, crucial para otimizar recursos, minimizando o impacto psicológico e económico na criança, na família e nos serviços de saúde.^{1,3,4}

ACKNOWLEDGMENTS

As autoras declaram que não foram utilizadas ferramentas de inteligência artificial na elaboração do artigo.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

RSC: Revisão da literatura, conceção e redação do manuscrito.

IFF, RG: Revisão da literatura, redação e revisão crítica do manuscrito.

IR: 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.

CONSENTIMENTO PARENTAL

Obtido.

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. Stamatova A, Fustic S, Spirevska L, Mojsova S, Tonevski V. Benign transient hyperphosphatasemia: a cause for alarm or a benign condition. Arch Public Health. 2020;12:5610.
2. Otero JL, González-Peralta RP, Andres JM, Jolley CD, Novak DA, Haafiz A. Elevated alkaline phosphatase in children: an algorithm to determine when a "wait and see" approach is optimal. Clin Med Insights Pediatr. 2011;5:15-8.
3. Zemer VS, Hoshen M, Levinsky Y, Richenberg Y, Yosef N, Oberman B, et al. Benign transient hyperphosphatasemia in infants and children: a retrospective database study. Eur J Pediatr. 2023;182:2165-72.
4. Aguiar C, Oliveira J, Pinto A, Eiras A, Casanova C, Dinis MJ, et al. Hiperfosfataseia transitória benigna da infância e infeção a Campylobacter jejuni. Nascer Crescer. 2016;25:35-7.
5. Luzardo MR, Calcines NR, Gol EC. Hiperfosfataseia benigna transitoria de la infancia: una entidad a tener en cuenta. Rev Pediatr Aten Primaria. 2011;13:107-11.

Rita DOS SANTOS CARVALHO ¹, Inês FERRÃO FERNANDES ¹, Rafaela GONÇALVES ¹, Isabel RAMINHOS¹

1. Serviço de Pediatria. Hospital de São Bernardo. Unidade Local de Saúde Arrábida. Setúbal. Portugal.

 **Autor correspondente:** Rita dos Santos Carvalho. ritaisjcarvalho@gmail.com

Revisto por/Reviewed by: Ana Teixeira

Recebido/Received: 25/02/2026 - **Aceite/Accepted:** 26/06/2026 - **Publicado/Published:** 01/09/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026

<https://doi.org/10.20344/amp.24660>



Referral in Mild Cognitive Impairment: Subjectivity or Uncalibrated Prudence?

Referenciação no Défice Cognitivo Ligeiro: Subjetividade ou Prudência não Calibrada?

Keywords: Attitude of Health Personnel; Cognitive Dysfunction; Portugal; Referral and Consultation

