



Complexo ICBAS-FFUP

20 a 22 de Maio de 2021



Revista Científica



20 a 22 Maio | ICBAS-FFUP



FICHA TÉCNICA

XXXIII JORNADAS DE TERAPÊUTICA

Largo Professor Abel Salazar, 2. 4099-033 Porto

E-mail: jterapeutica@gmail.com

Site: <https://www.jornadasdeterapeutica.pt>

Facebook: [//jornadasde.terapeutica](https://jornadasde.terapeutica)

Instagram: [@jornadasdeterapeutica](https://jornadasdeterapeutica)

REVISTA CIENTÍFICA

Prof. Dr. Jorge Neves dos Santos

[Presidente da Comissão Organizadora das JT]

Impressão e acabamentos:

Tiragem:

210 exemplares

Os conteúdos publicados são da inteira responsabilidade dos seus autores.

ICBAS, Porto, maio de 2021



Apoios Institucionais



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO





Mensagem de Boas-Vindas

Caros participantes,

Após um ano de interregno, provocado pelo Estado de Emergência com que o país se viu confrontado, aí estão, novamente, as Jornadas de Terapêutica, na sua XXXIII Edição!

Voltamos com o mesmo espírito, matriz e objetivos de sempre: incentivar a capacidade de investigação e promover uma saudável interligação científica, social e humana, entre os alunos.

A Comissão Organizadora não se poupou a esforços para pôr de pé esta edição.

Realço o papel fulcral, desempenhado pelos alunos que a compõem!

Tudo teve de ser preparado em moldes “incomuns”. Reuniões e reuniões não presenciais; obstáculos; dificuldades acrescidas pelas restrições impostas pela pandemia!

No entanto, com o empenho, o dinamismo, a resiliência, a vontade de não desistir, desse valente punhado de alunos, tudo foi ultrapassado. Estou-lhes grato por isso!

De todo esse trabalho, em articulação com o restante Corpo Docente da Unidade Curricular de Terapêutica Geral, conseguimos ter o tal “fumo branco”!

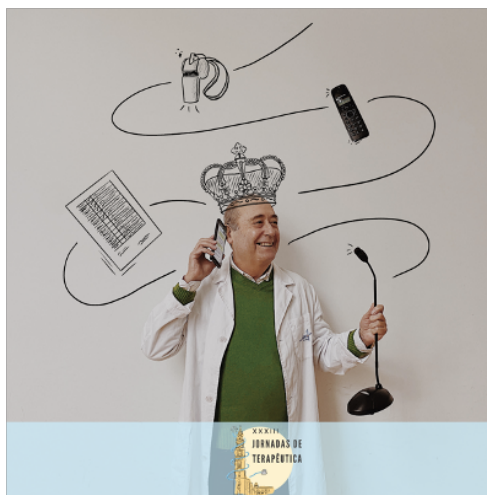
Tudo foi feito para apresentar um programa de excelência!

Resta-me desejar a todos os participantes que, esta XXXIII Edição das Jornadas de Terapêutica, não defraude as vossas expectativas, constituindo uma mais valia a todos os níveis.

Sejam bem-vindos!

Jorge Neves Santos

Presidente da Comissão Organizadora



20 a 22 Maio | ICBAS-FFUP



Mensagem de Boas-Vindas

As Jornadas de Terapêutica já contam com mais de 30 edições e são um marco na vida dos estudantes de Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Chegou agora a nossa vez de aproveitar aquelas que serão as nossas Jornadas e muito provavelmente dos primeiros eventos presenciais desde que a pandemia se instalou, o que as torna ainda mais especiais.

Em março de 2020 fomos todos abalados com a chegada do SARS-CoV-2 a Portugal. De repente, tudo aquilo que tínhamos como garantido passou a ser um privilégio. Devido à incerteza constante que se vive, nem sempre foi fácil acreditar que seriam possíveis umas Jornadas presenciais e mesmo imaginar as Jornadas online, parecia estar a retirar toda a magia inerente a este congresso tão estimado pelos alunos. No entanto, os meses foram passando e a Comissão Organizadora das XXXIII JT não baixou os braços e manteve a sua persistência até ao fim para alcançar aquilo que muitos diziam não ser possível. Assim, trazemos-vos este congresso preparado com todo o carinho e dedicação que esperamos que exceda todas as vossas expectativas.

Dito isto, desejamo-vos um excelente congresso e que juntos consigamos criar memórias para o resto das nossas vidas neste evento que é a perfeita harmonia entre a partilha de conhecimentos científicos e de experiências vividas num ambiente em que deixamos de ser apenas estudantes, docentes ou médicos e passamos a ser colegas.

Um beijinho e um abraço da coordenação e tesouraria,



Ana Maria Santos
Sofia Boavista
Francisco Frutuoso

#Diga33



Docentes Convidados

ORIENTADORES DOS TRABALHOS

Dra Paula Vieira	Dra. Juliana Cardoso	Prof. Doutora Dalila Veiga
Prof. Dr. José Romão	Dr. Tiago Santos	Prof. Dra. Elga Freire
Dra Sílvia Monteiro	Dra. Daniela Ferreira	Prof. Dr. António Marques
Dra Raquel Santos	Dr. Rui Felgueiras	Dr. Paulo Salgueiro
Prof. Dr. José Soares	Prof. Doutor Fernando Castro Poças	Prof. Dr. João Silveira
Dra. Lia Ferreira	Dra. Sónia Duarte	Dra. Joana Moreno
Dr. Jorge Monteiro	Dr. Miguel Saraiva	Dr. João Neves
Dra. Ana Margarida Regalado		

PALESTRANTES

Prof. Doutor Hélder Ferreira	Prof. Doutor João Moreira Pinto
Profª Doutora Carla Rego	Prof. Doutora Teresa Paiva

JURÍ DO PRÉMIO SILVA ARAÚJO

Prof.ª Doutora Corália Vicente (Presidente)	Prof. Doutor Manuel Correia
Prof. Doutor Fernando Castro Poças	Prof. Dr. Jorge Neves dos Santos
Dr. Manuel Brandão	Prof. Doutor Rui Henrique
Prof. Dr. Paulo Maia	Prof. Doutor Artur Águas





FORMADORES DOS CURSOS-SATÉLITE

Dr. Adélio Vilaça	Dra. Cláudia Falco	Dra. Mariana Ginestal
Dra. Alexandra Rocha	Dr. Diogo Pereira	Enf. Paulo Barbosa
Dra. Ana Beatriz Almeida	Dra. Filipa Lima Coelho	Dr. Pedro Baptista
Dr. André Pinto	Enf. Filipe Franco	Dr. Pedro Maganinho
Dra. Andrea Lebre	Dra. Isabel Mesquita	Dr. Pedro Serrano
Dra. Andreia Filipa Sá	Dra. Isabel Palma	Dra. Raquel Marques Dias
Dr. António Palha Ribeiro	Dra. Isabel Santos	Dr. Ricardo Varela
Prof. Doutor Avelino Fraga	Dr. João Lino	Dra. Rosa Zulmira Macedo
Dr. Azevedo Mendes	Dr. João Teixeira Oliveira	Dra. Sara Salvador
Dra. Bárbara Marinho	Prof. Dr. Jorge Dores	Dra. Sílvia Santos Pereira
Dra. Berta Barbosa	Prof. Dr. José Polónia	Dra. Sofia Cabral
Prof. Doutor Caldas Afonso	Dra. Leonor Lemos	Dra. Sofia Fonseca Lourenço
Dr. Carlos Magalhães	Dr. Luís Coutinho	Dra. Sofia Mesquita
Dra. Carmen Carvalho	Dr. Marco Pires	Dra. Sofia Tomás
Dra. Catarina Ferreira	Dra. Margarida Paiva Coelho	Dr. Tiago André Alves



Parceiros Institucionais



ACTA MÉDICA PORTUGUESA

• • STUDENT

ACCU-CHEK® Instant
SIMPLES PARA AGIR



SÃO AS COISAS SIMPLES QUE IMPORTAM



**"OS MEUS PACIENTES PODEM
CONTROLAR A SUA DIABETES"**

Compreender as glicemias é um passo importante para saber como agir. Com o **Accu-Chek® Instant**, a gestão diária da diabetes é simples.



Roche Sistemas de Diagnósticos Lda
Estrada Nacional, 249-7, 2720-473 Amadora-Portugal
Tel: +351 21 425 75 00 | Fax: +351 21 417 13 13
www.accu-chek.pt
MC-PS-06111 (REV04)

Accu-Chek® Instant é um dispositivo médico para o diagnóstico de alto
informação destinada a profissionais de saúde.

Cuidados de Saúde Especializados

- | Genéricos Injetáveis
- | Biossimilares
- | Nutrição Clínica [Parentérica . Entérica]
- | Tecnologias [Perfusão . Transfusão]



Fresenius Kabi Pharma Portugal, Lda.
Zona Industrial do Lagedo
3465-157 Santiago de Besteiros, Portugal
NIF: 504293753
Telefone: +351 214 241 280 | Fax: +351 214 241 290
fkportugal@fresenius-kabi.com
www.fresenius-kabi.pt



**FRESENIUS
KABI**

caring for life



Patrocinador Platinum



Patrocinadores Major





Índice

Mensagem de Boas-Vindas	4
Mensagem de Boas-Vindas	5
Docentes Convidados	6
Resumo dos trabalhos	14
Revascularização do tronco comum: cirurgia de revascularização do miocárdio (CABG) versus intervenção coronária percutânea (ICP)	15
Pais no bloco operatório: sim ou não?	22
Tripulação da ambulância de emergência: enfermeiro ou técnico de emergência pré hospitalar?	29
Dieta restritiva em Hidratos de Carbono no Tratamento da Diabetes	31
Trombólise e Anticoagulação em doentes com microhemorragias cerebrais	36
O uso de antibioterapia na otite média aguda em idade pediátrica	40
Metformina na Gravidez: Sim ou Não?	46
Utilização de corticóides no tratamento de pneumonia adquirida na comunidade: sim ou não?	52
Canabinóides na dor crónica não oncológica	59
VNI Domiciliária na DPOC avançada: Sim ou Não?	67
Disforia de género – tratamento hormonal na adolescência	74
Estudo do impacto das medidas preventivas na transmissão da covid-19	79
Prevenção da dor crónica pós-cirúrgica	87
Opióides na dor crónica não oncológica: sim ou não?	92
Rastreio do cancro colorretal: colonoscopia vs. sangue oculto nas fezes	98
Prémio Silva Araújo	104
Toxicidade Hepática Imunomediada por Inibidores do Checkpoint Imunológico: Análise Retrospectiva da Experiência de um Hospital Terciário	105
Prevalence of hypertension at hospital admission for elective surgery: modifiable and non-modifiable factors	110
Persistência de Dor pós-operatória após transplante hepático	114



Artificial intelligent model to predict Liver Transplantation Outcome	120
Risk factors for postoperative length of stay after abdominal hysterectomy: A cohort study	123
Alterações comportamentais após Anestesia Pediátrica em Cirurgia de Ambulatório: estudo observacional prospetivo	129
Chronic pain, functionality and quality of life in cancer survivors.....	132
Discriminação de pessoas trans no serviço nacional de saúde (e barreiras ao seu acesso)	136
Avaliação da população de dadores de sangue total no CHUP: das motivações ao comportamento	143
Clinical re-audit to the medication circuit and look alike sound alike medication.....	145
Development of an application for analyzing glycemic variability in people with diabetes who use an intermittently scanned continuous glucose monitoring system	151
Auditoria: prescrição de anti-inflamatórios não esteróides no CHUP	155
Pregnancy in very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: maternal-fetal risk (case report)	159
Role of Urocortin-2 in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction – pathophysiological and therapeutic implications	164
Intelligence quotient outcome following epilepsy surgery in pediatric age – a Systematic Review and Meta-Analysis	169
<i>Cursos Satélite.....</i>	<i>175</i>
<i>Publicações Extra Jornadas.....</i>	<i>182</i>
<i>Apresentações Fora das Jornadas.....</i>	<i>183</i>
<i>Pósteres</i>	<i>185</i>
<i>Prémios.....</i>	<i>187</i>

Resumo dos Trabalhos

20 a 22 Maio | ICBAS FFUP



Revascularização do tronco comum: cirurgia de revascularização do miocárdio (CABG) versus intervenção coronária percutânea (ICP)

Autores: Andreia Andrade; Carolina Leirós Faria; Carolina Gonçalves; Catarina Campolargo; Cristiana Sales Pires; Helena Estevão-Pereira; João Sá; Sara Cardoso; Susana Maia; Tânia B. Azevedo; Tiago Gonçalo

Orientadora: Dra. Raquel Baggen Santos e Dr. João Silveira

Abstract

A cirurgia de revascularização do miocárdio (CABG) tem sido o tratamento de escolha na doença do tronco comum, no entanto, a intervenção coronária percutânea (ICP) tem vindo a ganhar importância pela sua exequibilidade, segurança e eficácia. O presente trabalho visa comparar as duas técnicas, em termos de eficácia, vantagens e desvantagens, indicações, mortalidade e complicações. A ICP, como intervenção menos invasiva, revelou ser a opção mais segura e vantajosa para doentes hemodinamicamente instáveis e doentes coronários com baixa complexidade anatômica, apresentando uma menor incidência de eventos adversos no período peri-procedimento e um menor tempo de internamento. Todavia, apresenta maior necessidade de nova revascularização. A CABG torna-se vantajosa em doentes com maior complexidade anatômica, por apresentar uma maior taxa de revascularização completa, em casos de ausência de vasos favoráveis para ICP, doença multivaso, disponibilidade da artéria mamária interna para ponte de coronárias cronicamente ocluídas e bom leito arterial distal para anastomose do enxerto. No entanto, por se tratar de uma técnica invasiva, está associada a maior taxa de complicações no follow-up a curto prazo.

Palavras-chave

Doença do tronco comum; Cirurgia de revascularização do miocárdio; Intervenção coronária percutânea.

I

Introdução

A doença do tronco comum (TC) está associada a uma morbilidade e mortalidade significativas, uma vez que é responsável pela irrigação de 75 a 100% do ventrículo esquerdo (VE), consoante haja dominância direita ou esquerda(1-3). A estenose deste vaso está, por isso, associada a um maior risco de insuficiência cardíaca e arritmias, quando comparada com doença coronária que não abrange o TC(2).

Relativamente ao tratamento das lesões no TC, é importante ter em consideração que esta artéria abrange uma elevada quantidade de fibras elásticas de músculo

liso vascular, o que pode levar a imprevisibilidade procedimental e reestenose(2).

Historicamente, o tratamento *gold standard* da doença significativa do TC, isto é, uma estenose superior a 50%, estimada por angiografia, era a cirurgia de revascularização do miocárdio (CABG), que apresentava um benefício significativo na mortalidade, comparativamente com o tratamento conservador isolado(4). No entanto, com o desenvolvimento das técnicas de intervenção coronária percutânea (ICP) e principalmente com a introdução de *stents* revestidos por fármaco, esta modalidade terapêutica tem vindo a ganhar um papel



proeminente num grupo selecionado de doentes, demonstrando ser exequível, segura e eficaz(1, 2, 4, 5).

A ICP e a CABG são alternativas bem aceites para o tratamento da doença arterial coronária, existindo um elevado número de estudos clínicos randomizados que comparam ambos os procedimentos. A decisão entre estas estratégias está bem definida na literatura para a maioria dos doentes, no entanto em alguns subgrupos a escolha da estratégia mais adequada gera alguma controvérsia(6). Assim, o presente trabalho visa, com base na informação disponível, comparar ICP e CABG, nomeadamente quanto à sua eficácia, vantagens e desvantagens, indicações e complicações de cada técnica. Para além disso, serão ainda abordados alguns subgrupos específicos de doentes, nos quais a escolha entre ICP e CABG gera mais discórdia, não havendo orientações específicas sobre a estratégia a adotar.

Métodos

Os dados e informações descritos no presente documento foram extraídos de artigos científicos, os quais foram acedidos através das plataformas de pesquisa PubMed e UpToDate. Após pesquisa de palavras-chave (Doença do tronco comum; Cirurgia de revascularização do miocárdio; Intervenção coronária percutânea), a recolha de informação foi posteriormente direcionada para tópicos mais específicos, nomeadamente “diabetes”, “idosos”, “disfunção de ventrículo esquerdo”, “doença valvular e aórtica concomitante”, “procedimentos eletivos”, “procedimentos urgentes” e “enfarte de miocárdio com ou sem elevação de ST”.

Resultados

A revisão da literatura atual revelou que a ICP é a opção mais segura e vantajosa

para doentes hemodinamicamente instáveis e que assim necessitam de revascularização imediata(7), nomeadamente em doentes STEMI(2). Esta técnica apresenta também menor incidência de eventos adversos, como enfarte agudo do miocárdio (EAM), acidente vascular cerebral (AVC) e morte, no período peri-procedimental, o que constitui uma vantagem quando comparado com a CABG(4,7,8). A introdução do IVUS (intravascular ultrasound) na prática quotidiana tem permitido obter melhores resultados, sendo, por isso, aconselhada a realização de exames de imagem intracoronária em todas as ICP's(7,9,10). Contudo, uma das desvantagens da ICP é o facto de esta se associar mais a uma revascularização incompleta, bem como a necessidade de uma nova revascularização, durante o *follow-up*(11,12). Dado o elevado risco de trombose de *stent*, os doentes submetidos a ICP devem realizar dupla antiagregação plaquetária (DAAP) (13). Ainda assim, a maioria dos doentes e cardiologistas encontram-se dispostos a aceitar a necessidade de repetir a revascularização com ICP com o intuito de evitar o risco potencial de AVC precoce associado à CABG. Acrescenta-se ainda a vantagem para o doente de se tratar de um procedimento minimamente invasivo, permitindo um menor período de internamento(9).

Em relação à técnica CABG, esta constitui uma alternativa mais apropriada em doentes com complexidade anatómica alta(10). A CABG também se associa a uma maior taxa de revascularização completa do que a alcançada com a ICP(12,14).

Para além disso, verificou-se que nas seguintes situações existe uma maior vantagem da realização de cirurgia: (a) ausência de vasos favoráveis para ICP; (b) doença multivaso; (c) disponibilidade



da artéria mamária interna para ponte de coronárias cronicamente ocluídas; (d) bons targets distais para anastomose do enxerto. Do mesmo modo, no caso de doentes coronários com baixa complexidade anatómica opta-se preferencialmente por ICP(7).

Por outro lado, sendo a CABG uma técnica de cirurgia invasiva, está associada a maior taxa de complicações no *follow-up* inicial, nomeadamente maior taxa de reoperação por hemorragia e infeção do esterno e maior taxa de transfusão de sangue, bem como uma taxa alta de reestenose de safenas aos 5 anos(15).

Discussão

Os indivíduos com doença significativa do TC necessitam de revascularização imediata devido à morbilidade e mortalidade associadas(1-3). Nos últimos anos, a CABG tem sido o tratamento *gold standard* mais recomendado. Contudo, devido ao desenvolvimento da área da revascularização percutânea, nomeadamente a melhoria da tecnologia e das técnicas de implantação, a ICP emergiu como uma alternativa segura e eficaz(16).

A ICP associa-se a revascularização incompleta, traduzindo-se num aumento de eventos cardíacos e cerebrovasculares. Em geral, apresenta menores taxas de AVC, aos 5 anos, devido a um risco reduzido de AVC aos 30 dias. Entre os 31 dias e os 5 anos este risco é semelhante(4). Além disso, a curto prazo, a ICP apresenta vantagens relativamente a EAM e AVC peri-procedimento(17). O AVC peri-procedimento é mais comum na CABG, ao passo que a ICP encontra-se associada a uma maior taxa de EAM não peri-procedimento(8).

Durante a cirurgia, os períodos de hipoperfusão podem condicionar a

perfusão cerebral resultando em isquemia e, posteriormente, em AVC. Para além disso, no pós-operatório, a fibrilhação auricular é frequente. Desta forma, o risco de AVC, principalmente no período pós-operatório imediato, aumenta. Adicionalmente, o recurso a estratégias para reduzir hemorragia no pós-operatório da CABG leva a um estado de hipercoagulabilidade e, consequentemente, a um aumento do risco de AVC. Por outro lado, na técnica ICP com recurso a colocação de *stent*, o risco de AVC reduz pela introdução de DAAP (normalmente aspirina e inibidor de P2Y12)(18). No entanto, esta aumenta o risco hemorrágico, podendo, em doentes com elevado risco hemorrágico, ser uma contraindicação relativa ou absoluta à realização da ICP(13).

A necessidade de nova revascularização, devido a oclusão total do vaso, nos doentes submetidos a ICP, culmina num aumento da mortalidade no *follow-up* aos 5 anos(11,12). Estes casos são mais comuns em idosos, principalmente quando associados a comorbilidades, o que aumenta o risco da realização deste procedimento(19). Efetivamente, uma maior taxa de incidência de nova revascularização a longo prazo está associada à ICP com recurso a *stent*(7). A taxa de nova revascularização é maior nas lesões distais envolvendo ambas as origens da circunflexa e da descendente anterior, sendo a origem da circunflexa especialmente vulnerável à recorrência da estenose(7). De salientar que a introdução do IVUS na prática quotidiana tem permitido melhores resultados(10). O seu uso diminui as taxas de trombose do *stent*, reestenose e necessidade de revascularização(9). Como tal, deve ser realizada uma imagem intracoronária em todas as ICP do TC para otimizar o tamanho, expansão e aposição do *stent*,



para além de exclusão de complicações, como dissecções(7).

A necessidade de repetição da revascularização é significativamente menor na CABG. Este efeito protetor dos enxertos pode também explicar parcialmente o efeito favorável de CABG nos doentes com diabetes e doença multiarterial(8,20-22).

A cirurgia oferece a vantagem de superar a doença aterosclerótica complexa e difusa, pois torna possível contornar os segmentos com lesões através da construção da anastomose distal a esses segmentos, protegendo, assim, contra enfartes do miocárdio(12,15). Em termos de técnica cirúrgica, a maioria dos doentes com CABG recebem um ou mais enxertos arteriais. Embora se verifique a alta patência a longo prazo da artéria mamária interna, pode ocorrer degeneração do enxerto. Nos doentes com patologia multivaso, a taxa de reestenose de safenas aos 5 anos é alta, e muitos recebem uma ou mais safenas(11).

No caso específico dos doentes com STEMI, a ICP é o *gold standard* da revascularização de emergência, visto ser a forma de revascularização mais rápida (“tempo é miocárdio”) e melhor tolerada numa situação de emergência. Por outro lado, nas situações de NSTEMI, a CABG é benéfica, especialmente nos diabéticos, pois, como supracitado, está associada a maior prevalência de revascularização completa, resultando numa menor necessidade de nova revascularização(23).

A CABG também é preferível, no caso dos doentes com diabetes mellitus. Efetivamente, os doentes diabéticos submetidos a ICP apresentam uma elevada frequência de efeitos adversos cardio e cerebrovasculares. Isto pode ser explicado pela maior taxa de revascularização, no caso dos doentes submetidos a ICP(24).

Os estudos que abordam esta temática na população idosa não demonstram vantagem em nenhuma das técnicas, de forma isolada. Desta forma, a ICP e a CABG são complementares e não competitivas. Porém, nos casos de idosos com risco coronário aumentado, a técnica CABG apresenta maior vantagem. Por outro lado, no caso de lesões coronárias menos severas e em casos de maior risco cirúrgico, a escolha da técnica percutânea é mais apropriada(25,26).

No caso de revascularização em doentes com patologia coronária e disfunção do VE, há um maior risco de mortalidade a curto prazo. Porém, uma melhoria dos mesmos a longo prazo(27). Desta forma, na escolha da decisão terapêutica será importante avaliar a função/disfunção do VE. A CABG deve ser considerada a primeira escolha no caso dos doentes que apresentem uma disfunção moderada a severa(28). Estes doentes apresentam pouca reserva miocárdica e são altamente vulneráveis a eventos coronários agudos. Desta forma, podem beneficiar da CABG pelo facto de, a longo prazo, haver uma maior permeabilidade proporcionada pelo enxerto(27). Para além disso, a ICP aborda apenas a lesão existente, ao passo que a CABG aborda também futuras lesões(29). Desta forma, a ICP está apenas recomendada no caso em que não seja possível a revascularização cirúrgica ou caso o risco cirúrgico seja considerado demasiado elevado, e será necessário ter em conta diversos fatores, como comorbilidades, grau de disfunção do VE, anatomia coronária e grau de revascularização expectável(28).

Portanto, a decisão entre ICP ou CABG deve depender da relação risco-benefício destes procedimentos, considerando as possíveis complicações peri-procedimento e a curto prazo, os benefícios na qualidade de vida bem como o seu impacto prognóstico a longo



prazo (taxa de mortalidade, EAM ou necessidade de nova revascularização), as comorbilidades e a história do doente, a complexidade das lesões coronárias e os objetivos terapêuticos(30). A decisão da modalidade de revascularização deve sempre ser individualizada(10). Assim, as *guidelines* europeias e americanas recomendam a reunião de uma *Heart Team*, constituída por um especialista de cardiologia, cardiologia de intervenção e cirurgia cardíaca, de modo a discutir qual a melhor decisão(30). Além disso, se ambas as técnicas forem elegíveis, os indivíduos com doença do TC preferem a ICP visto apresentarem uma menor morbidade a curto prazo, apesar do maior risco de revascularização(30).

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer à Dra. Raquel Santos pela disponibilidade e apoio na orientação e acompanhamento ao longo da realização deste projeto. Agradecemos também à regência das unidades curriculares de Terapêutica Geral I e II e à Comissão Organizadora das XXXIII Jornadas Terapêuticas pela oportunidade dada na realização e apresentação deste projeto.

Bibliografia

1. Rampat R, Hildick-Smith D. Left Main Stem Percutaneous Coronary Intervention - Data and Ongoing Trials. *Interventional cardiology* (London, England). 2015;10(3):132-5.
2. Joy G, Eissa H. Do EXCEL and NOBLE translate into real world? A 5-year observational study of left main stem outcomes. *Open heart*. 2020;7(2).
3. Nuis RJ, Jadoon A, van Dalen BM, Dulfer K, Snelder SM, Yazdi MT, et al. Patient perspectives on left main stem revascularization strategies, the OPINION-2 study. *Journal of cardiology*. 2021;77(3):271-8.
4. Ruparelia N, Chieffo A. Left Main Percutaneous Coronary Intervention. *Interventional cardiology clinics*. 2016;5(2):125-34.
5. Spinthakis N, Farag M, Gorog DA, Prasad A, Mahmood H, Gue Y, et al. Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent versus coronary artery bypass grafting: A meta-analysis of patients with left main coronary artery disease. *International journal of cardiology*. 2017;249:101-6.
6. Deb S, Wijesundera HC, Ko DT, Tsubota H, Hill S, Fremes SE. Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. *Jama*. 2013;310(19):2086-95.
7. Cutlip D. Left main coronary artery disease Waltham: UpToDate; 2021 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/left-main-coronary-artery-disease>.
8. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn JM, Boersma E, Christiansen EH, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet* (London, England). 2018;391(10124):939-48.
9. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu ME, Ellis S, Whitlow P, Kapadia SR. Left main coronary artery stenosis: a meta-analysis of drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting. *JACC Cardiovascular interventions*. 2013;6(12):1219-30.
10. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European heart journal*. 2019;40(2):87-165.
11. Garcia S, Sandoval Y, Roukoz H, Adabag S, Canoniero M, Yannopoulos D, et al. Outcomes after complete versus



incomplete revascularization of patients with multivessel coronary artery disease: a meta-analysis of 89,883 patients enrolled in randomized clinical trials and observational studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(16):1421-31.

12. Head SJ, Mack MJ, Holmes DR, Jr., Mohr FW, Morice MC, Serruys PW, et al. Incidence, predictors and outcomes of incomplete revascularization after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting: a subgroup analysis of 3-year SYNTAX data. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2012;41(3):535-41.

13. Capodanno D, Angiolillo DJ. Management of antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation in the setting of acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2014;7(1):113-24.

14. Doenst T, Haverich A, Serruys P, Bonow RO, Kappetein P, Falk V, et al. PCI and CABG for Treating Stable Coronary Artery Disease: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(8):964-76.

15. Mäkilä T, Holm NR, Lindsay M, Spence MS, Erglis A, Menown IB, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10061):2743-52.

16. Collet C, Capodanno D, Onuma Y, Banning A, Stone GW, Taggart DP, et al. Left main coronary artery disease: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Nature reviews Cardiology*. 2018;15(6):321-31.

17. Avula HR, Rassi AN. The Current State of Left Main Percutaneous Coronary Intervention. *Current atherosclerosis reports*. 2018;20(1):3.

18. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn JM, Boersma E, Christiansen EH, et al. Stroke Rates Following Surgical Versus Percutaneous Coronary Revascularization. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(4):386-98.

19. Guo L, Lv HC, Huang RC. Percutaneous Coronary Intervention in Elderly Patients with Coronary Chronic Total Occlusions: Current Evidence and Future Perspectives. *Clinical interventions in aging*. 2020;15:771-81.

20. Jeon C, Candia SC, Wang JC, Holper EM, Ammerer M, Kuntz RE, et al. Relative spatial distributions of coronary artery bypass graft insertion and acute thrombosis: a model for protection from acute myocardial infarction. *American heart journal*. 2010;160(1):195-201.

21. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet (London, England)*. 2013;381(9867):629-38.

22. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2009;360(10):961-72.

23. Farmer D, Jimenez E. Re-evaluating the Role of CABG in Acute Coronary Syndromes. *Current cardiology reports*. 2020;22(11):148.

24. Tam DY, Dharma C, Rocha R, Farkouh ME, Abdel-Qadir H, Sun LY, et al. Long-Term Survival After Surgical or



Percutaneous Revascularization in Patients With Diabetes and Multivessel Coronary Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(10):1153-64.

25. Khan MR, Kayani WT, Ahmad W, Manan M, Hira RS, Hamzeh I, et al. Effect of increasing age on percutaneous coronary intervention vs coronary artery bypass grafting in older adults with unprotected left main coronary artery disease: A meta-analysis and meta-regression. *Clinical cardiology*. 2019;42(11):1071-8.

26. Nicolini F. Coronary artery bypass grafting in octogenarians: only when percutaneous coronary intervention is not feasible? *Current opinion in cardiology*. 2015;30(6):636-42.

27. Yanagawa B, Lee J, Puskas JD, Verma S. Revascularization in left

ventricular dysfunction: an update. *Current opinion in cardiology*. 2019;34(5):536-42.

28. Park S, Ahn JM, Kim TO, Park H, Kang DY, Lee PH, et al. Revascularization in Patients With Left Main Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(12):1395-406.

29. Rouleau JL, Bonow RO. An approach to the rational use of revascularization in heart failure patients. *The Canadian journal of cardiology*. 2014;30(3):281-7.

30. Head SJ, Kaul S, Mack MJ, Serruys PW, Taggart DP, Holmes DR, Jr., et al. The rationale for Heart Team decision-making for patients with stable, complex coronary artery disease. *European heart journal*. 2013;34(32):2510-8.



Pais no bloco operatório: sim ou não?

Ana Governo Ribeiro; Ana Beatriz Silva; Ana Sofia Rodrigues; Catarina Alves; Inês Sofia Morais; João Silva; Márcia Pitrez Santos; Margarida Marinho Almeida; Maria Fernandes; Mariana Girardin; Miguel Lavrador

Orientadora: Dr.^a Sónia Duarte

Coorientadora: Dr.^a Ana Rita Gonçalves

Abstract

Desde 2017, a presença dos pais, ou figura que os represente legalmente durante a indução anestésica e no recobro, em casos de cirurgia pediátrica, é um direito contemplado na legislação portuguesa. Contudo, é uma prática considerada controversa. De modo a debater este tópico, propusemo-nos a estudar a satisfação dos pais relativamente à experiência no Bloco Operatório no Centro Hospitalar Universitário do Porto.

Para esse efeito, foi realizado um inquérito telefónico, que analisou a satisfação geral e explorou a experiência peri-operatória e de presença no bloco operatório, a cerca de 100 pais que acompanharam os filhos quando estes foram alvo de cirurgia. Os resultados foram tratados estatisticamente. A maioria dos pais entrevistados refere ter gostado de estar presente durante a indução anestésica, sendo que grande parte dos que não estiveram presentes preferia ter estado. Os pais que estiveram presentes consideram que, apesar de ser uma experiência algo difícil, a sua presença foi importante para os filhos e relevaram que o profissionalismo e comunicação da equipa médica têm um papel fundamental.

Palavras-chave

Indução Anestésica; Pais; Recobro; Cirurgia Pediátrica; Legislação, Inquérito

Introdução

A presença dos pais ou pessoa que os legalmente substitua no Bloco Operatório (BO) durante a indução anestésica em casos de cirurgia pediátrica não é consensual.

A indução anestésica é um momento de elevada ansiedade tanto para o doente pediátrico como para os familiares.¹ De ressaltar que a ansiedade pré-operatória é um fator *major* de impacto negativo na experiência cirúrgica e anestésica e um fator de risco adicional para complicações pós-operatórias em doentes pediátricos.² Estudos efetuados concluíram que o suporte emocional no pré-operatório pode reduzir a ansiedade e angústia do doente e da família, aumentar a cooperação com

a equipa de saúde e evitar problemas de comportamento no pós-operatório.

Neste sentido, permitir o acompanhamento de um dos pais ou de pessoa que os substitua no bloco cirúrgico, até à indução da anestesia, bem como no recobro, são medidas aconselháveis no sentido da humanização dos serviços de saúde.³

Contudo, a imprevisibilidade do comportamento dos pais, o acréscimo às responsabilidades da equipa cirúrgica e o aumento do tempo para indução da anestesia são apontados como as principais preocupações quanto à presença dos pais no BO.⁴

Em Portugal, está considerado na legislação, desde 2017, em caso de intervenção cirúrgica numa criança ou jovem com idade inferior a 18 anos, que



se devem providenciar as condições adequadas à presença do pai, da mãe ou de pessoa que os substitua durante a indução anestésica e o recobro cirúrgico. Fatores que desaconselhem ou impeçam o cumprimento deste direito devem ser transmitidos previamente. As condições necessárias devem ser asseguradas pelas instituições hospitalares.

Com o intuito de obter uma percepção do panorama mundial relativamente a este tópico, analisamos a realidade Inglesa, Francesa e Americana. Não encontramos nenhuma lei que unificasse as normas para a presença dos pais durante a indução anestésica no BO em nenhum destes países.^{5,6,7} De referir que o *Royal College of Anaesthetists* defende a presença dos pais durante a indução, sempre que possível.⁸ No geral, cada hospital adota a sua posição relativamente ao tópico, permitindo, ou não, a presença parental durante a indução, sendo que esta informação está, muitas vezes, disponível no site do hospital em questão.

Por conseguinte, podemos afirmar que Portugal é uma exceção ao panorama mundial relativamente à existência de legislação clara sobre a presença de pais durante a indução anestésica.

Métodos

Foi realizado um inquérito telefónico a cerca de 100 pais que acompanharam os filhos aquando da cirurgia. Este inquérito foi integrado na realização de uma auditoria clínica, para melhoria dos cuidados prestados, tendo sido a sua realização previamente autorizada pelo Departamento de Qualidade, Risco, Higiene, Saúde e Segurança do CHUPorto. A recolha dos dados demográficos foi feita através do processo clínico eletrónico (garantindo anonimização dos doentes). Os dados recolhidos incluíram sexo, idade, ASA-

Physical Score, co-morbilidades, especialidade cirúrgica, cirurgia, local da cirurgia (CICA – Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório ou CMIN – Centro Materno Infantil do Norte Dr Albino Aroso), duração da cirurgia, duração da anestesia, tipo de anestesia, intercorrências e regime cirúrgico (ambulatório/internamento).

O inquérito telefónico, que foi realizado uma semana após o procedimento, incluiu questões quantitativas (com recurso à escala de *Lickert* de 1-10 para resposta) relativamente à satisfação geral e questões qualitativas abordando a presença, ou não, dos pais na indução anestésica (Tabela I).

Tabela I. Inquérito realizado aos pais.

Questões quantitativas	Experiência global																																
	Processo de admissão e de preparação cirúrgica																																
	Comunicação com os médicos cirurgiões																																
	Comunicação com os médicos anestesistas																																
	Comunicação com enfermeiros e restantes funcionários do bloco operatório																																
	Atenção dada pela equipa às suas preocupações (ex. dor pós-operatória não controlada e tempo da cirurgia)																																
	Capacidade da equipa de minimizar dor, medo e desconforto associados ao tratamento																																
	Suporte emocional providenciado pela equipa																																
	A eficiência e pertinência do tratamento																																
Questões Qualitativas																																	
Foi-lhe dada a oportunidade de ir à sala operatória quando o médico anestesista adormeceu o(a) seu/sua filho(a)? (ie: indução anestésica)																																	
Esteve presente quando o médico anestesista adormeceu o(a) seu/sua filho(a) (quando foi anestesiado(a))?																																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Se não</th><th>Se sim</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gostaria de ter estado presente nesse momento ("adormecer")?</td><td>O médico anestesista adormeceu o/a seu/sua filho/a com uma máscara ou através de um acesso endovenoso (medicação através de uma veia)?</td></tr> <tr> <td>Porque não esteve presente?</td><td>Poderia dizer mais sobre a experiência?</td></tr> <tr> <td>Como se sentiu em relação a esse momento?</td><td>Como foi a sua experiência global? (0-10)</td></tr> <tr> <td>Ficou satisfeito por não estar presente?</td><td>Como se sentiu em relação a esse momento ("ao momento em que o anestesista adormeceu o seu filho")?</td></tr> <tr> <td>Se o(a) seu/sua filho(a) fosse sujeito a outro procedimento cirúrgico, gostaria de estar presente nesse momento?</td><td>Ficou satisfeito por estar presente? Se sim, porquê?</td></tr> <tr> <td>O(A) seu/sua filho(a) teve alguma complicação com a anestesia da qual foi notificado(a)?</td><td>O que menos gostou ao estar presente nesse momento? Porquê?</td></tr> <tr> <td></td><td>O(A) seu/sua filho(a) teve alguma complicação com a anestesia?</td></tr> <tr> <td></td><td>Considera que o(a) seu/sua filho(a) beneficiou da sua presença nesse momento ao adormecer?</td></tr> <tr> <td></td><td>Se o(a) seu/sua filho(a) fosse sujeito a outro procedimento cirúrgico, gostaria de estar novamente presente nesse momento? Recomendá-lo-ia a um amigo?</td></tr> <tr> <td colspan="2">O que menos gostou na sua experiência do/a seu/sua filha no bloco operatório?</td></tr> <tr> <td colspan="2">O que mais gostou na sua experiência e do/a seu/sua filha no bloco operatório?</td></tr> <tr> <td colspan="2">E o/a seu/sua filho/a, o que acha que mais o assustou nesta experiência no bloco operatório?</td></tr> <tr> <td colspan="2">E o que acha que ele/ela mais gostou nesta experiência?</td></tr> <tr> <td colspan="2">Há mais alguma informação que gostasse que soubéssemos sobre a sua experiência?</td></tr> <tr> <td colspan="2">Tem alguma sugestão para a melhoria da experiência dos pais e crianças no bloco operatório?</td></tr> </tbody> </table>		Se não	Se sim	Gostaria de ter estado presente nesse momento ("adormecer")?	O médico anestesista adormeceu o/a seu/sua filho/a com uma máscara ou através de um acesso endovenoso (medicação através de uma veia)?	Porque não esteve presente?	Poderia dizer mais sobre a experiência?	Como se sentiu em relação a esse momento?	Como foi a sua experiência global? (0-10)	Ficou satisfeito por não estar presente?	Como se sentiu em relação a esse momento ("ao momento em que o anestesista adormeceu o seu filho")?	Se o(a) seu/sua filho(a) fosse sujeito a outro procedimento cirúrgico, gostaria de estar presente nesse momento?	Ficou satisfeito por estar presente? Se sim, porquê?	O(A) seu/sua filho(a) teve alguma complicação com a anestesia da qual foi notificado(a)?	O que menos gostou ao estar presente nesse momento? Porquê?		O(A) seu/sua filho(a) teve alguma complicação com a anestesia?		Considera que o(a) seu/sua filho(a) beneficiou da sua presença nesse momento ao adormecer?		Se o(a) seu/sua filho(a) fosse sujeito a outro procedimento cirúrgico, gostaria de estar novamente presente nesse momento? Recomendá-lo-ia a um amigo?	O que menos gostou na sua experiência do/a seu/sua filha no bloco operatório?		O que mais gostou na sua experiência e do/a seu/sua filha no bloco operatório?		E o/a seu/sua filho/a, o que acha que mais o assustou nesta experiência no bloco operatório?		E o que acha que ele/ela mais gostou nesta experiência?		Há mais alguma informação que gostasse que soubéssemos sobre a sua experiência?		Tem alguma sugestão para a melhoria da experiência dos pais e crianças no bloco operatório?	
Se não	Se sim																																
Gostaria de ter estado presente nesse momento ("adormecer")?	O médico anestesista adormeceu o/a seu/sua filho/a com uma máscara ou através de um acesso endovenoso (medicação através de uma veia)?																																
Porque não esteve presente?	Poderia dizer mais sobre a experiência?																																
Como se sentiu em relação a esse momento?	Como foi a sua experiência global? (0-10)																																
Ficou satisfeito por não estar presente?	Como se sentiu em relação a esse momento ("ao momento em que o anestesista adormeceu o seu filho")?																																
Se o(a) seu/sua filho(a) fosse sujeito a outro procedimento cirúrgico, gostaria de estar presente nesse momento?	Ficou satisfeito por estar presente? Se sim, porquê?																																
O(A) seu/sua filho(a) teve alguma complicação com a anestesia da qual foi notificado(a)?	O que menos gostou ao estar presente nesse momento? Porquê?																																
	O(A) seu/sua filho(a) teve alguma complicação com a anestesia?																																
	Considera que o(a) seu/sua filho(a) beneficiou da sua presença nesse momento ao adormecer?																																
	Se o(a) seu/sua filho(a) fosse sujeito a outro procedimento cirúrgico, gostaria de estar novamente presente nesse momento? Recomendá-lo-ia a um amigo?																																
O que menos gostou na sua experiência do/a seu/sua filha no bloco operatório?																																	
O que mais gostou na sua experiência e do/a seu/sua filha no bloco operatório?																																	
E o/a seu/sua filho/a, o que acha que mais o assustou nesta experiência no bloco operatório?																																	
E o que acha que ele/ela mais gostou nesta experiência?																																	
Há mais alguma informação que gostasse que soubéssemos sobre a sua experiência?																																	
Tem alguma sugestão para a melhoria da experiência dos pais e crianças no bloco operatório?																																	