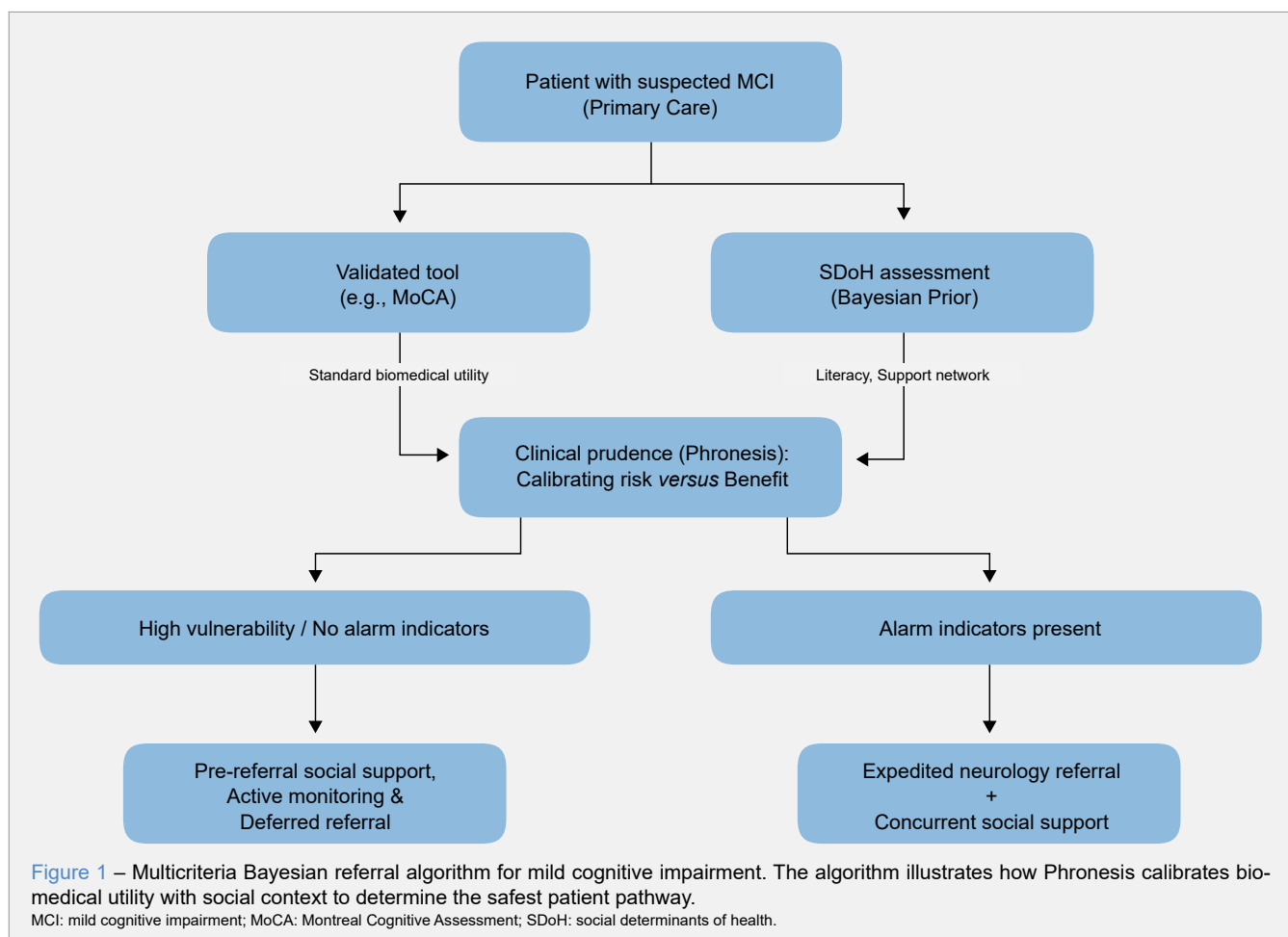
Palavras-chave: Atitude do Pessoal de Saúde; Disfunção Cognitiva; Encaminhamento e Consulta; Portugal

I read with great interest the study by Fonseca *et al*,¹ which explores the barriers to referring patients with mild cognitive impairment (MCI) in Northern Portugal. The authors identify “subjectivity” in the application of referral criteria and a “lack of assertiveness” among primary care clinicians (PCCs) as critical barriers. This letter serves as an extension and alternative interpretation of their valuable findings.

From a bioethical and methodological perspective, I propose that this “subjectivity” should not be viewed merely as a lack of adherence to guidelines, but potentially as a manifestation of the “Prudence Gap” (Phronesis). In clinical ethics, prudence is the practical wisdom required to adapt abstract medical guidelines to the complex realities of individual patients. Unlike pure subjectivity — which implies

arbitrariness — prudence is a deliberate moral calibration. In Primary Care, the decision to refer is a probabilistic exercise where the clinician must weigh the biomedical utility of a diagnosis against the patient’s social determinants of health (SDoH), such as the low literacy correctly identified by Fonseca *et al*.

In line with recent European research highlighting marked ethical insecurity and heterogeneity in MCI disclosure practices,² as well as a limited contribution and lack of specific training for dementia management among Portuguese family physicians,³ I recently proposed a Bayesian framework (a probabilistic model that integrates a patient’s prior social context with new clinical evidence to guide decision-making) to evaluate this specific disconnection between theoretical ethical knowledge and prudent clinical performance.⁴ When applying this analytical lens to Primary Care, it becomes clear that when PCCs hesitate to refer, they are often unconsciously drawing on a Bayesian prior: knowing that in a context of severe social frailty, an advanced diagnosis without downstream support might cause more harm (maleficence) than good. Importantly, this should never justify diagnostic nihilism or act as a barrier to appropriate referral; rather, severe social vulnerability must inform the need for shared decision-making and the



mobilization of tailored psychosocial support before and after the referral. However, without a formal framework for clinical judgment, this ethical intuition superficially manifests as inconsistency.

To strengthen the referral pathway and translate this conceptual reflection into practical action, solutions must evolve towards multicriteria referral algorithms (Fig. 1). Practically, this requires standardizing criteria by combining validated cognitive assessment tools (e.g., MoCA) with structured “clinical red flag indicators” — such as rapid cognitive decline or severe caregiver burnout. In this algorithm, high social vulnerability does not preclude referral; instead, it acts as a critical contextual modifier that simultaneously shifts how the referral is discussed with the patient and triggers the immediate need for structured local support to ensure the referral’s success. Furthermore, looking towards future operational feasibility, training PCCs to use Bayesian nomograms integrated into electronic health records could

eventually serve as an aspirational tool to help visualize how SDoH modify the actual benefit of a referral.⁵ This approach transforms “subjectivity” into “calibrated judgment,” ensuring that referrals are both technically accurate and ethically sound.

ACKNOWLEDGMENTS

The author declares that no AI tools were used during the preparation of this work.

CONFLICTS OF INTEREST

The author has no conflicts of interest to declare.

FUNDING SOURCES

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

REFERENCES

1. Fonseca M, Araújo N, Ruano L, Amorim M. Health professionals' perspectives on the referral process in mild cognitive impairment: facilitators, barriers, and solutions. *Acta Med Port.* 2025;38:699-707.
2. Schweda M, Kögel A, Bartels C, Wiltfang J, Schneider A, Schick Tanz S. Prediction and early detection of Alzheimer's dementia: professional disclosure practices and ethical attitudes. *J Alzheimers Dis.* 2018;62:145-55.
3. Balsinha C, Iliffe S, Dias S, Freitas A, Grave J, Gonçalves-Pereira M. What is the present role for general practitioners in dementia care? Experiences of general practitioners, patients and family carers in Portugal. *Dementia.* 2021;20:1988-2006.
4. Acosta-Batista C. Beyond clinical skills: assessing prudent ethical competence for underserved populations. *Can Med Educ J.* 2026;17:113-5.
5. Brush DR, Schwartz A. Bayesian reasoning in primary care. *BMJ.* 2017;359:j5614.

Carlos ACOSTA-BATISTA ¹

1. Primary Care - Research Initiative (PCRI), Miami Lakes, Florida, United States of America.

 **Autor correspondente:** Carlos Acosta-Batista. carlos.acosta@pcri-research.org

Revisto por/Reviewed by: Ana Rita Santos Mendes

Recebido/Received: 02/01/2026 - **Aceite/Accepted:** 26/06/2026 - **Publicado/Published:** 01/09/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026

<https://doi.org/10.20344/amp.24450>



Management of Supraventricular Tachycardia During Pregnancy: A Case Report

Tratamento de Taquicardia Supraventricular na Gravidez: Um Caso Clínico

Keywords: Pregnancy Complications; Tachycardia, Supraventricular
Palavras-chave: Complicações na Gravidez; Taquicardia Supraventricular

Dear Editor,

Supraventricular tachycardia (SVT) is the most common arrhythmia during pregnancy, with a higher incidence in the third trimester due to physiological hemodynamic, hormonal, and autonomic changes.¹ Although most episodes are well tolerated, some cases may lead to maternal hemodynamic instability and potential fetal compromise, posing diagnostic and therapeutic challenges.²

We report the case of a 30-year-old woman at 34+6 weeks of gestation, with no known structural heart disease, who presented to the emergency department with sudden-onset palpitations, chest pain and dyspnea, accompanied by nausea and vomiting. On admission, her heart rate was 200 beats per minute, blood pressure was 120/65 mmHg, and oxygen saturation was 100%. An electrocardiogram revealed a regular wide QRS tachycardia consistent with SVT with aberrant conduction (Fig. 1A).