Foi realizada a análise descritiva dos dados obtidos recorrendo aos programas SPSS (27.0) e Excel (Office365). Foram aplicados os testes de Mann-Whitney e



Kruskal-Wallis para procurar estabelecer relação entre a experiência global dos pais e os aspetos relacionados com a criança, a cirurgia e a presença na indução anestésica. O nível de significância utilizado foi $p < 0,05$.

Resultados

Foram incluídos na análise 117 questionários, tendo sido excluídos 27 por falha no contato telefónico (25) ou indisponibilidade para responder (2). Os dados demográficos das crianças cujos pais responderam ao inquérito encontram-se descritos na Tabela II.

Tabela II. Dados demográficos, relativos à cirurgia

Sexo	Masculino n=73 (72,4%)	Feminino n=44 (37,6%)
Idade	Média (DP) (min, max)	7,7 (5,4) (0,17, 18)
ASA-PS	ASA-PS 1 n=71 (61,5%)	
	ASA-PS 2 n=39 (33,3%)	
	ASA-PS 3 n=5 (4,3%)	
	ASA-PS 4 n=1 (0,9%)	
Especialidade cirúrgica	Cirurgia Pediátrica n=50 (42,7%)	
	Otorrinolaringologia n=22 (18,8%)	
	Ortopedia n=19 (16,2%)	
	Estomatologia n=10 (8,5%)	
	Urologia n=7 (6,0%)	
	Cirurgia Plástica n=6 (5,1%)	
	Outros (Neurocirurgia e Oftalmologia) n=3 (2,7%)	
Tipo de anestesia	Anestesia Geral Balanceada n=68 (58,1%)	
	Anestesia Geral Inalatória n=21 (19,9%)	
	Anestesia Geral Intravenosa n=6 (5,1%)	
	Anestesia Combinada n=14 (12,0%)	
	Monitored Anesthetic Care / Sedação n=7 (6,0%)	
	Bloqueio Nervos Periférico n=1 (0,9%)	
Duração cirurgia	Média (DP) (min, max)	47,7 (44,4) (1; 259)
Duração anestesia	Média (DP) (min, max)	70,8 (55,3) (9; 386)
Regime cirúrgico	Internamento n=44 (37,6%)	
	Ambulatório n=63 (53,8%)	
	Ambulatório com pernoita n=10 (8,5%)	

As respostas ao questionário encontram-se resumidas na Tabela III.

Tabela III. Respostas ao questionário de satisfação.

Parte 1: Relativamente ao tratamento peri-operatório do "seu filho"		Parte 2: Em relação à "sua presença" no Bloco Operatório	
	Mediana (min-max)		
Experiência global	10 (7-10)	Assistiu indução anestésica?	Sim n=93 (79,5%) Não n=24 (20,5%)
Processo de admissão e de preparação cirúrgica	10 (6-10)	Se não?	
		Gostaria de ter assistido?	Sim n=11 (45,8%) Não n=13 (54,2%)
Comunicação com os médicos cirurgiões	10 (4-10)	Porque não assistiu?	Decisão equipa n=10 (43,5%) Decisão pais n=6 (26,1%) Decisão partilhada n=6 (26,1%) Decisão criança n=1 (4,3%)
Comunicação com os médicos anestesistas	10 (7-10)	Num próximo procedimento gostaria de estar presente?	Sim n=16 (69,6%) Não n=7 (30,4%)
Comunicação com enfermeiros e restantes funcionários	10 (7-10)	Se sim?	
		Tipo de indução?	Inalatória n=54 (58,5%) Endovenosa n=39 (41,5%)
Atenção dada pela equipa às suas preocupações	10 (6-10)	Gostou de estar presente?	Sim n=91 (97,8%) Não n=2 (2,2%)
Capacidade da equipa de minimizar dor, medo e desconforto	10 (2-10)	Considera que o seu filho beneficiou da sua presença?	Sim n=92 (98,9%) Não n=1 (1,1%)
Suporte emocional providenciado pela equipa	10 (5-10)	Gostava de voltar a estar presente?	Sim n=91 (97,8%) Não n=2 (2,2%)
A eficiência e pertinência do tratamento	10 (4-10)	Experiência global	Mediana 10 (min 1, max 10)

A maioria dos pais classificou com nota máxima (10/10) todo o processo de admissão, comunicação com a equipa médica e enfermeiros, suporte emocional

e eficiência da equipa, não tendo sido encontradas diferenças significativas entre o grupo de pais que esteve presente na indução e o grupo de pais que não esteve.

Em relação à presença na indução anestésica, 79,5% (n=93) dos pais estiveram presentes. Destes, 64,5% estiveram presentes em cirurgias realizadas no CICA, os restantes em cirurgias realizadas no CMIN, sendo que o grupo etário que contou mais com a presença dos pais foi o dos 2-6 anos, em 37,6% das vezes. 97,8% dos pais presentes gostaram de terem estado presentes e 98,9% reconheceu o benefício para a criança.

Em relação aos pais ausentes na indução, 54,2% negaram ter preferido assistir, porém 69,6% referiram que gostariam de estar presentes num próximo procedimento.

Não foi encontrada relação significativa entre o nível de satisfação global dos pais que estiveram, ou não, presentes na indução anestésica e o local anatómico da cirurgia, o local da cirurgia, o tempo de cirurgia ou de anestesia, o grupo etário e o sexo da criança. Porém, foi observada uma relação significativa com os pais terem gostado de estar presentes na indução anestésica, já os que não gostaram de estar presentes exprimiram uma pior experiência global ($p=0,014$).

Relativamente às perguntas de resposta aberta, os pais foram divididos em 3 grupos – *Pais presentes durante a indução anestésica* (1), *Pais ausentes durante a indução anestésica* (2) e *Pais que escolheram não estar presentes durante a indução anestésica* (3).

No grupo 1, a maioria refere ter gostado de poder estar presente, salientando a preocupação e a comunicação da equipa médica. Uma pequena porção (6) relata a experiência como "traumatizante e angustiante". Um terceiro grupo de pais



(7) considera a experiência “difícil de assistir”, mas reconhece “a importância da sua presença para o filho”.

Em relação ao momento da indução, a maioria dos pais (60) refere que se sentiu “preocupado”, “ansioso” ou “impotente”. Os restantes (31) sentiram-se “calmos”, “tranquilos” e “seguros”, referindo a comunicação com a equipa médica e o facto de não ter sido a primeira cirurgia como principais fatores estabilizadores.

A maioria dos pais responde “Sim” quando questionados se gostaram de assistir à indução anestésica, afirmando como principais motivos poderem acompanhar os filhos e acalmá-los. Apenas 2 respondem “Não”.

Dos pais presentes, 67 referiram não ter havido nada de que tivessem gostado menos, 13 indicaram o momento da indução anestésica e outro conjunto referiu situações fora do BO (falta de refeições para o acompanhante e tempos de espera elevados) ou as emoções fortes experienciadas.

Relativamente às questões dirigidas ao grupo 2 (*Pais ausentes durante a indução anestésica*), 13 dos 18 pais referiram que não assistiram à indução porque não lhe foi dada a hipótese, sendo que 3 desses não estavam interessados. Dos restantes 5, 3 não estiveram presentes pois os filhos tinham uma “idade mais avançada”.

Metade dos pais responderam que se sentiram ansiosos relativamente à indução anestésica (média de idades= 6,7), enquanto os restantes se sentiram tranquilos (média de idades= 14,6).

No grupo 3 (*Pais que escolheram não estar presentes durante a indução anestésica*), metade (3) afirmou sentir-se confiante não assistindo à indução. Por outro lado, 2 pais não assistiram, devido ao nervosismo.

Apenas 2 dos pais do grupo 3 se sentiram confortáveis em relação à indução

anestésica. Os restantes 4 afirmam que estavam preocupados e receosos.

Relativamente às perguntas iguais para todos os grupos, começando pelo que menos foi apreciado na experiência do BO, a grande maioria dos pais do grupo 1 respondeu “nada” (67); 5 queixaram-se de falta de comunicação, atrasos da cirurgia (4) ou situações relativas ao pós-operatório (nomeadamente dores/falta de atenção (4)); o momento de ver a criança perder a consciência (3), o sentimento de abandono (2) e agitação (2) também foram mencionados. Já no grupo 2, a maioria (14 em 18) não apontou nada e 2 referiram que gostariam de ter assistido à indução. Em relação aos pais do grupo 3, apenas um se queixou do atraso da cirurgia.

Pelo contrário, o que mais agradou aos pais do grupo 1 foi a atenção, simpatia e preocupação demonstradas pelos profissionais de saúde com quem contactaram (36); outros focaram-se na oportunidade de poderem ter estado presentes durante a indução e o recobro (15). Já no grupo 2, a totalidade dos pais (18) salientou o apoio e atenção prestados tanto a si como aos seus filhos, assim como a objetividade e rapidez na de transmissão de informação. No caso do grupo 3, a maioria (5) referiu a empatia, atenção e bom acompanhamento.

Passando ao que mais assustou os filhos, no grupo 1, a resposta mais prevalente foi de que nada os assustou (34), seguindo-se a esta o receio pela cirurgia propriamente dita (14); o medo da equipa médica foi referido por 13 crianças, sendo que 10 destas tinham idade inferior a 6 anos (10); o momento da indução anestésica (9) e a colocação do cateter/contacto direto com as agulhas (6) também foram causas de receio. No grupo 2, a maioria respondeu não ter tido receio de nada (10); 2 pais referiram que os filhos tinham “receio de piorar após a cirurgia”, e



outros dois que os filhos tinham “receio de não acordar”. O ambiente do BO e a equipa médica foram, também, causas de receio (2), bem ausência de acompanhamento (1). No caso do grupo 3, a maioria respondeu não ter receios; duas crianças referiram o “medo dos médicos” e do processo inerente à operação.

Sobre o que os filhos mais gostaram, no grupo 1, a maioria não identificou nada em particular (19), alguns referiram ter gostado na sua globalidade (3) e 11 não especificam nenhum aspeto. Terem sido o centro das atenções dos profissionais (14), a interação com a equipa (3) e terem sido informados sobre os procedimentos a realizar (3) foram fatores referidos; os elementos da equipa de médica (5) e de enfermagem (7), bem como o ambiente do BO (2), a presença da figura paternal na indução/recobro (5) e o sucesso da cirurgia (5) foram também referidos como positivos. Em relação ao grupo 2, 11 referiram terem ficado agradados com a simpatia e bom acompanhamento por parte da equipa médica, bem como o sucesso da cirurgia; 6 responderam “nada”. No caso do grupo 3, a maioria respondeu “nada” (4), sendo que 2 destes não comunicam por serem bebés. Também é referida a atitude, carinho dos médicos e o bom acompanhamento (2).

Sobre informações adicionais que gostassem de referir, no caso do grupo 1, na sua grande maioria, não acrescentaram nada (86), sendo que alguns reforçaram ideias já transmitidas, como a satisfação pela possibilidade de assistir à indução anestésica (6). Relativamente ao grupo 2 e 3, a maioria responde “nada a acrescentar” (17 e 4, respetivamente).

Por fim, quando questionados acerca de sugestões para melhoria da experiência no BO, foi largamente referido, no grupo 1, “nada a acrescentar”. (71). Outros pais

apontam que é essencial melhorar a comunicação equipa médica-pais (6). As restantes sugestões são relativas a aspetos logísticos hospitalares. Quinze dos 18 pais, do grupo 2, não têm nada a apontar. Já outros 2 reforçaram que teria sido essencial a sua presença no BO. Finalmente, 2 pais do grupo 3 apontaram problemas alheios ao BO, tais como a melhoria de conforto nas enfermarias e a criação de consultas peri-operatório, para avaliação do pré e pós-cirurgia.

Discussão

Pais no Bloco Operatório – Sim

Avaliando a perspetiva dos pais no momento de indução anestésica podem ser destacados alguns pontos que apoiam a sua presença no BO.

A maioria dos pais que estiveram presentes refere ter apreciado poder estar presente. Apesar de alguns pais apontarem que é um momento difícil de assistir, ressaltam a importância da sua presença para tranquilizar os filhos. Para além disso, afirmam terem-se sentido calmos e seguros. Sendo que, a maioria gostaria de estar presentes numa próxima cirurgia. Quando questionados sobre o aspeto menos apreciado, a maioria dos pais do grupo 1 não tinha nada a apontar à sua experiência de acompanhamento da indução anestésica. Em relação ao aspeto mais apreciado, salientam a preocupação e a comunicação da equipa médica, assim como o apoio dado tanto aos pais como aos filhos.

Quanto aos aspetos menos apreciados na experiência das crianças ou jovens, há uma criança que refere explicitamente que não ser acompanhada pela mãe foi motivo de medo. Contudo, 5 referem como algo positivo a presença de figura paternal durante a indução e o recobro.

Podemos então concluir que a maioria dos pais presentes na indução anestésica se sentiu satisfeito com esta oportunidade e,



para além disso, afirma ter contribuído para diminuir a ansiedade e angústia da criança em relação à cirurgia e, consequentemente, também a sua própria. Acresce ainda que uma percentagem significativa (45,6%) dos pais que não estiveram presentes afirma que gostaria que lhes tivesse sido proposta essa hipótese.

Deste modo, acreditamos que a presença dos pais no BO é benéfica para a criança ou jovem e para os pais ou figura que os substitua, representando um avanço na melhoria e humanização dos cuidados prestados em saúde.

Pais no Bloco Operatório – Não

Passamos a destacar pontos que apoiam a ausência dos pais do BO.

Comparando os pais do grupo 1 com os do grupo 2, verificamos uma maior prevalência de sensações negativas, como preocupação, ansiedade e angústia nos pais que estiveram presentes no momento da indução anestésica. Avaliando estes dois grupos em relação à comunicação por parte da equipa médica, percebemos que as queixas pela falta desta são mais prevalentes no grupo 1. Nos grupos 2 e 3, os pais realçaram o apoio e a atenção recebidos por parte da equipa médica, bem como a objetividade e rapidez a nível de transmissão de informação. Assim sendo, podemos concluir que a escolha de não estar presente no momento da indução não prejudica a qualidade da transmissão de informação nem o tipo de apoio emocional que é prestado aos pais e respetivos filhos. Adicionalmente, realçamos que parte dos pais do grupo 1 relata experientiação de emoções fortes. Cria-se a possibilidade de passarem a existir dois doentes em vez de um, podendo os pais requerer também atenção por parte da equipa médica ou demonstrar stress e ansiedade adicionais, o que seria prejudicial para a criança.

Complementarmente, apesar de nenhuma criança na nossa amostra ter sofrido intercorrências aquando da indução anestésica, lembramos que é uma possibilidade e que pode constituir um momento traumatizante para os pais. A não entrada dos pais no BO evita ambas as situações.

De realçar ainda que, analisando a avaliação do momento de maior receio para os filhos, quando comparamos os grupos 1 e 2, percebemos que a experiência foi semelhante. O facto de os pais não estarem presentes não parece aumentar a insegurança dos filhos no BO. Adicionalmente, tanto os pais do grupo 2 como os do grupo 3 referiram menos aspetos que não apreciaram no processo, destacando-se uma menor perceção de sentimento de abandono e agitação por parte da criança. Em termos de aspetos que as crianças valorizaram, estes são bastante semelhantes em ambos os grupos, o que nos leva a entender que a maioria dos filhos não destaca a presença parental como um aspeto de eleição. Portanto, não parece ser algo que a criança deseje ou que contribua para uma melhoria da qualidade da experiência no bloco.

Realçamos que, após termos ouvido a experiência dos pais, seria interessante perceber se os profissionais consideram a presença dos pais disruptiva ou pelo contrário auxiliar durante a indução anestésica.

Note-se que tendo este inquérito sido incorporado numa auditoria clínica os seus resultados serão apresentados a nível hospitalar para melhoria dos cuidados. Acrescentamos que este trabalho foi aceite como Póster para apresentação no Congresso da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia de 2021, decorrido entre 30 de abril e 1 de maio, no Porto.



Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer à Dr.^a Sónia Duarte e à Dr.^a Ana Rita Gonçalves, por nos terem acompanhado ao longo de todo o processo, pela sua disponibilidade e orientação; ao grupo docente da UC de Terapêutica I e II e, por fim, ao Centro Hospitalar e Universitário do Porto e aos pais contactados, pela sua colaboração.

Bibliografia

1. Messeri, A., Caprilli, S., & Busoni, P. (2004). Anaesthesia induction in children: a psychological evaluation of the efficiency of parents' presence. *Paediatr Anaesth*, 14(7), 551-556. doi:10.1111/j.1460-9592.2004.01258.x
2. Kain, Z. N., Mayes, L. C., O'Connor, T. Z., & Cicchetti, D. V. (1996). Preoperative anxiety in children. Predictors and outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 150(12), 1238-1245. doi:10.1001/archpedi.1996.02170370016002
3. Despacho n.º 6668/2017, Diário da República, 2.ª série de 2 de Agosto de 2017
4. Waseem, H., Mazzamurro, R. S., Fisher, A. H., Bhowmik, S., Zaman, R. A., Andrew, A., & Bauer, D. F. (2018). Parental satisfaction with being present in the operating room during the induction of anesthesia prior to pediatric neurosurgical intervention: a qualitative analysis. *J Neurosurg Pediatr*, 21(5), 528-534. doi:10.3171/2017.10.PEDS17261
5. Parental presence: Indications. (2021). Retrieved 21 April 2021, from https://www.openanesthesia.org/parental_presence_indications/
6. Nice.org.uk. 2021. [online] Available at: <<https://www.nice.org.uk/guidance/cg112/evidence/full-guideline-136287325>> [Accessed 18 April 2021].
7. Département d'anesthésie-réanimation, CHU Dupuytren. (2009). Présence parentale au bloc opératoire. SFAR. Retrieved from https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/presence_parentale_au_bloc_operatoire.pdf
8. Royal College of Anaesthetists. (2021). Guidelines for the Provision of Paediatric Anaesthesia Services 2020.



Tripulação da ambulância de emergência: enfermeiro ou técnico de emergência pré hospitalar?

Ana Mafalda Peleias Lisboa; Ana Maria de Araújo Almeida Santos; Ana Raquel Barbosa Gomes; Francisca Moutinho Ribeiro da Silva e Sousa; Isabel Maria Cunha Guerrinha Graça; Joana Cristina Nogueiro Regino; José Miguel Afonso da Silva; Paula Cristina Lopes Ferreira; Pedro Silva Marques; Sara Inês Sabim dos Santos

Orientador: António Marques

Abstract

O estudo dos argumentos favoráveis e contrários aos diversos rumos para a garantia de uma tripulação qualificada na Ambulância de Emergência constitui um tema relevante atualmente. A tripulação pode incluir um Enfermeiro ou o Tripulante de Emergência Pré-Hospitalar.

Assim, considera-se pertinente reconhecer a importância estratégica do presente trabalho, sendo este um debate controverso da atualidade. Adicionalmente, o rumo a seguir no contexto nacional implicará profundas modificações na organização do socorro Pré-hospitalar, com repercussões clínicas e económicas.