Initial management included vagal maneuvers, which were unsuccessful, followed by synchronized electrical cardioversion under sedation. Two attempts at 150 J and 200 J failed to restore sinus rhythm. Pharmacological cardioversion with intravenous adenosine was then administered (6 mg followed by two doses of 12 mg), without effect. A third synchronized electrical cardioversion at 200 J successfully

restored sinus rhythm (Fig. 1B).³⁻⁵ Continuous fetal monitoring was maintained throughout the procedure, with no evidence of fetal distress. Given the persistent tachycardia at 200 bpm associated with chest pain and dyspnea in the setting of advanced pregnancy, early electrical cardioversion was prioritized after unsuccessful vagal maneuvers due to concern for potential maternal hemodynamic deterioration.⁴

The patient remained asymptomatic during hospitalization. A transthoracic echocardiography showed no structural abnormalities, and treatment with bisoprolol 2.5 mg daily was initiated.^{3,5} The remainder of the pregnancy was uneventful, and vaginal delivery occurred at 39 weeks of gestation without maternal or neonatal complications; epidural analgesia was performed during labor to reduce catecholamine release and minimize the risk of arrhythmia recurrence. No recurrence of arrhythmia was observed during pregnancy or postpartum.

This case highlights the importance of a stepwise approach to SVT management during pregnancy. While pharmacological therapy is considered first-line in hemodynamically stable patients, electrical cardioversion is a safe and effective option when initial measures fail or when there is concern for clinical deterioration.^{1,3,5} Catheter ablation was not considered necessary, as sinus rhythm was successfully restored and remained stable throughout follow-up. Individualized decision-making and a multidisciplinary approach are essential to ensure optimal maternal and fetal outcomes.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors declare that no AI tools were used during the preparation of this work.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

JMM: Conception and design of the study, data collection, manuscript drafting.

MLO: Data interpretation, critical revision of the manuscript.

CBH: Data collection, critical revision 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.

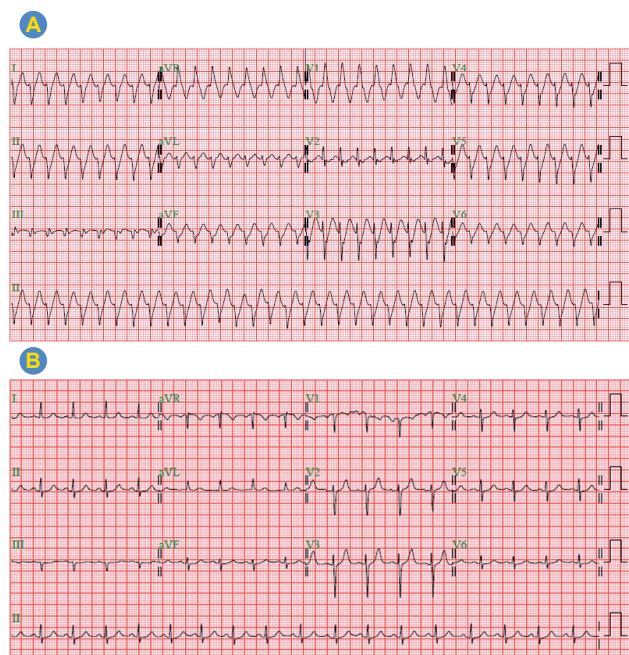


Figure 1 – (A) ECG showing the supraventricular tachycardia. (B) ECG showing sinus rhythm after cardioversion.

PATIENT CONSENT

Obtained.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare.

FUNDING SOURCES

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

REFERENCES

1. Ramlakhan KP, Kauling RM, Schenkelaars N, Segers D, Yap SC, Post MC, et al. Supraventricular arrhythmia in pregnancy. *Heart*. 2022;108:1674-81.
2. Tamirisa KP, Elkayam U, Briller JE, Mason PK, Pillarisetti J, Merchant FM, et al. Arrhythmias in pregnancy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022;8:120-35.
3. De Backer J, Haugaa KH, Hasselberg NE, de Hosson M, Brida M, Castelletti S, et al. 2025 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease and pregnancy: developed by the Task Force on the Management of Cardiovascular Disease and Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2025;46:4462-568.
4. Peterson AA, Arendt KW, Sharpe EE. Management of supraventricular tachycardia in pregnancy. *Pain Med*. 2020;21:426-8.
5. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. *Eur Heart J*. 2020;41:655-720.

Julia MARTÍN MARTÍNEZ ¹, Mariano LAGUNA OLMOS ¹, Cristina BUJEDA HERNÁNDEZ ¹

¹. Department of Obstetrics and Gynecology. San Pedro University Hospital. Logroño. Spain.