Esta iniciativa constitui uma oportunidade para incentivar os Estudantes de Medicina no estudo desta área como mais-valia para o conhecimento efetivo da realidade da Emergência Pré-hospitalar e de um fator que será determinante para a evolução da organização do País neste sector importante da saúde.

O debate e o resultado do estudo serão apresentados publicamente pelo Grupo de Trabalho no âmbito das Jornadas de Terapêutica 2021.

Palavras-chave

Ambulância de Emergência, Pré-Hospitalar, INEM, Enfermeiro, Técnico de Emergência pré-hospitalar,

Introdução

Foi constituído um Grupo de Trabalho no âmbito das Jornadas de Terapêutica 2021 para estudar os Prós e Contras do debate respeitante à questão do Tripulante da Ambulância de Emergência: Enfermeiro ou Técnico de Emergência Pré-Hospitalar?

O presente trabalho valorizará a análise da realidade específica nacional e do INEM – Instituto Nacional de Emergência Médica, embora também possa referir outras experiências internacionais.

Julga-se pertinente reconhecer a importância estratégica do presente trabalho, sendo este um debate controverso da atualidade. Adicionalmente, o rumo a seguir no contexto nacional implicará profundas modificações na organização do socorro Pré-hospitalar, com repercussões clínicas e económicas. Assim, é relevante que os Estudantes de Medicina tomem conhecimento do assunto e, com a contribuição dos respetivos orientadores, possam compreender melhor as diversas variáveis de um tema que previsivelmente



será clarificado no decorrer das suas carreiras profissionais.

Métodos

Inicialmente, o Grupo de Trabalho foi dividido em dois subgrupos, um que argumentará a favor da figura do Enfermeiro (e contra a hipótese do Tripulante de Emergência Pré-Hospitalar) e outro que argumentará a favor do Tripulante de Emergência Pré-Hospitalar (e contra a hipótese do Enfermeiro),

O subgrupo defensor do Enfermeiro foi acompanhado pelo Enfermeiro Nelson Coimbra, profissional de saúde com larga experiência em Emergência Pré-Hospitalar e na abordagem do doente crítico nos cuidados intensivos e bloco operatório.

O subgrupo defensor do Técnico de Emergência Pré-Hospitalar foi acompanhado pelo TEPH Ricardo Rocha, profissional de saúde com larga experiência de Emergência Pré-hospitalar e de coordenação regional e nacional de Técnicos de Emergência Pré-Hospitalares.

Foram definidas regras quanto ao formato do debate e o tempo alocado para cada subgrupo argumentar e contra-argumentar a matéria, algo essencial para prever a fluidez do acontecimento e a justiça na gestão parcelar do tempo atribuído a cada campo.

Resultados

À data da publicação ainda não se encontravam disponíveis todos os dados relativos ao projeto.

Discussão

Devido à ausência de alguns dados devidamente analisados à data desta publicação, a discussão de resultados será apresentada apenas nas XXXI Jornadas de Terapêutica.

Agradecimentos

Durante todo este projeto, contamos com a colaboração do Enf. Nelson Coimbra e TEPH Ricardo Rocha., a quem expressamos o nosso agradecimento pela disponibilidade em atender às nossas solicitações e pela informação pertinente fornecida.

Não podemos deixar de gratificar, enquanto grupo de trabalho, o Professor Doutor António Marques, que desde o início foi o agente motivador deste projeto.

Bibliografia

Dados fornecidos pelo Prof. Dr. António Marques, Enf. Nelson Coimbra e TEPH Ricardo Rocha



Dieta restritiva em Hidratos de Carbono no Tratamento da Diabetes

André Barroca; Eduardo Nogueira; Francisca Martins; Inês Cruz; Joana Mesquita; Mariana Ferreira; Mariana Freitas; Rita Amaral; Sandra Freitas; Tiago Coelho
Orientador: Dr. Tiago Santos

Abstract

A presente revisão bibliográfica, realizada no âmbito das XXXIII Jornadas de Terapêutica, visa destacar os principais benefícios e malefícios da adoção de dietas restritivas em hidratos de carbono como estratégia terapêutica na Diabetes Mellitus. A restrição em hidratos de carbono na dieta pode associar-se a perda ponderal significativa, maior saciedade, efeito anti-inflamatório, redução da insulinoresistência e necessidades diárias em insulina, redução da necessidade em terapêutica antidiabética e melhoria do perfil lipídico. Em particular, na Diabetes Mellitus tipo 1, associam-se a um impacto favorável no controlo glicémico pela diminuição da variabilidade glicémica e do risco de hipo e hiperglicemia e aumento do tempo glicémico no alvo. Contudo, não devem ser menosprezados os impactos psicossociais de uma dieta tão restritiva, bem como a dificuldade no seu cumprimento efetivo, e o possível aumento no risco de dislipidemia, hipoglicemias e cetoacidose diabética graves, assim como o escasso conhecimento sobre o real impacto destas dietas a longo prazo.

Palavras Chave: Controlo glicémico; Diabetes mellitus tipo 1; Diabetes mellitus tipo 2; Dieta restritiva em hidratos de carbono.

Introdução

As dietas restritivas em hidratos de carbono (HC) constituem uma abordagem historicamente descrita no controlo da Diabetes Mellitus (DM). Previamente à descoberta da insulina medicinal, no ano de 1921, a principal estratégia terapêutica desta patologia incidia em dietas hipocalóricas e restritas em HC. A introdução da insulina revolucionou a abordagem da DM. Contudo, 100 anos depois, perante a utopia do controlo glicémico, as diretrizes internacionais voltam a focar a imprescindibilidade de uma dieta saudável, considerando a carga glicémica, bem como o conteúdo dietético em proteínas e gordura.^{1, 2, 3, 4}

No que respeita ao alvo ótimo de HC na dieta, a literatura não é totalmente consensual, mas, na generalidade, é recomendado que constituam cerca de 45-65 % do aporte calórico total diário, o equivalente a 225-325 g. Assim, as dietas restritivas em HC definem-se como dietas com consumos diários de HC inferiores, em particular: a dieta com baixo teor em HC (LCD), em que a ingestão é <130 g/dia ou <26 % do aporte calórico diário ou < 3g/Kg do peso corporal/dia; e a dieta com muito baixo teor em HC (VLCD), ou dieta cetogénica, em que a ingestão é <20-50 g/dia ou <10 % do aporte calórico diário ou <1 g/Kg do peso corporal/dia.^{2, 3, 4, 5}



Métodos

Este estudo baseou-se na análise de 75 ensaios clínicos, meta-análises e artigos de revisão sobre LCD e VLCD e o seu impacto na DM, com a posterior seleção de 42 artigos, relevantes para a avaliação dos efeitos das dietas supracitadas no tratamento da DM. Foram considerados artigos relativos à diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2). No cômputo, como referência para este estudo foram utilizados 30 artigos, sendo os restantes excluídos pelos seguintes motivos: foco na comparação entre os efeitos das LCD e das dietas com baixo teor de gordura; abordagem dos benefícios das LCD em geral, sem incidência no tratamento da DM; realização dos ensaios clínicos na diabetes gestacional, especificamente; e tratamento da DM na era pré-especial. O estudo foi realizado entre Outubro de 2020 e Março de 2021, com especial consideração pelos artigos escritos em inglês e artigos de autores portugueses.

Resultados e Discussão

De acordo com os estudos analisados, a restrição de HC, o maior contribuinte dietético para o aumento da glicemia, pode levar à diminuição das necessidades diárias de insulina, melhoria na sensibilidade à insulina e redução da glicemia pós-prandial. Deste modo, pode contribuir para a redução parcial ou total na necessidade de terapêutica farmacológica antidiabética.^{1, 2, 5, 6, 7, 8}

Alguns estudos concluíram que os HC podem ser aditivos e aumentar o apetite. Segundo Scott et al., à medida que o conteúdo de HC da dieta é reduzido, a proporção relativa de energia derivada

de proteína e/ou gordura aumenta, com maior saciedade consequente e diminuição da quantidade de calorias ingeridas, efeito que parece estar associado a redução ponderal significativa. A perda de peso parece igualmente resultar dos níveis mais baixos de insulina e de algum efeito diurético.^{9, 10}

Concluiu-se, igualmente, que as dietas restritivas em HC se associam a melhoria do perfil lipídico, pela diminuição dos triglicerídeos e aumento do colesterol HDL decorrente. Além disso, de acordo com a literatura científica abordada, o controlo glicémico mostrou-se um bom preditor de complicações micro e macrovasculares em doentes com DM.^{1, 10, 11}

Por outro lado, uma LCD pode promover a redução da inflamação. O estudo DiOGenes demonstrou uma significativa diminuição no marcador inflamatório de alta sensibilidade, a proteína C reativa, nos indivíduos com restrição de HC.¹¹

Os benefícios na DM1 são também de realçar. A maioria das publicações até à data demonstrou um impacto benéfico da redução de HC na dieta nos marcadores chave do controlo glicémico, nomeadamente na variabilidade glicémica, glicemia média diária e HbA1c. Nielsen et al. mostrou que a restrição em HC para um aporte diário <75 g resultou numa diminuição sustentada da HbA1c média, de 9.95 % para 6.79 %, bem como da variabilidade glicémica diária. Num doente representativo, a glicemia diária diminuiu de 252 mg/dL para 115 mg/L.^{2, 3, 4, 5}



As LCD representam, assim, uma estratégia eficaz para aumentar o tempo na glicemia-alvo e reduzir o risco de hipo e hiperglicemia. Um ensaio clínico randomizado “cruzado” mostrou, recorrendo a sistemas de monitorização contínua da glicose, um aumento do tempo em euglicemia (83 % vs 72 % do tempo) em indivíduos sob VLCD (<50 g), comparativamente com uma dieta rica em HC (>250 g).^{4, 10}

Como referido previamente, dietas restritivas em HC resultam numa maior proporção de gordura e proteína na dieta, facto que se parece associar a um incremento glicémico pós-prandial mais gradual, quando comparado com o aumento rápido decorrente da ingestão de HC. Paterson et al. demonstrou que, em doentes com DM1, uma ingestão de 75-100 g de proteína tinha um impacto semelhante nas medidas de glicemia a 20 g de HC 240-300 minutos depois.^{3, 10} Outros resultados advêm do facto de a maioria dos regimes intensivos de insulina se basearem no conteúdo da refeição em HC para o cálculo das doses. Assim, dietas restritivas em HC permitem uma diminuição da dose diária total de insulina necessária para manter o controlo glicémico. Durante o estudo de Nielsen et al. verificou-se uma diminuição da dose de insulina necessária de 23 para 13 U.^{2, 3, 4, 5}

À semelhança do que sucede na DM2, a resistência à insulina é também um problema em alguns doentes com DM1. Neste sentido, em teoria, a menor exposição à insulina nas LCDs pode melhorar a sensibilidade à mesma.¹⁰

Por outro lado, não podem ser descartados os impactos psicossociais de uma dieta tão restritiva, particularmente em crianças e adolescentes, que ainda estão a

desenvolver vínculos com o meio envolvente, no qual se inclui a alimentação, e mesmo na família em que se inserem, pelo papel sociocultural preponderante conferido aos hábitos alimentares. Outro aspeto psicossocial a considerar é o cumprimento efetivo destas dietas a médio-longo prazo. De uma forma geral, após as primeiras semanas de dieta, os indivíduos tendem a aumentar novamente a quantidade de HC ingerida, mesmo quando inicialmente motivados para uma LCD. Permanece a dúvida se é realmente exequível a adesão sustentada a dietas com tal restrição em HC.^{12, 13}

Tal como referido anteriormente, estas dietas associam-se a um maior aporte em gorduras, o que, segundo alguns estudos, pode associar-se a um aumento do colesterol total, HDL e LDL, sendo o último mais preocupante. Assim, conclui-se que, globalmente, existe um risco potencial de dislipidemia associado às LCD, que não deve ser ignorado.^{14, 15, 16}

Outro risco a considerar em doentes diabéticos, particularmente naqueles com DM1, é o de hipoglicemia, para o qual a administração intramuscular de glucagon compreende uma das terapêuticas possíveis em doentes inconscientes. Contudo, esta é apenas eficaz caso existam reservas hepáticas de glicogénio e, de facto, sob LCD, estas reservas diminuem drasticamente, tornando a terapêutica ineficaz.¹⁷

Ademais, a cetoacidose diabética é uma complicação aguda associada à DM1, que decorre de um *status* de insulinopenia grave, podendo constituir uma ameaça à vida. Apesar de não estarem descritos casos que associem dietas restritivas em HC à ocorrência destes eventos, em teoria, perante um menor consumo de HC, o catabolismo de proteínas e gorduras aumenta,



elevando, consequentemente, o nível de corpos cetônicos em circulação. Da mesma forma é discutível o que constitui efetivamente um estado de cetose induzido pela dieta *versus* uma cetoacidose diabética em fase inicial. Na literatura, estão descritos alguns casos de cetoacidose não diabética em indivíduos sob dietas restritivas em HC, como as dietas de *Atkins* e *South Beach*. Particularmente na DM1, um estudo descreve uma taxa de cetoacidose de 1% por ano em indivíduos sob dieta com acentuada redução em HC. Apesar disto, os resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que o grupo estudado pode não ser representativo da população.⁴

Relativamente à população pediátrica com DM1, subsistem algumas dúvidas acerca da segurança na restrição em HC na fase de crescimento, dado o papel anabólico, quer dos HC, quer da insulina.⁴

Por último, é necessário atentar que a grande maioria destes estudos seguiu os doentes durante um curto período de tempo, nunca superior a quatro anos. Assim sendo, para efetivamente colocar a LCD na prática clínica, será necessário avaliar a sua eficácia e potenciais benefícios a longo prazo.^{18, 19}

Em conclusão, as dietas restritivas em HC constituem uma ferramenta “interessante” na otimização do controlo glicémico na DM1 e DM2. Porém, é necessária maior evidência científica, nomeadamente sobre os resultados a longo prazo, para que possa ser validada como uma estratégia terapêutica segura nestes doentes.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer à regência e a todo o corpo docente da unidade curricular de Terapêutica Geral I e II, por

nos ter proporcionado a possibilidade de realizar este projeto no âmbito das XXXIII Jornadas de Terapêutica. Gostaríamos também de tecer um especial agradecimento ao nosso tutor, Dr. Tiago Santos, pelo apoio, disponibilidade e empenho na orientação deste projeto, bem como pelo esclarecimento de todas as questões que surgiram durante a sua elaboração. Por último, mas não menos importante, o nosso reconhecimento à Comissão Organizadora das XXXIII Jornadas de Terapêutica, pelo excelente trabalho e toda a sua dedicação.

Bibliografia

- (1) Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: Critical review and evidence base. *Nutrition* [Internet]. Elsevier Inc; 2015;31:1–13. Obtido de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2014.06.011>
- (2) Dutta D, Ghosh S, Kalra S, Maisnam I, Sharma M. Is the ketogenic diet an effective and safe approach to type 2 diabetes management and weight loss? *US Endocrinology*. 2020; 1-8.
- (3) Diamond M, Clark EJ. Low-Carbohydrate Diets and Glycaemic Control in Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 2018;70–7.
- (4) Seckold R, Fisher E, DeBock M, King BR, Smart CE. The ups and downs of low-carbohydrate diets in the management of Type 1 diabetes: a review of clinical outcomes. *Diabet Med*. 2019;36:326–34.
- (5) Bolla AM, Caretto A, Laurenzi A, Scavini M, Piemonti L. Low-Carb and Ketogenic Diets in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2019;1–14.



- (6) Brouns F. Overweight and diabetes prevention: is a low-carbohydrate–high-fat diet recommendable? *Eur J Nutr* [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2018;57:1301–12. Obtido de: <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-018-1636-y>
- (7) Wang L-L, Wang Q, Hong Y, Ojo O, Jiang Q, Hou Y-Y, et al. The effect of low-carbohydrate diet on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrients*. 2018;10:1–13.
- (8) Arora SK, McFarlane SI. The case for low carbohydrate diets in diabetes management. *NutrMetab*. 2005;2:1–9.
- (9) Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5.
- (10) Scott SN, Anderson L, Morton JP, Wagenmakers AJM, Riddell MC. Carbohydrate restriction in type 1 diabetes: A realistic therapy for improved glycaemic control and athletic performance? *Nutrients*. 2019;11:1–28.
- (11) Gow ML, Garnett SP, Baur LA, Lister NB. The effectiveness of different diet strategies to reduce type 2 diabetes risk in youth. *Nutrients*. 2016;8:1–13.
- (12) Crowley E, Williams L, Brown L. How do mothers juggle the special dietary needs of one child while feeding the family? A qualitative exploration. *Nutrition and Dietetics* 2012;69: 272–277.
- (13) Van Wyk HJ, Davis RE, Davies JS. A critical review of low-carbohydrate diets in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2016;33: 148–157.
- (14) Nielsen JV, Gando C, Joensson E, Paulsson C. Low carbohydrate diet in type 1 diabetes, long-term improvement and adherence: A clinical audit. *Diabetol Metab Syndr* 2012;4: 23.
- (15) Lennerz BS, Barton A, Bernstein RK, Dikeman RD, Diulus C, Hallberg S et al. Management of Type 1 Diabetes With a Very Low-Carbohydrate Diet. *Pediatrics* 2018;141(6).
- (16) Leow ZZX, Guelfi KJ, Davis EA, Jones TW, Fournier PA. The glycaemic benefits of a very-low-carbohydrate ketogenic diet in adults with Type 1 diabetes mellitus may be opposed by increased hypoglycaemia risk and dyslipidaemia. *Diabet Med* 2018;35:1258–1263.
- (17) Ranjan A, Schmidt S, Damm-Frydenberg C, Steineck I, Clausen TR, Holst JJ et al. Low-Carbohydrate Diet Impairs the Effect of Glucagon in the Treatment of Insulin-Induced Mild Hypoglycemia: A Randomized Crossover Study. *Diabetes Care* 2017;40: 132–135.
- (18) Turton JL, Raab R, Rooney KB. Low-carbohydrate diets for type 1 diabetes mellitus: A systematic review. *PLoS One* 2018;13(3):e0194987.
- (19) Dyson PA, Twenefour D, Breen C, Duncan A, Elvin E, Goff L et al. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabet Med* 2018;35: 541–547.



Trombólise e Anticoagulação em doentes com microhemorragias cerebrais

Catarina Viegas, Diogo Pacheco, Dong Fang Lin, Inês Sobrinho, Joana Pereira, Luís Seixas, Miguel Silva, Pedro Moreira, Ricardo Pedrosa, Sara Velhote, Yilan Wang

Orientador: Dr. Rui Felgueiras

Abstract

Introdução: Os hipocoagulantes são amplamente utilizados em doentes com fibrilação auricular na prevenção de embolia cerebral. No tratamento de doentes com AVC isquémico agudo está provado o benefício da utilização de trombólise na fase aguda. Tem sido discutido o risco aumentado de hemorragia cerebral parenquimatosa espontânea em doentes com microhemorragias cerebrais, sobretudo se sujeitos a estas terapêuticas, facto que os têm excluído dos estudos randomizados que avaliam a eficácia e segurança destes fármacos. O objetivo deste trabalho foi rever a literatura e definir os pontos a favor e contra a utilização de hipocoagulantes (na prevenção de embolia cerebral) e trombolítico (no tratamento agudo de AVC isquémico) em doentes com microhemorragias cerebrais.

Metodologia: Pesquisa na Pubmed dos artigos dos últimos 5 anos referentes às temáticas hipocoagulação e trombólise em doentes com microhemorragias cerebrais.

Resultados e Discussão: Foram selecionados 16 artigos para revisão. Os resultados e a sua discussão serão apresentados publicamente nas Jornadas de Terapêutica.

Palavras Chave

Trombólise; AVC isquémico agudo; hipocoagulação; fibrilação auricular; microhemorragias cerebrais; risco hemorrágico.

Introdução

Os acidentes vasculares cerebrais (AVC) são em cerca de 85% dos casos isquémicos e destes 1/3 estão relacionados com a fibrilação auricular (FA). Esta doença cardíaca, mais frequente em idosos, caracteriza-se por um ritmo irregular e acelerado das aurículas do coração, proporcionando a formação de trombos localmente. Em mais do que 25% das situações, a primeira manifestação da FA é o AVC. [1]

A utilização de anticoagulantes é fundamental na prevenção do risco embólico nos doentes com FA. Para tal podem utilizar-se antagonistas da vitamina K e mais recentemente os anticoagulantes diretos (DOAC). A

utilização destes medicamentos demonstrou uma capacidade de reduzir o risco de embolismo cerebral e sistémico por 64% e a mortalidade por 26%, com maior segurança clínica dos DOAC. [2] Apesar de comprovada a sua eficácia em ensaios clínicos, os estudos realizados tendem a excluir pacientes com suposto risco hemorrágico considerado major, como doentes com prévia história de hemorragia cerebral. Outro problema recentemente levantado são as microhemorragias cerebrais, como marcadores de vasculopatia de pequenos vasos, com elevado risco de hemorragia cerebral major. [3] As microhemorragias cerebrais, identificadas na ressonância magnética, consistem em depósitos de



hemossiderina que têm origem na rotura de pequenos vasos danificados e podem ser reconhecidas através das ponderações gradiente echo (T2*) ou susceptibility-weighted imaging (SWI). [4, 5] São bastantes comuns em pacientes idosos por angiopatia amiloide (com localização subcortical) e em doentes com hipertensão de longa data por lipohialinose (com localização mais profunda). [4-6] Ambas estão associadas a um risco aumentado de hemorragia intracerebral major. [5,6] Estima-se que a anticoagulação com antagonistas da vitamina K contabiliza aproximadamente um excesso de 3500 hemorragias cerebrais por ano ou 5% de todos os episódios de hemorragias cerebrais de causa não traumática nos Estados Unidos. [7] Assim, torna-se difícil pesar o risco/benefício na anticoagulação de doentes com fibrilação auricular com passado de hemorragia cerebral sintomática ou de microhemorragias. [3]

Se esta preocupação se coloca na decisão sobre hipocoagulação, mais difícil fica na tomada de decisão emergente do doente com AVC isquémico agudo candidato a tratamento com trombolítico. A alteplase, e mais recentemente a tenecteplase, são tratamentos de fase aguda aprovados no AVC isquémico. [8] Está demonstrado que os doentes tratados com alteplase nas primeiras 4,5 horas têm cerca de 30% maior probabilidade de redução de morbilidade em 3 meses do que aqueles que não receberam este tratamento. [9] Contudo, há preocupações quanto ao risco de hemorragia intracerebral, que aumenta em determinados contextos clínicos, sobretudo com o passar do tempo desde o início dos sintomas. [8] Assim, torna-se prioritária a determinação dos fatores de risco para a hemorragia intracraniana pós-trombólise, como por exemplo a

hipertensão arterial, hiperglicemia, gravidade clínica do AVC, alterações da substância branca cerebral. [10, 11] Outro fator de risco identificado é a presença de patologia de pequenos vasos, mais concretamente as já descritas microhemorragias. [12] O uso da ressonância magnética como meio de diagnóstico na abordagem do doente com AVC isquémico agudo tem sido proposto de forma a excluir possivelmente pacientes com microhemorragias. [10, 13] De forma genérica, a presença de microhemorragias cerebrais isolada não é critério suficiente para justificar a suspensão da terapia trombolítica. Mas as mais recentes recomendações europeias, indicam que uma contagem superior a 10 microhemorragias deve contraindicar este tratamento mesmo nas primeiras 4,5 horas. [13]

Este trabalho tem como objetivo rever a literatura focando os pontos a favor e contra a utilização, em doentes com microhemorragias cerebrais, de hipocoagulação na prevenção de embolia cerebral por fibrilação auricular e no tratamento agudo do AVC isquémico com trombólise.

Metodologia

Foram criados dois cenários clínicos de abordagem de doentes com microhemorragias cerebrais. Um deles relacionado com o tratamento agudo do AVC isquémico e outro de prevenção de embolia cerebral em doentes com fibrilação auricular.

Foi feita uma pesquisa na Pubmed dos artigos relacionados com cada cenário clínico, utilizando palavras-chaves escolhidas após discussão entre pares, incluindo apenas aqueles artigos com “abstract” disponível, escritos em língua inglesa, de revisão (incluindo



metanálise) ou “clinical-trial”, dos últimos 5 anos.

Palavras chave utilizadas segundo cada cenário clínico:

- Cenário 1 - Tratamento endovenoso com trombolítico em doentes com AVC agudo com microhemorragias cerebrais.
 - o Palavras-chaves: “thrombolysis” and “microbleeds” and “ischemic stroke”
- Cenário 2 - Prevenção secundária de embolia cerebral com hipocoagulantes em doentes com fibrilação auricular e microhemorragias cerebrais.
 - o Palavras-chaves: “atrial fibrillation” and “anticoagulation” and “microbleeds”

Resultados

- Cenário 1 - Tratamento endovenoso com trombolítico em doentes com AVC agudo com microhemorragias cerebrais.
 - o Da seleção inicial foram encontrados 68 “abstracts”, que após filtragem para os últimos 5 anos, apenas “Clinical Trials” ou “Review”, selecionamos para leitura completa do artigo 14, tendo destes 8 sido eleitos para posterior discussão, dado que os outros não apresentavam clara relação com o tema em questão.
- Cenário 2 - Prevenção secundária de embolia cerebral com hipocoagulantes em doentes com fibrilação auricular e microhemorragias cerebrais.
 - o Da seleção inicial foram encontrados 77 “abstracts”, que após filtragem para os últimos 5 anos, apenas “Clinical Trials” ou “Review”, selecionamos para

leitura completa do artigo 15, tendo destes 8 sido eleitos para posterior discussão, dado que os outros não apresentavam clara relação com o tema em questão.

A informação obtida da leitura dos 16 artigos em questão, será apresentada publicamente nas XXXIII Jornadas de Terapêutica.

Discussão

Devido à ausência de todos os dados devidamente analisados à data desta publicação, a discussão dos resultados será apresentada apenas nas XXXIII Jornadas de Terapêutica.

Agradecimentos

Agradecemos, primeiramente, ao nosso orientador, Dr. Rui Felgueiras, pelo apoio, dedicação, disponibilidade e orientação ao longo do ano para a concretização e sucesso deste trabalho. E ainda deixar um agradecimento especial à regência, corpo docente da unidade curricular de Terapêutica Geral I e II e comissão organizadora por tornar possível, perante tantas contrariedades, as XXXIII Jornadas de Terapêutica e a oportunidade de realizar este projeto de tanta relevância clínica.

Bibliografia:

1. Freedman B, Potpara TS, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation. The Lancet. 2016;388(10046):806-17.
2. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. The Lancet. 2014;383(9921):955-62.



3. Freeman WD. Risk of intracerebral hemorrhage in patients treated with warfarin. UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. 2012.
4. Cheng Y, Wang Y, Song Q, Qiu K, Liu M. Use of anticoagulant therapy and cerebral microbleeds: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology*. 2019;1-14.
5. Kim BJ, Lee S-H. Cerebral microbleeds: their associated factors, radiologic findings, and clinical implications. *Journal of stroke*. 2013;15(3):153.
6. Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME, Ayata C, Bacskai BJ, Frosch MP, et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain*. 2017;140(7):1829-50.
7. Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Archives of internal medicine*. 2004;164(8):880-4.
8. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *The Lancet*. 2007;369(9558):275-82.
9. Disorders NloN, Group Sr-PSS. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(24):1581-8.
10. Shoamanesh A, Kwok CS, Lim PA, Benavente OR. Postthrombolysis intracranial hemorrhage risk of cerebral microbleeds in acute stroke patients: a systematic review and meta-analysis. *International journal of stroke*. 2013;8(5):348-56.
11. Charidimou A, Kakar P, Fox Z, Werring DJ. Cerebral microbleeds and the risk of intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2013;84(3):277-80.
12. Charidimou A, Shoamanesh A, Wilson D, Gang Q, Fox Z, Jäger HR, et al. Cerebral microbleeds and postthrombolysis intracerebral hemorrhage risk: updated meta-analysis. *Neurology*. 2015;85(11):927-34.
13. Berge E, Whiteley W, Audebert H, Marchis GMD, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *European Stroke Journal*. 2021:2396987321989865.



O uso de antibioterapia na otite média aguda em idade pediátrica

Ana Morgado, Ana João Silva, Anabela Cunha, Beatriz Andrade, Beatriz Campos, Carla Serrão, Catarina Freitas, Catarina Simões, José Gomes, Juliana Garcia, Maria Gabriela Fernandes

Orientadoras: Dra. Paula Manuel Vieira e Dra. Juliana Silva Cardoso

Abstract

Introdução: A otite média aguda (OMA) é uma das causas mais frequente de recurso a antibioterapia em idade pediátrica. Por não ser inócua e estar associada ao aumento da resistência aos antimicrobianos, o seu uso sistemático é questionado como primeira abordagem no tratamento, face a uma atitude expectante. **Objetivo:** Expor e discutir as diferentes abordagens relativas ao tratamento da OMA em idade pediátrica. **Métodos:** Revisão da literatura relativa à abordagem terapêutica da OMA. **Resultados:** Em idades <6 meses e nos casos graves de OMA, existe um consenso sobre a necessidade de tratamento com antibiótico. Entre os 6 meses e os 2 anos, não parece existir consenso, nem evidência científica sólida, para suportar uma atitude ao invés da outra. Se, por um lado, existe evidência de resolução espontânea na maioria dos casos ligeiros, bem como a associação entre a maior prescrição de antibióticos e o aumento de resistências aos mesmos, por outro, observa-se uma cura mais rápida e definitiva, com menor taxa de complicações, quando tratada com antibioterapia. **Discussão:** Devido à ausência de todos os dados devidamente analisados à data desta publicação, a discussão de resultados será apresentada apenas nas XXXIII Jornadas de Terapêutica.

Palavras-Chave: otite média aguda, antibioterapia, atitude expectante, idade pediátrica

Introdução: A otite média aguda (OMA) é uma das principais causas de recurso aos cuidados de saúde e administração de antibioterapia em idade pediátrica. Esta define-se pelo início súbito de sinais e sintomas de inflamação do ouvido médio com presença de efusão^{1,2}, podendo manifestar-se por otalgia, otorreia, febre e diminuição da acuidade auditiva³. O seu correto diagnóstico é essencial, permitindo distingui-la da otite média com efusão (OME), na qual a antibioterapia não está recomendada⁴.

Segundo a norma 007/2012 da Direção Geral de Saúde, o diagnóstico baseia-se na clínica e na otoscopia, sendo necessária a presença de membrana timpânica com abaulamento moderado a grave ou otorreia de início recente e não

devida a otite externa (nível de evidência A, grau de recomendação I) ou membrana timpânica com abaulamento ligeiro e início recente de otalgia (poderá manifestar-se por irritabilidade no lactente) ou eritema intenso da membrana timpânica (nível de evidência B, grau de recomendação I)². É de realçar que a principal diferença na OME é a ausência de sinais inflamatórios³. A OMA é frequentemente de etiologia bacteriana, distinguindo-se como agentes mais comuns *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*. A antibioterapia é iniciada de forma empírica na maioria dos casos, com o intuito de diminuir a possibilidade de complicações e/ou sequelas, nomeadamente: mastoidite, labirintite, petrosite, meningite,



abcesso epidural, abcesso cerebral, trombose do seio lateral ou cavernoso, empiema subdural e trombose da artéria carótida. No entanto, considerando que a OMA apresenta uma elevada prevalência em idade pediátrica (80-90% tem pelo menos um episódio), o seu tratamento com antibioterapia empírica condiciona elevadas taxas de utilização de antibióticos, com inerente aumento das resistências a antimicrobianos, apresentando também um significativo impacto social, familiar e económico^{2,3,5}.

As recomendações da DGS preconizam o tratamento da dor com analgésico/ anti-inflamatório em todas as situações e a prescrição de antibioterapia em lactentes abaixo dos 6 meses, admitindo não instituir tratamento imediato com antibiótico, naqueles com idade ≥ 6 meses e ≤ 2 anos sem quadro clínico grave, nomeadamente sem otorreia, otite recorrente, otite bilateral ou persistência ou agravamento dos sintomas na reavaliação às 48-72 horas². Na literatura disponível até à data, é relativamente aceite o uso de antibioterapia em idades <6 meses, pelos riscos associados à evolução do quadro clínico, no entanto, é na faixa etária entre os 6 meses e os 2 anos que os especialistas divergem em duas possíveis abordagens: atitude expectante Vs. antibioterapia como primeira linha de tratamento da OMA. A atitude expectante preconiza a observação da evolução do quadro clínico, baseando-se na premissa que a maioria das crianças recuperará espontaneamente após 48-72h, prescrevendo-a caso os sinais e sintomas agravem ou não melhorem, no espaço temporal referido⁴. Uma vez que a abordagem terapêutica da OMA não é consensual, foi decidida a realização deste trabalho, que visa expor e discutir as diferentes abordagens.

Métodos: Revisão da literatura relativa à abordagem terapêutica da OMA, que incluiu leitura e análise de artigos científicos, recomendações clínicas das diferentes sociedades de Pediatria e da DGS.

Resultados: De acordo com a literatura, existem situações específicas, nas quais a antibioterapia imediata é recomendada e a evidência científica não parece suscitar dúvidas, nomeadamente nas crianças com otorreia, complicações intracranianas e/ou história de recorrência, lactentes entre os 6 meses e os 2 anos, se a apresentação da doença for moderada ou severa (seja uni ou bilateral), e, em maiores de 2 anos, se OMA severa⁶. Todavia, em situações clínicas específicas, este é um tema controverso, apesar da evidente segurança do uso de antibióticos, no geral. De facto, mesmo em situações de hipersensibilidade ou alergias confirmadas, existem, atualmente, diversas alternativas terapêuticas antimicrobianas eficazes e seguras⁷.

Entre os argumentos a favor da atitude expectante, destacam-se os que se baseiam na etiologia e prevalência de complicações da OMA. No que concerne à etiologia, destaca-se que a OMA é uma infeção autolimitada do ouvido médio, que pode ter etiologia vírica e/ou bacteriana, sendo que muitas vezes estas etiologias sobrepõem-se, com resolução espontânea na maioria das crianças, sem necessidade de recurso a antibiótico^{7,14}. Na verdade, quando a etiologia é vírica, não existe tratamento específico disponível¹⁵. Ademais, a utilização de antibióticos no tratamento da OMA causada por bactérias menos virulentas (como acontece na maioria dos casos e cuja probabilidade de desenvolver doença



ligeira e apresentar resolução espontânea é maior) pode potenciar a colonização por bactérias resistentes¹⁶ e, por isso, nestes casos a observação clínica parece ser a mais justificada. O aumento da resistência aos antibióticos pelos agentes patogénicos que causam OMA é, por si, um dos principais argumentos apresentados a favor da atitude expectante. O facto da OMA justificar mais de metade das prescrições de antibióticos em idade pediátrica (cerca de 15 milhões de prescrições por ano, nos EUA) e destas terem vindo a aumentar progressivamente (aumento de 45% para OMA e de 25% para OME, entre 1995 e 2003)¹⁷, aliado ao aumento das taxas de resistência e à necessidade de uso de antibioterapia de largo espectro tem preconizado um uso mais criterioso de agentes antibacterianos¹⁰. Na verdade, tem-se verificado que o tratamento imediato com antibioterapia, apesar de levar à erradicação de agentes etiológicos, como o *Streptococcus pneumoniae*, tem contribuído para a emergência de estirpes multirresistentes⁹, quando a resolução espontânea da OMA ronda os 70 a 90%¹⁷. Tem-se verificado, ainda, aumento de estirpes de microrganismos com sensibilidade reduzida às penicilinas (casos de resistência intermédia e casos de multirresistência), ao trimetoprim-sulfametazol e às quinolonas, bem como o aumento de espécies produtoras de β -lactamases^{18,19}. Não devemos também descartar a existência de efeitos adversos da antibioterapia, como vómitos, diarreia e exantema, que parecem ser significativamente mais prevalentes em crianças sujeitas a esta terapêutica, quando comparado com placebo^{8,9,10}. De facto, verificou-se que a prescrição

imediata de antibiótico fez duplicar a incidência de diarreia em comparação com a atitude expectante (10% para 20%)^{10,11} e aumentou os casos de dermatite (6% para 16%)¹¹. *Hoberman et al* refere ainda que a dermatite da fralda foi mais comum entre as crianças que receberam amoxicilina/ácido clavulânico, quando comparadas com o grupo de crianças sob placebo. Outros efeitos secundários incluem candidíase oral e vómitos¹². Além das complicações referidas, é de salientar que a utilização de antibiótico no primeiro ano de vida tem sido associada a um risco aumentado de desenvolvimento de *diabetes mellitus* tipo 1 nos primeiros 10 anos de vida, principalmente em crianças nascidas por cesariana, devido a alterações do microbioma gastrointestinal que comprometem o desenvolvimento do sistema imune. No entanto, em termos de risco absoluto, é baixo, não sendo suplantado pelo potencial benefício da sua utilização¹³.

A Academia Americana dos Médicos de Família aconselha, então, que a administração de antibióticos em idade pediátrica seja reservada apenas para casos severos de OMA, defendendo a atitude expectante para diminuir esta ocorrência¹⁴. Isto melhora a eficácia da terapêutica, quando instituída, sendo, ainda, uma medida de saúde pública¹⁵. Outra questão passa pela eficácia dos antibióticos no contexto da OMA, já que se verifica que estes não são imediatamente eficazes, exigindo, pelo menos, 24h de atuação¹⁰. Além disso, os antibióticos não têm grande papel no alívio de sintomas, sendo que, nas primeiras 24h, o alívio da dor não é significativo, quando comparado com o uso de placebo, associando-se o



desenvolvimento de efeitos adversos^{7,8}. Verificou-se, ainda, que a maior parte do alívio dos sintomas na OMA é espontâneo^{7,10,14} e sem complicações supurativas, como mastoidite ou meningite¹⁰. A atenuação dos sintomas pode ser conseguida, através de recursos, como a analgesia oral (com paracetamol e ibuprofeno) a horas fixas⁷. *Rovers et al.* defende que os antibióticos parecem ser mais benéficos em crianças menores de 2 anos de idade com OMA bilateral e em crianças com OMA com otorreia e que, para a maioria das outras crianças, com doença leve, a observação clínica parece ser a mais justificada²¹. No entanto, outros autores demonstram resultados diferentes, observando-se que os sinais e sintomas locais e sistémicos da OMA são normalmente menores, se tratadas com antibiótico⁶. Com efeito, verificou-se que o tratamento com antibiótico mostrou benefício mensurável a curto prazo, no que concerne à duração das queixas, à gravidade dos sintomas, à taxa de sinais persistentes de infeção aguda, à resolução sustentada do quadro, à taxa de insucesso clínico e à incidência de recidivas¹², particularmente em crianças mais novas⁶, com maior predisposição para complicações agudas, com OMA recorrente ou com otorreia devido a perfuração espontânea da membrana timpânica. Em contrapartida, pais que adotaram uma abordagem expectante recorreram a mais tomas de analgesia⁹. Observou-se, ainda, a otimização auditiva e do desenvolvimento da linguagem no grupo em que a OMA foi tratada imediatamente com antibioterapia²². Do ponto de vista social, observou-se que a não prescrição de antibioterapia tem impacto negativo na dinâmica do

agregado, seja por absentismo escolar da criança, seja por absentismo laboral dos pais. Sabe-se que a criança não poderá permanecer na creche/escola, se se encontrar febril ou com outra sintomatologia sugestiva de doença, e tal implica que um dos pais ou cuidadores tenha de a acompanhar durante o período de doença e convalescença. Esse período seria ainda mais prolongado se se optasse pela vigilância expectante e, só perante o insucesso desta, se transitasse para o tratamento com antibiótico, com necessidade de recurso repetido aos serviços de saúde e com os custos e morosidade associados^{4,10}. Na perspetiva parental, observou-se uma tendência à resistência à não utilização de antibióticos, particularmente nos casos em que a criança já teve dois ou mais episódios de OMA²⁰. O facto de implicar uma vigilância apertada, com monitorização de sinais e sintomas específicos, devido ao risco de o quadro se agravar, faz com que muitos pais não se sintam confiantes em assumir a vigilância e o consequente período de espera^{4,20}. Contudo, estudos sugerem que, se a criança se mantivesse sob observação permanente de profissionais, a recetividade por parte dos pais melhoraria^{9,10}. Na perspetiva dos profissionais de saúde, observou-se que a aceitação da observação expectante tem sido lenta, devido à limitação do tempo de consulta, que dificulta o trabalho de empoderamento dos pais, ensinando sinais de alarme e esclarecendo dúvidas. Estes sentem ainda que poderão não ter a disponibilidade suficiente para acompanhar convenientemente o período de vigilância expectante¹⁰. Por outro lado, há muitas limitações nos ensaios clínicos



que estudam a adoção da estratégia de observação vigilante, em crianças a partir dos 6 meses de idade¹², o que dificulta a sua aceitação. Em termos de complicações graves de OMA, verificou-se que a atitude expectante não aumenta o risco de mastoidite, em particular, sendo apenas necessária uma monitorização contínua da criança. No caso da meningite bacteriana, as evidências são escassas¹⁰. Face ao exposto, os especialistas de otorrinolaringologia têm adotado, mais frequentemente, uma atitude expectante. As orientações da Academia Americana de Pediatria reforçam a monitorização de crianças com OMA não complicada e não recorrente nos primeiros 3 dias. A atitude expectante pode ser apoiada por uma prescrição antibiótica “de segurança”, devendo esta ser iniciada caso não se verifique melhoria em 48-72h. Num estudo sobre a viabilidade desta metodologia de prescrição, verificou-se que somente 31% dos pais acabaram por utilizar a prescrição médica. Efetivamente, quando bem orientados e acompanhados, os pais mostraram uma boa receptividade a esta abordagem²⁰.