✉ **Autor correspondente:** Julia Martín Martínez. juliamartinm98@gmail.com

Recebido/Received: 04/03/2026 - **Aceite/Accepted:** 02/06/2026 - **Publicado/Published:** 01/09/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026

<https://doi.org/10.20344/amp.24683>



Quando a Depressão Resistente ao Tratamento Não é Resistência

When Treatment-Resistant Depression is Not Resistance

Palavras-chave: Perturbação Depressiva Resistente a Tratamento/diagnóstico; Perturbação Depressiva Resistente a Tratamento/tratamento farmacológico

Keywords: Depressive Disorder, Treatment-Resistant/diagnosis; Depressive Disorder, Treatment-Resistant/drug therapy

A depressão resistente ao tratamento (DRT) constitui um desafio frequente na prática clínica, no entanto, uma proporção relevante destes casos não corresponde a uma verdadeira resistência terapêutica, mas antes a situações de “pseudoresistência”.¹

A este propósito, apresenta-se o caso de uma mulher de 45 anos, referenciada para consulta de Psiquiatria por sintomatologia depressiva com um ano de evolução. Iniciou terapêutica com venlafaxina, sem resposta sustentada, apesar de titulação até 300 mg. Foram tentadas combinações com antidepressivos (mirtazapina 30 mg e trazodona de libertação prolongada 300 mg) e antipsicóticos (olanzapina 10 mg e quetiapina LP 150 mg), sem benefício clínico. Realizou ainda estimulação magnética transcraniana [protocolo de *theta burst* intermitente (iTBS) aprovado pela Food and Drug Administration], igualmente sem resposta.

Dois anos após o início do seguimento, a doente apresentou um episódio hipomaniaco, temporalmente associado ao aumento da dose de tapentadol de 100 mg para 200 mg, instituído por queixas álgicas. Num doente com vulnerabilidade bipolar, este efeito maníaco pode ser explicado pela inibição da recaptção de noradrenalina do opioide.²

Apesar de inicialmente negar os sintomas, a utente acabou por reconhecer episódios anteriores com duração aproximada de duas semanas, caracterizados por aumento da energia vital, humor elevado, taquipsiquismo, diminuição da necessidade de sono e aumento de gastos, compatível com o diagnóstico de perturbação bipolar tipo 2, segundo o DSM-5-TR.³

Perante esta reformulação diagnóstica, procedeu-se à redução do opioide, suspensão dos antidepressivos, aumento da quetiapina de libertação prolongada para 300 mg e introdução de lamotrigina titulada até 200 mg. No entanto, a doente manteve períodos alternantes de episódios depressivos e hipomaniacos. Face à dificuldade de estabilização clínica, foi solicitado o doseamento sérico de lamotrigina, que revelou níveis no limiar inferior (3 ug/mL; valores normais entre 3 - 15 ug/mL), compatíveis com fraca adesão terapêutica.

Este caso ilustra dois dos principais contributos para a pseudoresistência na depressão: o erro diagnóstico e

a não adesão à terapêutica. Com efeito, na maioria dos doentes com doença bipolar, a depressão constitui a forma de apresentação inicial, o que deve motivar a reavaliação diagnóstica em todos os casos de aparente DRT.⁴ Acresce que a transição de um diagnóstico de depressão unipolar para doença bipolar ocorre a uma taxa anual de aproximadamente 1% - 3%, reforçando a necessidade de reavaliação diagnóstica sistemática nestes casos.⁴ As escalas de rastreio mais bem estudadas e com potencial benefício nestes casos são as *Mood Disorders Questionnaire* e *Hypomania Checklist – 32* (HCL-32).⁵ Importa, também, a avaliação rigorosa da adesão à terapêutica, podendo, quando disponível, o doseamento sérico de fármacos constituir um instrumento útil na prática clínica.

ACKNOWLEDGMENTS

Os autores declaram que não foram utilizadas ferramentas de inteligência artificial na elaboração do artigo.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

DA: Conceptualização, metodologia, escrita do manuscrito.

RD: Metodologia, escrita do manuscrito.

FC: Revisão crítica do manuscrito, supervisão.

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 outubro de 2024.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

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

CONSENTIMENTO DO DOENTE

Obtido.

CONFLITOS DE INTERESSE

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

FONTES DE FINANCIAMENTO

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

REFERÊNCIAS

- McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, Berk M, Demyttenaere K, Goldberg JF, et al. Treatment-resistant depression: definition,

prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*. 2023;22:394-412.

2. Ferreras B, Acero-González Á, Guzmán-Sabogal Y. Opioids as inductors of mania? Case report. Rev Chil Neuro-Psiquiat. 2024;62:359-64.
3. American Psychiatric Association. DSM-5-TR: Manual de diagnóstico e estatística das perturbações mentais. Lisboa: Climepsi Editores; 2023.
4. McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, Goldstein BI, López-Jaramillo C, Kessing LV, et al. Bipolar disorders. Lancet. 2020;396:1841-56.
5. Wang YY, Xu DD, Liu R, Yang Y, Grover S, Ungvari GS, et al. Comparison of the screening ability between the 32-item hypomania checklist (HCL-32) and the mood disorder questionnaire (MDQ) for bipolar disorder: a meta-analysis and systematic review. Psychiatry Res. 2019;273:461-6.

Daniel AREIAS ¹, Rita DIONÍSIO ¹, Francisco COUTINHO ¹

¹. Unidade Local de Saúde de Santo António. Hospital de Magalhães Lemos. Porto. Portugal.

 **Autor correspondente:** Daniel Areias. daniels.areias@gmail.com

Revisto por/Reviewed by: André Delgado

Recebido/Received: 30/03/2026 - **Aceite/Accepted:** 14/06/2026 - **Publicado/Published:** 01/09/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026

<https://doi.org/10.20344/amp.24800>



Pediatric Leydig Cell Tumor: Biochemical Mimicry of Adrenal Disease and a Cause of Central Precocious Puberty

Tumor Pediátrico de Células de Leydig: Mimetismo Bioquímico de Doença Adrenal e Causa de Puberdade Precoce Central

Keywords: Child; Leydig Cell Tumor; Puberty, Precocious; Testicular Neoplasms

Palavras-chave: Criança; Neoplasias Testiculares; Puberdade Precoce; Tumor de Células de Leydig

To the Editor,

Leydig cell tumors (LCTs) are the most frequent hormonal testicular neoplasms in childhood, typically manifesting as peripheral precocious puberty (PPP) due to autonomous testosterone secretion.¹ Recent data indicate that pediatric testicular tumors are benign in 60% to 75% of cases, with teratomas and LCTs representing the most common benign histological types.²

A five-year-old boy presented with virilization (Tanner stage G3, P2) and advanced bone age of nine years. Total testosterone was 1.96 ng/mL [reference range (RR): 0.03 - 0.32 ng/mL], with suppressed LH and FSH at 0.30 mIU/mL (RR for LH: 1.7 - 8.6 mIU/mL; FSH: 1.5 - 12.4 mIU/mL). Unusually, 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) was elevated at 10.2 ng/mL (RR: 0.59 - 3.44 ng/mL), raising suspicion for congenital adrenal hyperplasia (CAH). To rule out CAH and testicular adrenal rest tumors (TART), further investigation showed basal cortisol, electrolytes, and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) were normal. Adrenal ultrasonography showed no abnormalities. Furthermore, tumor markers, including serum lactate dehydrogenase (LDH: 224 U/L; RR: 120 - 3700 U/L), alpha-fetoprotein (AFP: 2.9 IU/mL; RR: 1 - 8 IU/mL), and beta-human chorionic gonadotropin (beta-hCG: < 0.2 mIU/mL; RR: < 1 mIU/mL), were negative. Although no palpable masses were detected, scrotal ultrasonography revealed a well-demarcated, solid, hypoechoic

nodule confined to the right testis (16 × 13 mm). The left testis appeared normal, making TART highly unlikely. The patient underwent right radical orchiectomy, with histopathological confirmation of benign LCT.

Three months postoperatively, total testosterone (< 0.03 ng/mL) and 17-OHP (0.4 ng/mL) normalized. However, 10 months after surgery, the patient exhibited height velocity acceleration and new pubertal signs. Hormonal re-evaluation confirmed hypothalamic-pituitary-gonadal axis activation, with elevated LH of 2.18 mIU/mL, FSH of 2.70 mIU/mL, and rising total testosterone of 0.36 ng/mL. At this point, ACTH (13.6 ng/L), LDH (238 U/L), AFP (2.1 IU/mL), and beta-hCG (< 0.2 mIU/mL) remained stable, and thyroid function was normal (TSH: 0.92 mIU/L; Free T4: 13.4 pmol/L). Secondary central precocious puberty was diagnosed. Treatment with gonadotropin-releasing hormone analog (triptorelin) was initiated with a favorable clinical response.