Discussão: Devido à ausência de todos os dados devidamente analisados à data desta publicação, a discussão de resultados será apresentada apenas nas XXXIII Jornadas de Terapêutica.

Agradecimentos: Às nossas orientadoras, Dra. Paula Manuel Vieira e Dra. Juliana Silva Cardoso, pelo apoio científico na realização deste trabalho.

Bibliografia:

¹Danishyar, A. & Ashurst, J. (2020) Acute otitis media. Obtido a 17 de novembro de 2020 de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470332/>

²Direção Geral de Saúde. (2014). Diagnóstico e Tratamento da Otite Média Aguda na Idade

Pediátrica. Norma nº 007/2012. Obtido a 11 de abril de 2021 de: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0072012-de-16122012-png.aspx>

³Wald, E. (2021). Acute otitis media in children: Clinical manifestations and diagnosis. Obtido a 11 de dezembro de 2020 de: <https://www.uptodate.com/contents/acute-otitis-media-in-children-clinical-manifestations-and-diagnosis>

⁴Pelton, S. (2021). Acute otitis media in children: Treatment, Obtido a 10 de abril de 2021 de: [Acute otitis media in children: Treatment - UpToDate](https://www.uptodate.com/contents/acute-otitis-media-in-children-treatment)

⁵Pelton, S. & Tahtinen, P. (2021). Acute otitis media in children: Epidemiology, microbiology, and complications. Obtido a 25 de março de 2021 de: [Acute otitis media in children: Epidemiology, microbiology, and complications - UpToDate](https://www.uptodate.com/contents/acute-otitis-media-in-children-epidemiology-microbiology-and-complications)

⁶Marchisio, P. et al. (2019). Updated Guidelines for the Management of Acute Otitis Media in Children by the Italian Society of Pediatrics: Treatment. The Pediatric infectious disease journal, ed. Dez 2009. Obtido a 11 de abril de 2021 de: [Updated Guidelines for the Management of Acute Otitis Media in Children by the Italian Society of Pediatrics: Treatment - PubMed \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34888881/)

⁷National Institute for Health and Care Excellence. (2018). Otitis media (acute): antimicrobial prescribing. Obtido a 10 de abril de 2021 de: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng91>

⁸Sakulchit, T. & Goldman, R. (2017). Antibiotic therapy for children with acute otitis media. Canadian Family Physician, vol. 63. Obtido a 25 de março de 2021 de: [Antibiotic therapy for children with acute otitis media \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28188881/)

⁹McCormick, D. et al. Nonsevere acute otitis media: a clinical trial comparing outcomes of watchful waiting versus immediate antibiotic treatment. Pediatrics, vol. 115. Obtido a 30 de março de 2021 de: [Nonsevere acute otitis media: a clinical trial comparing outcomes of watchful waiting versus immediate antibiotic treatment - PubMed \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34888881/)



- ¹⁰Varrasso, D. (2009). Acute otitis media: antimicrobial treatment or the observation option?. Current infectious disease reports. Obtido a 23 de março de 2021 de: [Acute otitis media: antimicrobial treatment or the observation option? - PubMed \(nih.gov\)](#)
- ¹¹Lieberthal, A. et al. (2013). The diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics, vol. 131. Obtido a 1 de abril de 2021 de: [The diagnosis and management of acute otitis media - PubMed \(nih.gov\)](#)
- ¹²Hoberman, A. et al. (2011). Treatment of Acute Otitis Media in Children under 2 Years of Age. New England Journal of Medicine, vol. 364. Obtido a 25 de março de 2021 de: [Treatment of Acute Otitis Media in Children under 2 Years of Age | NEJM](#)
- ¹³Wernroth, M. et al. (2020). Early Childhood Antibiotic Treatment for Otitis Media and Other Respiratory Tract Infections Is Associated With Risk of Type 1 Diabetes: A Nationwide Register-Based Study With Sibling Analysis. American Diabetes association: Diabetes care, vol 43. Obtido a 25 de março de 2021 de: [Early Childhood Antibiotic Treatment for Otitis Media and Other Respiratory Tract Infections Is Associated With Risk of Type 1 Diabetes: A Nationwide Register-Based Study With Sibling Analysis \(nih.gov\)](#)
- ¹⁴Harmes, K. et al. (2013). Otitis Media: Diagnosis and Treatment. American family Physician, vol. 88. Obtido a 10 de março de 2021 de: [https://www.aafp.org/afp/2013/1001/p435.html](#)
- ¹⁵Intermountain Healthcare. (2019). Factsheet for patients and family: Watchful Waiting and Delayed Antibiotic Prescriptions. Obtido a 1 de abril de 2021 de: [https://intermountainhealthcare.org/ckr-ext/Dcmnt?ncid=529729563](#)
- ¹⁶Saux, N. & Robinson, J. (2016). Management of acute otitis media in children six months of age and older. Pediatrics & Child health, ed. Jan-Feb 2016. Obtido a 8 de abril de 2021 de [Management of acute otitis media in children six months of age and older - PubMed \(nih.gov\)](#)
- ¹⁷Plasschaert, A.I.O. et al. (2006). Trends in Doctor Consultations, Antibiotic Prescription, and Specialist Referrals for Otitis Media in Children: 1995-2003. Pediatrics, vol. 117. Obtido a 24 de abril de 2021 de [https://pediatrics.aappublications.org/content/117/6/1879.short](#)
- ¹⁸Pichichero, M. E. (2000). Acute Otitis Media: Part II. Treatment in an Era of Increasing Antibiotic Resistance. Am Fam Physician, vol. 15. Obtido a 24 de abril de 2021 de [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10794582/](#)
- ¹⁹Zielnik-Jurkiewicz, B. & Bielicka, A. (2015). Antibiotic resistance of Streptococcus pneumoniae in children with acute otitis media treatment failure. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, vol. 79. Obtido a 24 de abril de 2021 de [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165587615004772](#)
- ²⁰Siegel, R. et al. (2003). Treatment of otitis media with observation and a safety-net antibiotic prescription. Pediatrics, vol. 112. Obtido a 20 de março de 2021 de: [Treatment of otitis media with observation and a safety-net antibiotic prescription - PubMed \(nih.gov\)](#)
- ²¹Rovers, M. et al. (2006). Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data. Lancet, vol. 368. Obtido a 5 de abril de 2021 de: [Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data - PubMed \(nih.gov\)](#)
- ²²Pelton, S. & Marchisio, P. (2021). Acute otitis media in children: Prevention of recurrence. Obtido a 7 de abril de 2021 de: [Acute otitis media in children: Prevention of recurrence - UpToDate](#)



Metformina na Gravidez: Sim ou Não?

Ana Margarida Ribeiro; Ana Sofia Pinho; Francisco Nogueira; Inês Silva Moraes; Inez Quaresma; Marta Campos; Marta Paiva de Sousa; Natasha Rosário; Olivier Lopes; Sofia Carolina Faria; Soraia Antunes

Orientadores: Prof. Dr. Jorge Dores e Dr.^a Sílvia Monteiro

Abstract

Introdução: A metformina é um antidiabético oral eficaz que tem vindo a ser utilizado na gravidez nas últimas décadas. Todavia, como esta tem capacidade de atravessar a barreira placentária, poderá ter implicações negativas na saúde fetal, permanecendo, por isso, alguma controvérsia quanto à sua utilização na gravidez. **Métodos:** Foi criado um grupo de trabalho para a pesquisa bibliográfica sobre este tema, tendo este grupo sido dividido em 2 equipas, onde uma selecionou referências a favor da metformina e outra referências contra. Posteriormente, cada equipa elaborou um texto com as suas argumentações de acordo com a evidência científica encontrada e da sua discussão emergiram as conclusões. **Resultados e Discussão:** Em grávidas com diabetes *mellitus* tipo 2 ou gestacional, obesidade ou síndrome do ovário poliquístico, a metformina demonstrou eficácia comparativamente à insulina, no controlo glicémico e com menor ganho ponderal materno. Contudo, constatou-se a associação a uma maior prematuridade e a recém-nascidos mais pequenos. As implicações a longo-prazo após exposição *in utero* à metformina ainda são desconhecidas, sendo necessário mais estudos sobre a sua segurança.

Palavras-chave: Metformina; metformina na gravidez; diabetes mellitus tipo 2; diabetes gestacional; complicações materno-fetais

Introdução

A metformina é um antidiabético oral (ADO), pertencente à classe das biguanidas, que diminui a resistência à insulina.^[1] Esta substância tem a sua origem numa planta conhecida por *Galega officinalis* ou arruda caprária, oriunda do Médio Oriente, mas com distribuição predominantemente no Sul da Europa, incluindo Portugal.^[1,2] Este fármaco atua principalmente no fígado, inibindo a gliconeogénese através da ativação da adenosina monofosfato quinase (AMPK). Para além disso, promove o aumento da captação periférica de glicose, a redução da oxidação de ácidos gordos, inibição da lipólise e retarda a absorção de glicose a nível intestinal. Pelo facto de não

estimular a secreção de insulina, tem menor risco de causar hipoglicemia.^[3]

A metformina foi aprovada em 1958 na Europa e em 1995 nos Estados Unidos da América^[1], sendo, atualmente, o fármaco de 1ª linha no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2 (DM 2).^[4]

A utilização deste fármaco durante a gravidez permanece controversa, pois devido ao seu pequeno tamanho molecular é capaz de atravessar a placenta, podendo ter impacto a nível fetal.^[5] Por este motivo, o resumo das características do medicamento (RCM) atual, cuja última revisão foi em 2010, refere que a metformina deve ser substituída pela insulina durante a gravidez e o aleitamento.^[6] Ainda assim, a utilização de ADO's na gravidez tem sido cada vez mais sustentada por evidência



clínica, estando a metformina classificada pela *Food and Drug Administration* (FDA) como um fármaco de categoria B, isto é, sem evidência de efeitos teratogénicos em animais.^[7]

Deste modo, torna-se pertinente a discussão dos prós e contras da utilização da metformina na gravidez e das repercussões quer a nível materno, quer a nível fetal e na infância.

Métodos

Foi realizada uma revisão bibliográfica de artigos disponíveis na base de dados *PubMed*, recorrendo à pesquisa dos termos: “*metformin*”, “*type 2 diabetes mellitus*”, “*gestacional diabetes mellitus*”, “*metformin use in pregnancy*”, “*fetal maternal complications*”, sendo incluídas as publicações a partir de 2000, com especial enfoque nas vantagens e desvantagens do uso da metformina na gravidez. Foram também utilizados como referência *guidelines* da *European Medicines Agency* e da *American Diabetes Association*. O grupo envolvido na pesquisa bibliográfica foi dividido em duas equipas, tendo ficado uma equipa responsável pela investigação de dados a favor da metformina e outra equipa pela recolha de evidência contra a utilização da deste fármaco na gravidez.

Da discussão dos argumentos entre as duas equipas emergiram as conclusões relativas a esta controvérsia.

Resultados e Discussão

Argumentos a Favor

De acordo com o RCM atual, “*quando a doente tenciona engravidar e durante a gravidez, a diabetes não deve ser tratada com metformina, mas dever-se-á utilizar insulina*”, com o objetivo de manter os níveis glicémicos próximos do normal, a fim de minimizar o risco de malformações fetais associadas a níveis glicémicos anormais.^[6] Assim, se a escolha da

prescrição fosse baseada considerando apenas as indicações do RCM, a metformina não seria opção terapêutica neste grupo de doentes. Contudo, dado que a última revisão do RCM foi em 2010, é pertinente uma atualização que considere todas as evidências científicas que surgiram nos últimos 11 anos.

Na verdade, este ADO tem vindo a ser utilizado *off-label* em grávidas nas seguintes situações: obesas não diabéticas, síndrome do ovário poliquístico (SOP), DM 2 e diabetes gestacional (DG).

No que diz respeito à SOP, esta é caracterizada por resistência periférica à insulina e hiperinsulinemia compensatória, com consequente hiperandrogenismo e disfunção ovulatória, existindo, assim, um risco acrescido de DG, infertilidade e abortamento.^[8] Por este motivo, a metformina é usada como fármaco de 1ª linha, uma vez que, diminui os níveis sistémicos de insulina, reduzindo os níveis de androgénios e, consequentemente, aumentando a taxa de sucesso da fertilização.^[8,9] Ademais, foi demonstrado que a terapêutica com este fármaco até às 12 semanas é eficaz na redução do abortamento espontâneo, pois favorece a implantação trofoblástica, que está deficitária no SOP e, no terceiro trimestre, previne o aparecimento da DG.^[9]

Quanto à obesidade em grávidas não diabéticas, esta associa-se a um risco aumentado de DG, pré-eclampsia e macrosomia, sendo a insulinoresistência um dos mecanismos responsáveis por tais complicações, pelo que a metformina surge como uma opção terapêutica viável.^[3]

Comparativamente à insulina, cuja administração é injetável, a metformina ao ser administrada por via oral, é melhor aceite pelos doentes, apresenta menor necessidade de auto-monitorização



glicémica, é mais facilmente titulável e tem um baixo custo associado.^[10] Adicionalmente, este ADO ao não conferir risco de eventos hipoglicémicos e de hipertensão induzida pela gravidez, bem como, ao contribuir para um menor ganho ponderal materno, torna-se mais vantajoso face à insulina.^[10] Relativamente à utilização da metformina vs. insulina nas grávidas com DM 2 e na DG, verificou-se que o controlo glicémico é igual ou superior nas utilizadoras de metformina. Para além disso, nos casos em que a insulina em monoterapia é insuficiente para o controlo glicémico, constatou-se que a administração concomitante de metformina com insulina é mais benéfica do que o aumento da dose de insulina.^[8]

No que concerne aos efeitos fetais, é fundamental ter em consideração que a metformina e a insulina são ambas classificadas como um fármaco de categoria B pela FDA, pelo que esta não poderá ser justificação para a preferência da insulina em detrimento da metformina.^[3] Sabe-se que o ambiente intrauterino hiperglicémico acarreta um maior risco de desenvolvimento de obesidade, DM 2 e síndrome metabólico na criança, sendo, por isso, essencial o controlo glicémico durante a gestação.^[8] Deste modo, a metformina apresenta-se como uma boa opção terapêutica, visto que não demonstra risco de teratogenicidade fetal, após exposição no primeiro trimestre, nem de complicações perinatais, sendo esta evidência suportada pelo *MiG trial (Metformin in Gestational Diabetes)* – um ensaio clínico randomizado com 751 grávidas com DG.^[11] Embora a metformina atravessasse a placenta, estudos recentes apontam que este ADO não estimula a atividade da AMPK do embrião, cuja ativação induz defeitos no tubo neural, não resultando,

portanto, num aumento de anomalias congénitas.^[3,8]

Os recém-nascidos das mães que participaram no *MiG trial* foram avaliados aos 2 e aos 7-9 anos, no estudo *The Offspring Follow-up (MIG-TOFU)*.^[5,11] Relativamente aos possíveis efeitos a longo-prazo, estes estudos demonstraram que, em crianças de 2 anos expostas à metformina *in utero*, não existem diferenças estatisticamente significativas no desenvolvimento motor, linguístico e social, comparativamente à população normal e aos bebés submetidos a terapêutica pré-natal com insulina.^[5,11] Mais ainda, o estudo MIG-TOFU aos 2 anos revelou que a quantidade de gordura corporal total é semelhante tanto nas crianças de mães tratadas com metformina como nas tratadas com insulina, sendo que as primeiras apresentaram um maior armazenamento de gordura nas regiões subcutâneas, o que indica, provavelmente, um padrão de distribuição mais favorável, com menos gordura ectópica ou visceral.^[11] No estudo de *follow-up* aos 7-9 anos, em concordância com o estudo anterior, não foram evidenciadas diferenças nas percentagens de gordura corporal total e abdominal e nas medidas metabólicas entre os grupos metformina vs. insulina. Num dos subgrupos da metformina observou-se que as crianças exibiam parâmetros de adiposidade maiores. Todavia, estas estavam associadas a índices de massa corporal (IMC) maternos mais elevados face ao grupo da insulina, sendo este um viés de seleção a considerar.^[12] Além disso, como a obesidade das crianças é um fator independente da glicemia materna, tal sugere que estes parâmetros de adiposidade superiores se devem aos IMC maternos mais elevados e não à toma de metformina pelas mães durante a gravidez.^[13]



Em suma, a literatura mais recente sugere que o uso de metformina na gravidez é eficaz em grupos selecionados de mulheres em pré-conceção e grávidas com diabetes. Aliada à eficácia, a evidência recente tem confirmado segurança deste fármaco na peri-conceção e gravidez, justificando-se uma atualização do seu RCM à semelhança do que ocorreu recentemente em relação à sua utilização na insuficiência renal.^[14]

Argumentos Contra

Do mesmo modo que ocorre fora do contexto da gravidez, a presença de efeitos adversos associados ao uso da metformina na gravidez não são de desprezar.^[15,16] É um fármaco associado a efeitos adversos a nível gastrointestinal, nomeadamente náuseas, vômitos e diarreia, pelo que poderá condicionar a exacerbação dos dois primeiros sintomas já existentes durante a gravidez.^[3,17] Adicionalmente, este fármaco tem a capacidade de atravessar a placenta através de transportadores de catiões orgânicos (TCO) expressos no tecido placentário, podendo comprometer a transferência de nutrientes para o feto.^[10] Este dado determina que possam existir efeitos diretos a nível fetal, como a alteração do metabolismo celular e da secreção da insulina.^[16] Neste sentido, a metformina poderá ter efeitos nefastos no feto, dado que a sua concentração a nível do cordão umbilical é semelhante à materna, não se conhecendo a real concentração a nível das células embrionárias e tecidos fetais.^[18,19] Alguns dos efeitos que foram descritos demonstram a existência de potenciais efeitos teratogénicos por parte da metformina, através da alteração da programação fetal e epigenética.^[10] De facto, a metformina é classificada pela US Food and Drug Administration como um fármaco de categoria B, ou seja, sem

evidência de efeitos teratogénicos em animais, contudo sem conhecimento do seu real efeito no feto humano.^[3,18] Por outro lado, existem estudos que demonstraram que a metformina está associada a maior risco de prematuridade e recém-nascidos pequenos para a idade gestacional.^[15,16] Atualmente, ainda pouco se sabe sobre os efeitos da metformina a longo prazo nas crianças expostas durante a gravidez. Parece haver um risco aumentado de atraso no desenvolvimento neurológico e desempenho escolar, hipertensão arterial, diabetes mellitus e doença cardiovascular nestas crianças, cujo risco se assemelha ao dos filhos de mães com desnutrição.^[16] Adicionalmente, estão também descritos potenciais malefícios no sistema reprodutor feminino e masculino. Relativamente ao sexo feminino, todas as células reprodutoras são geradas e diferenciadas antes do nascimento, não proliferando durante a vida adulta da mulher, pelo que a exposição pré-natal à metformina pode afetar o comportamento e função destas células.^[19] No sexo masculino, a diminuição de androgénios promovida pela metformina (fundamentais para a masculinização e manutenção da integridade dos gonócitos) pode resultar em dimorfismo sexual, criptorquidia e hipospádia. Assim, os recém-nascidos do sexo masculino poderão ter uma diminuição da produção de espermatozoides, do volume testicular e fertilidade, bem como um aumento do risco de neoplasia testicular durante a sua vida adulta.^[19] Por fim, no “MiG TOFU” foram avaliadas crianças aos 7-9 anos de idade, tendo-se demonstrado que aquelas expostas à metformina durante a gravidez eram mais pesadas do que as que foram expostas à insulina, pelo que a metformina poderá interagir com fatores do ambiente fetal e influenciar o desenvolvimento destas crianças.^[12]



Estes dados encontrados na bibliografia, constituem seguramente factos, embora alguns apenas teóricos e mecanísticos, que devem levar a uma maior ponderação na decisão da prescrição indiscriminada da metformina na gravidez, sem estudos adicionais a longo prazo.

Conclusão

Contrariamente à evidência amplamente sustentada que a hiperglicemia materna, mesmo que ligeira, conduz a resultados materno-fetais adversos, a utilização da metformina na gravidez como fármaco anti-hiperglicemiante ainda divide atualmente opiniões.