This case illustrates two critical challenges. First, 17-OHP secretion by LCTs, although rare, can mimic an adrenal condition due to intratumoral enzymatic defects.³ Therefore, performing a testicular ultrasound is mandatory in the investigation of PPP.⁴ Second, prolonged exposure to sex steroids can “prime” the gonadotropin-releasing hormone pulse generator, subsequently leading to activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis.⁵ In conclusion, Leydig cell tumors are rare entities that pose significant diagnostic challenges and require strict long-term monitoring after surgical treatment due to a high risk of subsequent central precocious puberty.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors declare that no AI tools were used during the preparation of this work.

Table 1 – Hormonal parameters at diagnosis and follow-up.

Parameter	Value at diagnosis	Post-op 3 months	Post-op 10 months	Reference range
FSH (mIU/mL)	0.30	1.3	2.70	1.5 – 12.4
LH (mIU/mL)	0.30	1.4	2.18	1.7 – 8.6
Total testosterone (ng/mL)	1.96	< 0.03	0.36	0.03 – 0.32
DHEA-S (µg/dL)	50.9	29.4	70.9	2.8 – 85.2
17-OHP (ng/mL)	10.2	0.4	0.4	0.59 – 3.44
ACTH (ng/L)	22	20	13.6	< 63.3
Serum LDH (U/L)	224	-	238	120 – 3700
Serum AFP (IU/mL)	2.9	-	2.1	1 – 8
Serum Beta-hCG (mIU/mL)	< 0.2	-	< 0.2	< 1
TSH (mIU/L)	0.84	-	0.92	0.27 – 4.2
Free T4 (pmol/L)	17.8	-	13.4	7.4 – 28.2

FSH: Follicle-stimulating hormone; LH: Luteinizing hormone; DHEA-S: Dehydroepiandrosterone sulfate; 17-OHP: 17-hydroxyprogesterone; ACTH: Adrenocorticotrophic hormone; LDH: Lactate dehydrogenase; AFP: Alpha-fetoprotein; Beta-hCG: Beta subunit of human chorionic gonadotropin; TSH: Thyroid-stimulating hormone; T4: Thyroxine. Post-op: Post-operative. The symbol “-” indicates that the parameter was not assessed during this evaluation.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

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

RSP, AMS: Data acquisition and interpretation, critical review of the manuscript.

ARB, VM: Study conception, data analysis, 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. Atqjaee K, Mohammadi Tofigh A, Salehpour S, Mirshemirani A. Leydig cell tumor in children: a case report and literature review. Transl Res Urol. 2020;2:32-6.
2. Paffenholz P. Kindliche Hodentumoren. Urologie. 2025;64660-3.
3. Solish SB, Goldsmith MA, Voutilainen R, Miller WL. Molecular characterization of a Leydig cell tumor presenting as congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 1989;69:1148-52.
4. Grand T, Hermann AL, Gérard M, Arama E, Ouerd L, Garrouche N, et al. Precocious puberty related to Leydig cell testicular tumor: the diagnostic imaging keys. Eur J Med Res. 2022;27:67.
5. Verrotti A, Penta L, Zenzeri L, Lucchetti L, Giovenali P, De Feo P. True precocious puberty following treatment of a leydig cell tumor: two case reports and literature review. Front Pediatr. 2015;3:93.

DATA CONFIDENTIALITY

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

PARENTAL CONSENT

Obtained.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare.

FUNDING SOURCES

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

Marta ISABEL DIAS ¹, Rita SILVA PEREIRA ¹, Ana MIGUEL SIMÕES ², Ana Rita BATISTA ¹, Vânia MARTINS ¹

¹. Department of Pediatrics. Unidade Local de Saúde Trás-os-Montes e Alto Douro. Vila Real. Portugal.

². Department of Radiology. Unidade Local de Saúde Trás-os-Montes e Alto Douro. Vila Real. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Marta Isabel Dias. martadias.med@gmail.com

Revisto por/Reviewed by: Ricardo Capitão

Recebido/Received: 22/04/2026 - **Aceite/Accepted:** 20/07/2026 - **Publicado/Published:** 01/09/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026

<https://doi.org/10.20344/amp.24921>





PubMed



LinkedIn

www.actamedicaportuguesa.com