A prescrição de metformina na gravidez tem ocorrido de forma crescente nos últimos vinte anos, embora *off-label*, suportada por estudos de evidência mais ou menos robustos a demonstrar segurança clínica e a mostrar eficácia metabólica em alguns parâmetros materno-fetais.

Contudo, o facto de ser uma molécula pequena que atravessa a placenta e o conhecimento do seu mecanismo de ação que pode envolver a redução da secreção de insulina fetal, tem levantado algumas preocupações como alguma restrição de crescimento, com maior frequência de nascimentos de bebés leves para a idade de gestação quando expostos à metformina *in utero*. Esta ação potencialmente restritiva do crescimento *in utero* associada a mecanismos potenciais envolvidos na diferenciação e maturação gonádica podem protelar uma decisão mais segura da utilização de metformina apenas após o conhecimento de estudos longitudinais com mais de vinte anos de observação.

Até chegarmos a esse ponto do conhecimento, não devemos descurar o tratamento da hiperglicemia nas grávidas onde a experiência já adquirida com metformina justifica que esta possa ser

uma opção terapêutica nas grávidas diabéticas em situações selecionadas (países com dificuldade de acesso à insulina, grávidas que recusam injetar-se ou com obesidade).

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Jorge Dóres e à Dr.^a Sílvia Monteiro pela orientação, apoio e disponibilidade dado ao longo de todo este projeto.

Bibliografia

1. Bailey C. J. (2017). Metformin: historical overview. *Diabetologia*, 60(9), 1566–1576.
2. UTAD, Jardim Botânico (2021). Galega officinalis. UTAD, Jardim Botânico.
3. Hyer, S., Balani, J., & Shehata, H. (2018). Metformin in Pregnancy: Mechanisms and Clinical Applications. *International journal of molecular sciences*, 19(7), 1954.
4. Direção Geral de Saúde, DGS. (2011). Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto. Normas de Orientação Clínica.
5. Rowan, J. A., Hague, W. M., Gao, W., Battin, M. R., Moore, M. P. (2008). Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 358 (2003-2015).
6. Resumo das Características do Medicamento – Metformina Azevedos. 2010 INFARMED.
7. American Diabetes Association. (2015). Standards of Medical Care In Diabetes - 2015. *Diabetes Care*, 38(1), S1-S93.
8. Peixoto, C. I., & Ramalho, C. (2016). A utilização da metformina durante a gravidez. *Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa*, 10(1), 43-49.
9. Løvvik, T. S., Carlsen, S. M., Salvesen, Ø., *et al.* (2019). Use of metformin to treat pregnant women with polycystic ovary syndrome (PregMet2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The*



- lancet. Diabetes & endocrinology, 7(4), 256–266.
10. Priya, G., & Kalra, S. (2018). Metformin in the management of diabetes during pregnancy and lactation. *Drugs in context*, 7(212523).
 11. Rowan, J. A., Rush, E. C., Obolonkin, V., *et al.* (2011). Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes care*, 34(10), 2279–2284.
 12. Rowan, J. A., Rush, E. C., Plank, L. D., *et al.* (2018). Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. *BMJ open diabetes research & care*, 6(1), e000456.
 13. Josefson, J. L., Catalano, P. M., Lowe, W. L., *et al.* (2020). The Joint Associations of Maternal BMI and Glycemia with Childhood Adiposity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 105(7), 2177–2188.
 14. Circular Informativa N.º 151/CD/550.20.00. Metformina - utilização em doentes com função renal moderadamente reduzida. 20/10/2016. INFARMED
 15. Balsells, M., García-Patterson, A., Solà, I., *et al.* (2015). Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 350, h102.
 16. Feig, D. S., Donovan, L. E., Zinman, B., Sanchez, J. J., *et al.* (2020). Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 8(10), 834–844.
 17. Lindsay, R. S., & Loeken, M. R. (2017). Metformin use in pregnancy: promises and uncertainties. *Diabetologia*, 60(9), 1612–1619.
 18. Given, J. E., Loane, M., Garne, E., *et al.* (2018). Metformin exposure in first trimester of pregnancy and risk of all or specific congenital anomalies: exploratory case-control study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 361, k2477.
 19. Nguyen, L., Chan, S. Y., & Teo, A. (2018). Metformin from mother to unborn child - Are there unwarranted effects? *EBioMedicine*, 35, 394–404.



Utilização de corticóides no tratamento de pneumonia adquirida na comunidade: sim ou não?

Ana Margarida Barbosa, Catarina Barbosa, Diogo Rodrigues, Guilherme Moreira, Inês Pereira, João Pereira, Margarida Gomes, Mariana Silva, Patrícia Vieira, Rafael Costa, Sofia Luna

Orientador: Dr. João Neves

Abstract

Introdução: A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) continua a ser uma das principais causas de morbimortalidade nos dias que correm. Apesar do advento da antibioterapia, a PAC severa continua a ser uma das principais causas de internamento em UCI. Torna-se, então, crucial otimizar a terapêutica atualmente estabelecida, para assim melhorar o prognóstico dos doentes. A corticoterapia como terapêutica adjuvante tem gerado debate aceso nos últimos anos sobre o seu papel na contenção da inflamação sistémica. Por um lado, apelam-nos os seus potentes efeitos anti-inflamatórios que permitem reduzir a resposta inflamatória desregulada e contrariar a falência de órgão na PAC. Por outro lado, são fármacos com efeitos adversos consideráveis, principalmente pelo seu potencial hiperglicemiante. Perante o exposto, a recomendação do seu uso mantém-se apenas em situações de choque séptico refratário, sustentada por evidência de qualidade moderada. **Material e Métodos:** Foi feita uma pesquisa de artigos na plataforma PubMed, da qual resultou uma revisão bibliográfica de 52 artigos publicados, no período de tempo compreendido entre 2010 e 2021. **Resultados:** Dos 52 artigos resultantes da nossa pesquisa, 21 sustentam a corticoterapia na PAC, 8 contraindicam o seu uso, e os restantes reforçam a necessidade de evidência de melhor qualidade. **Conclusão:** A cascada inflamatória decorrente da PAC compreende a libertação de citocinas pró-inflamatórias, cuja desregulação pode ser altamente prejudicial e levar, inclusive, à disfunção pulmonar. Os corticóides podem, através da sua atividade anti-inflamatória, atenuar essa resposta imunológica desregulada, minimizar a disfunção multiorgânica e, em último caso, diminuir a morbimortalidade. De facto, a maioria dos artigos e metanálises recentes defende que a inclusão da corticoterapia no esquema terapêutico dos doentes com PAC severa contribui para redução da mortalidade, do período até à estabilidade clínica, do tempo de internamento, e da incidência de complicações. Em contrapartida, são enaltecidas várias limitações metodológicas que, adicionadas à maior incidência de efeitos adversos (hiperglicemia e efeitos cardiovasculares), exigem cautela na introdução da corticoterapia nos regimes terapêuticos da PAC. Sendo assim, sugere-se a otimização de outras medidas terapêuticas, como a adoção de regimes de antibioterapia precoces mais adequados, medidas estas ainda bastante deficientes e variáveis entre centros hospitalares.

Palavras-chave: Pneumonia Adquirida na Comunidade, Corticoterapia, PAC severa



Introdução

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é a causa mais frequente de internamento e morbimortalidade por etiologia infecciosa. Dentro do seu espectro de manifestações clínicas, a PAC severa (cuja definição depende de determinados *scores* clínicos, nomeadamente o CURB-65 e PSI - *Pneumonia Severity Index*) é um dos principais motivos de admissão em UCI. A disfunção multiorgânica associada à PAC severa condiciona uma elevada taxa de mortalidade, apesar da aplicação de terapêutica de suporte e de antibioterapia. Deste modo, tem-se procurado adjuvantes à terapêutica clássica, de forma a melhorar o prognóstico destes doentes. Uma das mais apelativas é o recurso a corticosteróides sistémicos, pela sua potente atividade anti-inflamatória, que, contudo, não está desprovida de efeitos adversos, nomeadamente hiperglicemia, hemorragia gastrointestinal, sobre-infecções decorrentes da imunossupressão, entre outros.

Métodos

Foi realizada uma pesquisa de artigos na plataforma PubMed com as seguintes palavras de pesquisa: "corticosteroids in CAP", "adjunctive corticosteroids therapy in CAP", "corticosteroid safety in CAP". Do processo de seleção dos artigos encontrados resultou a utilização de 51 artigos publicados e 1 resultado estatístico de um ensaio clínico ainda em realização. Destes artigos, 17 são editoriais, 1 ensaio clínico, 8 ensaios clínicos randomizados, 1 protocolo para ensaio clínico randomizado a realizar, 13 artigos de revisão e 11 meta-análises.

Resultados

Até à data da publicação deste resumo, foram obtidos os seguintes resultados: dos 52 artigos pesquisados, 21

apresentam consistentemente um parecer favorável ao uso de corticosteróides no tratamento da PAC e 8 contraindicam o mesmo por falta de evidência de qualidade. Os restantes estudos mostram-se inconclusivos, por apresentarem, de forma equitativa, argumentos a favor e contra o uso de corticosteróides na PAC.

Discussão

O processo inflamatório que decorre da PAC compreende a libertação de citocinas pró-inflamatórias. A desregulação deste mecanismo pode ser altamente prejudicial, levando, inclusive, à disfunção pulmonar.

Os corticóides podem intervir numa série de processos fisiológicos, nomeadamente na regulação da inflamação e da resposta imunológica a estímulos nóxicos. Neste contexto, a sua atividade anti-inflamatória traduz-se na diminuição das concentrações de citocinas pró-inflamatórias sistémicas, entre as quais o TNF-alfa, IL-1 β , IL-6, e dos níveis da Proteína-C Reativa. Contribui, deste modo, para a atenuação da resposta inflamatória excessiva que poderá conduzir à disfunção multiorgânica e, em último caso, à morte do doente.

Os corticosteróides inibem a expressão e a ação de vários mediadores inflamatórios nos tecidos do sistema respiratório.

Em primeiro lugar, para exercerem o seu efeito, devem ligar-se a um receptor citoplasmático específico que se encontra ao nível das células epiteliais respiratórias (e também ao nível de outras linhas celulares). Após ativação do receptor, o complexo fármaco-receptor poderá seguir duas vias distintas. Por um lado, uma via genómica ou direta que implica a ligação direta do complexo ao DNA e subsequente indução da transcrição de



mediadores anti-inflamatórios (transativação), como a IL-10 ou a Lipocortina-1. Por outro lado, a via não-genômica ou indireta, que envolve a inativação do NF-kB, um fator transcricional pró-inflamatório.

Vários estudos experimentais realizados em animais confirmaram os efeitos anti-inflamatórios dos corticosteróides na pneumonia, sugerindo que poderão modular a resposta inflamatória associada à PAC em humanos. Como tal, vários estudos clínicos têm vindo a ser realizados na última década.

As *guidelines* atuais contemplam o uso de corticoesteróides somente em situações de choque séptico refratário.

Desta forma, em ambulatório, o tratamento preconizado para indivíduos sem comorbilidades é um macrólido em monoterapia (ou, em alternativa, doxiciclina ou fluoroquinolona). No entanto, se o doente apresenta fatores modificadores, deve optar-se por uma terapêutica combinada. Esta poderá compreender a associação de um macrólido ou doxiciclina a um beta-lactâmico (amoxicilina + ácido clavulânico) ou a uma cefalosporina. Em alternativa, poderá optar-se por fluoroquinolona em monoterapia.

A terapêutica adjuvante com corticosteróides (em baixa dose) poderá colmatar a lacuna atualmente existente na abordagem terapêutica de doentes com PAC severa, para a qual a antibioterapia e as medidas de suporte são, por vezes, insuficientes em controlar a resposta inflamatória desregulada. Neste sentido, os corticosteróides mostram-se apelativos pelos seus potentes efeitos anti-inflamatórios, que diminuem não só a

ocorrência como a gravidade da falência orgânica.

A maioria dos artigos e metanálises recentes defende que a inclusão da corticoterapia no esquema terapêutico dos doentes com PAC severa contribui para redução da mortalidade, do tempo até à estabilidade clínica, de tempo de internamento (inclusive dos doentes em UCI) e da incidência de complicações, (incluindo ARDS). A atraente relação custo/benefício e relativa baixa incidência de efeitos secundários favorece, adicionalmente, a sua utilização.

Em contrapartida, são enaltecidas, nesses mesmos artigos, várias limitações metodológicas: a ausência de consenso naquela que será a definição de PAC severa, dependente de diferentes *scores* de gravidade; a utilização de metodologia discrepante para a medição da resposta inflamatória; o uso de marcadores de estabilidade clínica, como a temperatura corporal (que são diretamente influenciados pelos corticosteróides, mas também por outros fármacos usados no tratamento de suporte, como AINEs), não constituindo uma medida fidedigna da resolução do quadro infeccioso; a ausência de consenso no tipo e posologia do corticosteróide utilizado; e a adoção de regimes distintos de antibioterapia (o que, por sua vez, dificulta a interpretação do efeito da corticoterapia sobre diferentes microrganismos). Para além disso, o reduzido número de participantes nos ensaios induz uma representatividade incorreta da população real (são excluídos os indivíduos com elevado risco de reações adversas, imunossuprimidos e, em alguns estudos, diabéticos).

Além das limitações supracitadas, a corticoterapia é responsável por uma elevada incidência de hiperglicemia



(associada a mau prognóstico e aumento da taxa de mortalidade) e aumento do risco de efeitos cardiovasculares nódicos (retenção de fluídos, aterosclerose e arritmias). Salienta-se ainda a tendência para a diminuição da eficácia com a idade. A relevância deste argumento prende-se com o facto de que existe uma maior incidência de PAC severa em idades mais avançadas.

Adicionalmente, a própria etiologia microbiana da PAC deverá ser tida em consideração. A administração de corticosteróides em pneumonias pelo vírus Influenza está associada ao aumento da taxa de mortalidade, tempo de internamento e risco de infecção secundária. Por fim, muitos dos estudos concluem que ainda não existe evidência suficiente para normalizar o uso de corticosteróides na PAC, independentemente da sua severidade. Sendo assim, sugere-se a otimização de outras medidas terapêuticas, como a adoção de regimes de antibioterapia precoces e mais adequados, medidas estas ainda bastante deficientes e com muita variabilidade entre centros hospitalares e, dentro destes, entre clínicos.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaríamos de agradecer à regência de Terapêutica I e II pela possibilidade da realização deste projeto no âmbito das XXXIII Jornadas de Terapêutica. Queríamos agradecer ao nosso orientador, Dr. João Neves, pela prontidão com que se disponibilizou inteiramente para nos guiar e ajudar ao longo deste processo.

Bibliografia

Metlay, J., Waterer, G., Long, A., Anzueto, A., Brozek, J., Crothers, K., Cooley, L., Dean, N., Fine, M., Flanders, S., Griffin,

M., Metersky, M., Musher, D., Restrepo, M. and Whitney, C., 2019. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 200(7), pp.e45-e67.

Chalmers, J., 2016. Corticosteroids for community-acquired pneumonia: a critical view of the evidence. *European Respiratory Journal*, 48(4), pp.984-986.

Wunderink, R., 2015. Corticosteroids for Severe Community-Acquired Pneumonia. *JAMA*, 313(7), p.673.

Blot, M., Salmon-Rousseau, A., Chavanet, P. and Piroth, L., 2017. Corticosteroids in treating community-acquired pneumonia: has the time really come?. *Clinical Microbiology and Infection*, 23(5), pp.276-278.

Wang, J. and Song, Y., 2019. Advances in severe community-acquired pneumonia. *Chinese Medical Journal*, 132(16), pp.1891-1893.

Menéndez, R., Amara-Elori, I. and Méndez, R., 2018. Corticosteroids and pneumonia – targeting the ideal candidate. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 12(9), pp.721-724.

Ariani, F., Liu, K., Jing, Z. and Qu, J., 2013. Glucocorticosteroid in Treatment of Severe Pneumonia. *Mediators of Inflammation*, 2013, pp.1-8.

Salluh, J., Soares, M. and Póvoa, P., 2011. Corticosteroids in severe community-acquired pneumonia: the path we choose depends on where we want to get. *Critical Care*, 15(2), p.137.

Horita, N. and Kaneko, T., 2016. Adjunctive Systemic Corticosteroids for Severe Community-Acquired Pneumonia. *Chest*, 149(4), p.1104.

Ricard, J. and Messika, J., 2015. Low-dose corticosteroids during severe community-acquired pneumonia: end of



- the story. *European Respiratory Journal*, 45(2), pp.305-307.
- Spoorenberg, S., Vestjens, S., Albrich, W. and Rijkers, G., 2015. Corticosteroids for all adult patients with community-acquired pneumonia?. *Pneumonia*, 6(1), pp.44-47.
- Crawford, E., Allen, M., Mustafa, N. and Stone, H., 2015. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal*, 46(3), pp.875-876.
- Restrepo, M., Anzueto, A. and Torres, A., 2015. Corticosteroids for Severe Community-Acquired Pneumonia: Time to Change Clinical Practice. *Annals of Internal Medicine*, 163(7), p.560.
- Vestjens, S., Spoorenberg, S., Rijkers, G., Grutters, J., van de Garde, E., Meijvis, S. and Bos, W., 2015. Antipyretic effect of dexamethasone in community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal*, 46(2), pp.570-573.
- Mayor, S., 2015. Corticosteroids reduce treatment failure in severe community acquired pneumonia, trial shows. *BMJ*, 350(feb18 4), pp.h894-h894.
- Lloyd, M., Karahalios, A., Janus, E., Skinner, E., Haines, T., De Silva, A., Lowe, S., Shackell, M., Ko, S., Desmond, L. and Karunajeewa, H., 2019. Effectiveness of a Bundled Intervention Including Adjunctive Corticosteroids on Outcomes of Hospitalized Patients With Community-Acquired Pneumonia. *JAMA Internal Medicine*, 179(8), p.1052.
- Morros, R., Vedia, C., Giner-Soriano, M., Casellas, A., Amado, E. and Baena, J., 2019. Neumonías adquiridas en la comunidad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica tratados con corticoides inhalados u otros broncodilatadores. *Estudio PNEUMOCORT. Atención Primaria*, 51(6), pp.333-340.
- Torres, Ceccato, Ferrer, Gabarrus, Sibila, Cilloniz, Mendez, Menendez, Bermejo-Martin and Niederman, 2019. Effect of Corticosteroids on C-Reactive Protein in Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia and High Inflammatory Response: The Effect of Lymphopenia. *Journal of Clinical Medicine*, 8(9), p.1461.
- Popovic, M., Blum, C., Nigro, N., Mueller, B., Schuetz, P. and Christ-Crain, M., 2016. Benefit of adjunct corticosteroids for community-acquired pneumonia in diabetic patients. *Diabetologia*, 59(12), pp.2552-2560.
- Wirz, S., Blum, C., Schuetz, P., Albrich, W., Noppen, C., Mueller, B., Christ-Crain, M. and Tarr, P., 2016. Pathogen- and antibiotic-specific effects of prednisone in community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal*, 48(4), pp.1150-1159.
- Wiesner, T., 2015. Adjunct Prednisone Therapy for Patients with Community-acquired Pneumonia: A Multicentre, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Trial. *The Journal of Emergency Medicine*, 49(3), pp.385-386.
- Torres, A., Sibila, O., Ferrer, M., Polverino, E., Menendez, R., Mensa, J., Gabarrús, A., Sellarés, J., Restrepo, M., Anzueto, A., Niederman, M. and Agustí, C., 2015. Effect of Corticosteroids on Treatment Failure Among Hospitalized Patients With Severe Community-Acquired Pneumonia and High Inflammatory Response. *JAMA*, 313(7), p.677.
- Meijvis, S., Hardeman, H., Remmelts, H., Heijligenberg, R., Rijkers, G., van Velzen-Blad, H., Voorn, G., van de Garde, E., Endeman, H., Grutters, J., Bos, W. and Biesma, D., 2011. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 377(9782), pp.2023-2030.
- Hsu, S., Huang, W., Liu, C., Hsu, Y., Chang, J., Huang, S. and Hsu, C., 2019. Sphingosine-1-phosphate as an indicator for deciding the use of adjuvant



corticosteroids therapy in community-acquired pneumonia (sphingosine-1-phosphate and pneumonia trial). *Medicine*, 98(38), p.e17278.

Helgeson, S., Levitt, J. and Festic, E., 2020. Systemic and Inhaled Corticosteroids, with or without Beta Agonists, as Adjuvant Therapy in Community Acquired Pneumonia. *Acta Medica Academica*, 49(1), pp.9-20.

Seagraves, T. and Gottlieb, M., 2019. Are Corticosteroids Beneficial in the Treatment of Community-Acquired Pneumonia?. *Annals of Emergency Medicine*, 74(1), pp.e1-e3.

Torres, A., Chalmers, J., Dela Cruz, C., Dominedò, C., Kollef, M., Martin-Loeches, I., Niederman, M. and Wunderink, R., 2019. Challenges in severe community-acquired pneumonia: a point-of-view review. *Intensive Care Medicine*, 45(2), pp.159-171.

Soumagne, T. and Rabbat, A., 2018. Corticostéroïdes dans les pneumopathies aiguës communautaires : où en sommes-nous en 2018 ? [Corticosteroids in community acquired pneumonia: Where are we in 2018?]. *Revue des Maladies Respiratoires*, 35(8), pp.813-827.

Garnacho-Montero, J., Barrero-García, I., Gómez-Prieto, M. and Martín-Loeches, I., 2018. Severe community-acquired pneumonia: current management and future therapeutic alternatives. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 16(9), pp.667-677.

Stern, A., Skalsky, K., Avni, T., Carrara, E., Leibovici, L., Paul, M., 2017. Corticosteroids for pneumonia. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2017, (12). Phua, J., Dean, N., Guo, Q., Kuan, W., Lim, H. and Lim, T., 2016. Severe community-acquired pneumonia: timely management measures in the first 24 hours. *Critical Care*, 20(1).

Feldman, C. and Anderson, R., 2016. Corticosteroids in the adjunctive therapy of

community-acquired pneumonia: an appraisal of recent meta-analyses of clinical trials. *Journal of Thoracic Disease*, 8(3), pp.E162-E171.

Siemieniuk, R. and Guyatt, G., 2015. Corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia: an evidence summary. *Polish Archives of Internal Medicine*, 125(7-8), pp.570-575.

Sibila, O., Ferrer, M., Agustí, C. and Torres, A., 2014. Corticosteroids as adjunctive treatment in community-acquired pneumonia. *Minerva Anestesiologica*, 80(12), pp.1336-44.

Steel, H., Cockeran, R., Anderson, R. and Feldman, C., 2013. Overview of Community-Acquired Pneumonia and the Role of Inflammatory Mechanisms in the Immunopathogenesis of Severe Pneumococcal Disease. *Mediators of Inflammation*, 2013, pp.1-18.

Salluh, J., Shinotsuka, C., Soares, M., Bozza, F., Lapa e Silva, J., Tura, B., Bozza, P. and Vidal, C., 2010. Cortisol levels and adrenal response in severe community-acquired pneumonia: A systematic review of the literature. *Journal of Critical Care*, 25(3), pp.541.e1-541.e8.

Ni, Y., Chen, G., Sun, J., Liang, B. and Liang, Z., 2019. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 23(1).

Huang, J., Guo, J., Li, H., Huang, W. and Zhang, T., 2019. Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids therapy for patients with severe community-acquired pneumonia. *Medicine*, 98(13), p.e14636.

Briel, M., Spoorenberg, S., Snijders, D., Torres, A., Fernandez-Serrano, S., Meduri, G., Gabarrús, A., Blum, C., Confalonieri, M., Kasenda, B., Siemieniuk, R., Boersma, W., Bos, W. and Christ-Crain, M., 2017. Corticosteroids in Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: Systematic Review and Individual Patient Data Metaanalysis.



- Clinical Infectious Diseases*, 66(3), pp.346-354.
- Bi, J., Yang, J., Wang, Y., Yao, C., Mei, J., Liu, Y., Cao, J. and Lu, Y., 2016. Efficacy and Safety of Adjunctive Corticosteroids Therapy for Severe Community-Acquired Pneumonia in Adults: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 11(11), p.e0165942.
- Confalonieri, M., Annane, D., Antonaglia, C., Santagiuliana, M., Borriello, E. and Meduri, G., 2013. Is Prolonged Low-Dose Glucocorticoid Treatment Beneficial in Community-Acquired Pneumonia?. *Current Infectious Disease Reports*, 15(2), pp.158-166.
- Ye, Z., Wang, Y., Colunga-Lozano, L., Prasad, M., Tangamornsuksan, W., Rochwerg, B., Yao, L., Motaghi, S., Couban, R., Ghadimi, M., Bala, M., Gomaa, H., Fang, F., Xiao, Y. and Guyatt, G., 2020. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*, 192(27), pp.E756-E767.
- Siemieniuk, R., Meade, M., Alonso-Coello, P., Briel, M., Evaniew, N., Prasad, M., Alexander, P., Fei, Y., Vandvik, P., Loeb, M. and Guyatt, G., 2015. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Annals of Internal Medicine*, 163(7), p.519.
- Wan, Y., Sun, T., Liu, Z., Zhang, S., Wang, L. and Kan, Q., 2016. Efficacy and Safety of Corticosteroids for Community-Acquired Pneumonia. *Chest*, 149(1), pp.209-219.
- Sibila, O., Rodrigo-Troyano, A. and Torres, A., 2016. Nonantibiotic Adjunctive Therapies for Community-Acquired Pneumonia (Corticosteroids and Beyond): Where Are We with Them?. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 37(06), pp.913-922.
- Marti, C., Grosgrin, O., Harbarth, S., Combescure, C., Abbas, M., Rutschmann, O., Perrier, A. and Garin, N., 2015. Adjunctive Corticotherapy for Community Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 10(12), p.e0144032.
- Wu, W., Fang, Q. and He, G., 2018. Efficacy of corticosteroid treatment for severe community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *The American Journal of Emergency Medicine*, 36(2), pp.179-184.
- Blum, C., Nigro, N., Briel, M., Schuetz, P., Ullmer, E., Suter-Widmer, I., Winzeler, B., Bingisser, R., Elsaesser, H., Drozdov, D., Arici, B., Urwyler, S., Refardt, J., Tarr, P., Wirz, S., Thomann, R., Baumgartner, C., Duplain, H., Burki, D., Zimmerli, W., Rodondi, N., Mueller, B. and Christ-Crain, M., 2015. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 385(9977), pp.1511-1518.



Canabinóides na dor crónica não oncológica

Autores: Ana Margarida Neto da Rocha; Beatriz Maria Aparício de Meira; Fabiana Soraia Rodrigues dos Santos; Inês de Almeida Rodrigues; Inês Maria Rosas da Silva Neves; Jéssica Coelho Alves; Maria Teresa Cunha Marques Mendes; Mariana Brandão Lima; Marta Filipe da Silva Lobo Ferreira; Sofia Quintas Ferreira Cales

Orientador: Prof. Dr. José Romão

Abstract

A dor é um conceito que o indivíduo forma a partir das diversas experiências sensitivas ou emocionais desagradáveis com que se depara. A dor crónica não oncológica (DCNO), apesar do grande impacto social, emocional e comportamental que impõe no doente, ainda não dispõe de terapêutica eficaz ou segura a longo prazo. Atualmente, e principalmente nos países com maior poder socioeconómico, verifica-se uma sobreprescrição dos opióides, à qual estão inerentes diversos efeitos adversos. De modo a otimizar a terapêutica para a doença em causa, os canabinóides têm sido alvo de investigação. Estes são agonistas dos recetores dos canabinóides endógenos (CB1 e CB2), apresentando então um elevado potencial analgésico. Diversos estudos evidenciam várias vantagens do recurso a estes fármacos devido à ação analgésica associada ao possível sinergismo com a administração de opióides. Contudo, alguns efeitos adversos têm sido descritos, nomeadamente psiquiátricos ou cardiovasculares e risco de tolerância e/ou dependência. Neste artigo procuramos realizar uma revisão da bibliografia existente, de modo a averiguar a aplicabilidade dos canabinóides na DCNO.

Palavras-chave: Canabinóide, canábis, dor crónica, dor crónica não oncológica

Introdução

A dor é definida pela *International Association for the Study of Pain* (IASP) como “*an unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage*” [1]. Assim, a dor, aguda ou crónica, é um conceito subjetivo que cada indivíduo vai construindo à medida que é confrontado com diferentes adversidades [1]. Apesar da dor usualmente corresponder a um processo adaptativo, pode ter um impacto negativo no indivíduo, principalmente quando presente durante longos períodos de tempo, assumindo a designação de dor crónica [1,2]. Esta deve ser considerada um problema atual de saúde pública dada a sua elevada prevalência, advogando-se que afeta cerca de 36,7% da população

adulta portuguesa e é responsável por altos custos a nível pessoal, familiar e social, incidindo particularmente nos idosos, reformados, desempregados e indivíduos com baixos níveis de educação [2,3]. A dor crónica não oncológica (DCNO) resulta de qualquer patologia não neoplásica que se mantém, de forma contínua ou recorrente, por três ou mais meses, e/ou que persiste para além do curso normal de uma doença aguda ou da cura da lesão que lhe deu origem. Deve, por isso, ser encarada, não como um sintoma, mas antes como uma doença por si só, conforme reconhecido pela *European Federation of Pain* [2,4]. Tratando-se de uma experiência para a qual contribuem fatores biológicos, emocionais, comportamentais, cognitivos e sociais, a dor crónica exige frequentemente uma abordagem



terapêutica multidisciplinar. Efetivamente, a sua identificação atempada e abordagem correta são fundamentais, mas verifica-se que tem permanecido subdiagnosticada e ineficazmente tratada, existindo ainda muitas barreiras ao alívio da dor, que dependem não só dos profissionais de saúde, mas também dos doentes e do sistema de saúde [2,4]. A evolução do tratamento da DCNO, patente nos últimos anos, coaduna-se com o desenvolvimento de formulações de analgésicos opióides cada vez mais potentes, levando a um aumento da prescrição dos mesmos para o controlo da dor. No entanto, esta prescrição tem inerente o desenvolvimento de abuso e dependência, potenciando overdoses e mortes e, em alguns casos, a transição para o uso de heroína [4,5]. Assim, a busca por um tratamento efetivo ou seguro para a DCNO justifica a procura de outras terapêuticas e o elevado interesse e esperança em que os canabinóides sejam um novo auxiliar.

Os canabinóides podem dividir-se em endocanabinóides (que têm origem endógena), fitocanabinóides (derivados naturais de planta do género *Cannabis*) ou sintéticos (de origem laboratorial, tal como a nabilona). Todos eles ativam os recetores canabinóides, distribuídos por vários órgãos e tecidos e, das diversas ações fisiológicas, destaca-se a neuromodulação da dor [6,7]. Vários estudos têm vindo a ser realizados na tentativa de descobrir qual o potencial analgésico dos canabinóides. Contudo, e apesar de grandes avanços no que remete ao conhecimento do seu mecanismo de ação, a falta de coerência e fiabilidade da metodologia aplicada na vasta maioria dos estudos dificulta a obtenção de resultados válidos e a adesão da comunidade médica.

Metodologia E Resultados

Analizamos o que de mais recente se realizou no âmbito da aplicabilidade dos canabinóides na DCNO, através de uma revisão da bibliografia existente. Para isso, recorremos à plataforma PUBMED, onde pesquisamos palavras-chave tais como canabinóides, dor crónica não-oncológica, canábis medicinal e efeito analgésico. Baseamos ainda este trabalho nos *position paper* das sociedades e instituições internacionais mais proeminentes na área da dor e que, motivadas pela pertinência e atualidade do tema, emitiram recentemente o seu parecer. Dos vários artigos que surgiram, excluimos aqueles publicados em revistas com menor impacto, uma vez que nestas a legitimidade dos dados é potencialmente menor, focando-nos naquelas que resultaram da procura na plataforma PUBMED. Para além disso, excluimos os artigos publicados há mais de 10 anos sobre a eficácia analgésica dos canabinóides na dor crónica, já que os novos conhecimentos académicos evoluíram significativamente, mantendo, contudo, aqueles em que o enfoque eram os efeitos adversos a longo prazo, pois mantêm a sua pertinência clínica.

Discussão

O sistema endocanabinóide é constituído pelos recetores canabinóides tipo 1 (CB1), prevalentes nos gânglios da base e que são componentes fulcrais da via nociceptiva descendente e do circuito de stress/medo/ansiedade; pelos recetores do tipo 2 (CB2), particularmente localizados na periferia ao nível dos tecidos imunitários; por ligandos endógenos e pelas enzimas endógenas responsáveis pela síntese e degradação dos endocanabinóides [8]. Estes são libertados conforme a necessidade em resposta à dor e ao stress, e cursam com



efeitos antinocicetivos a curto prazo, através da sua ação nos recetores CB1, desempenhando um papel fulcral na resolução de estados de dor aguda e na mediação da analgesia induzida pelo stress [8]. Para além disso, tem-se verificado que se apresentam em concentrações elevadas em vários locais das vias nocicetivas em estados de dor crónica, o que realça o seu papel de analgésicos endógenos e potencialidade como alvos terapêuticos [8]. Entre os diversos tipos de canabinóides, os mais utilizados em investigação são os fitocannabinóides. Existem várias classificações disponíveis dada a grande variabilidade genética da planta, mas foi assumida uma classificação monotípica na qual se reconhece uma espécie, *C. sativa*, que é subdividida com base na composição em canabinóides psicoativos, como o tetrahydrocannabinol (THC), e não-psychoativos, como o canabidiol (CBD). De salientar ainda que estes dois componentes têm ações distintas e até, por vezes, opostas [6,7,9]. De facto, o THC é o responsável pelos efeitos psicoativos da canábis, porém também já estão descritos efeitos analgésicos e anti-inflamatórios. Por outro lado, o CBD está desprovido de efeitos psicoativos, tendo até já sido descritos alguns efeitos antipsicóticos, além de apresentar efeitos analgésicos, anti-inflamatórios, anticonvulsivantes e ansiolíticos [10,11,12]. Um outro aspeto relevante é o facto da *C. sativa* conter mais de 500 componentes, dos quais já foram identificados mais de uma centena de canabinóides, mas em percentagens variadas e difíceis de quantificar [9]. Deste modo, a variabilidade dos compostos acarreta não só diferentes consequências fisiológicas como também interfere na interpretação dos estudos realizados e na aplicabilidade das descobertas ao

panorama médico. As duas principais vias de administração são a inalação e a oral ou oromucosa [13]. A canábis, reconhecida pelo seu poder recreativo e psicoativo, tem sido considerada como uma droga ilícita, sendo que, em Portugal, o consumo e tráfico destas sempre foi punível por lei. No entanto, a legalização da sua utilização para fins medicinais foi aprovada em junho de 2018, tendo a regulamentação sido publicada em Diário da República a 15 de janeiro de 2019 [14]. De acordo com a Deliberação nº11/CD/2019 do Infarmed, a utilização de canabinóides para fins medicinais está aprovada em sete indicações: 1) Espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula; 2) Náuseas, vômitos (resultante da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de HIV e medicação para hepatite C); 3) Estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA; 4) Dor crónica (associada a doenças oncológicas ou ao sistema nervoso, como por exemplo na dor neuropática causada por lesão de um nervo, dor do membro fantasma, nevralgia do trigémio ou após herpes zoster); 5) Síndrome de Gilles de la Tourette; 6) Epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância, tais como as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut e 7) Glaucoma resistente à terapêutica [15]. A legislação aprovada determina, ainda, que a prescrição só é feita mediante receita médica especial, com identificação do médico e do utente, e a sua dispensa é feita exclusivamente em farmácia. Acresce que a prescrição só é possível “nos casos em que se determine que os tratamentos convencionais com medicamentos autorizados não estão a produzir os efeitos esperados ou provocam efeitos adversos relevantes”



[15]. Atualmente, em Portugal, existem três medicamentos à base de canabinóides com autorização de introdução no mercado (AIM): o Sativex, que é indicado para a melhoria de sintomas de espasticidade por esclerose múltipla (administrado por via bucal); o Tilray Flor Seca THC 18, administrado por via inalatória, e indicado nas situações acima referidas (excetuando o ponto 6.) e o Epidyolex (via oral). Apenas os dois primeiros são já comercializados [16]. Recentemente, as propriedades medicinais da canábida foram reconhecidas pela Organização das Nações Unidas. De facto, a Comissão de Estupefacientes decidiu retirar a canábida e a sua resina da lista IV da Convenção sobre Drogas de 1961 (reservada às drogas mais perigosas e sob controlo mais rigoroso, como a heroína, e às quais é atribuído pouco valor medicinal). Assim, esta alteração facilitará a investigação destes produtos para uso terapêutico em algumas patologias [17].

Possíveis vantagens do uso dos canabinóides na DCNO

Conhecido o mecanismo de ação dos canabinóides e o seu potencial para revolucionar a terapêutica analgésica, estes têm sido o alvo de inúmeros grupos de investigação. Apesar de ainda não existir evidência clara do benefício ou eficácia dos canabinóides no tratamento da dor crónica, tem-se observado que estes podem ter utilidade principalmente na dor neuropática ou na dor associada à esclerose múltipla [12,18,19]. De facto, um estudo que contou com 41 ensaios clínicos randomizados e representando 4550 voluntários reiterou a eficácia e segurança dos canabinóides em doentes com dor associada à esclerose múltipla em 12 desses ensaios, e em 15 deles demonstrou eficácia em doentes com

DCNO [20]. Uma outra revisão sistemática do estudo da DCNO, que envolveu 104 estudos elegíveis (47 ensaios clínicos randomizados e 57 estudos observacionais) e representando 9958 pacientes, avaliando-se a dor neuropática, dor associada a fibromialgia e artrite reumatoide e outros tipos de DCNO (relacionada com a esclerose múltipla, dor visceral, mista ou indefinida), e verificou-se evidência de moderada qualidade para uma redução de 30% da dor crónica em 29% dos participantes com o uso de canabinóides, comparando com 25,9% no grupo com placebo [21]. Por outro lado, parecem apresentar um efeito sinérgico analgésico juntamente com os opióides, um aspeto fulcral, tendo em conta a atual sobreprescrição de opióides, para além de permitir obter maior duração da analgesia com menores doses de ambos os fármacos, e assim, menos efeitos adversos associados [10,22]. Para além disso, os doentes com DCNO apresentam outros sintomas, potencialmente preveníveis com os canabinóides devido à sua ação antiemética, anti-inflamatória e neuroprotetora, importantes em doenças como a neuropatia associada ao HIV, a artrite reumatoide, a esclerose múltipla, entre outras [12,18,20]. É de salientar ainda que, nos diversos estudos realizados, se verifica uma incidência não desprezível de efeitos adversos a curto-prazo, embora sejam, na sua maioria, ligeiros e bem tolerados [13,23]. Compreende-se que os canabinóides são fármacos com um potencial promissor e que deverão ser melhor estudados de forma a tornar possível a sua introdução prática no tratamento da DCNO, particularmente quando esta é refratária a outras terapêuticas.



Possíveis limitações do uso dos canabinóides na DCNO

Verificam-se várias lacunas no que se refere ao conhecimento sobre a segurança e efeitos adversos do uso medicinal de canabinóides a longo prazo. Por este motivo, recorre-se aos estudos sobre os efeitos adversos da canábis recreacional consumida a longo prazo, nos quais se verifica diminuição da função cognitiva (afetando a memória, atenção, a tomada de decisões e o planeamento) e psicomotora (interferindo em atividades diárias como a condução automóvel), aumento do risco de ideação suicida, de depressão e/ou ansiedade, de desenvolver doença bipolar, dependência e tolerância, ou mesmo maior potencial nefasto cardiovascular [24,25,26,27]. A afeção da função cognitiva com o consumo marcado de canábis torna-se particularmente relevante quando a profissão do doente requer uma boa performance nestes domínios. [23,24,27]. A associação entre os canabinóides e a prevalência de patologia mental tem sido amplamente discutida. Quando são comparados dados epidemiológicos dos quadros psicóticos em consumidores de canabinóides e em não consumidores, observa-se um maior risco no primeiro grupo, com episódios numa idade mais precoce e mais sintomas positivos persistentes [28,29]. Embora se conclua repetidamente que há uma maior probabilidade de os consumidores desenvolverem doenças mentais, incluindo a esquizofrenia, permanecem uma série de limitações e fatores confundidores. Apesar disso, ainda que seja controverso e que os canabinóides não sejam suficientes para causar esquizofrenia, são um fator de risco para desenvolver a doença nos indivíduos mais predispostos a quadros psicóticos [30,31,32,33,34]. Há igualmente

incremento do risco para doenças cardiovasculares perante o consumo de canábis, o que toma particular importância já que grande parte dos potenciais consumidores de canabinóides para alívio da DCNO são idosos [23]. Outro possível efeito adverso a ter em conta é o desenvolvimento de dependência e tolerância, que pode ser um importante obstáculo à prescrição de canabinóides [26,27]. Vários estudos sugerem um maior risco de desenvolver cancro do pulmão; porém este efeito parece estar associado ao uso de canábis na forma fumada, o que diminui o interesse do uso desta via de administração, que apresenta uma maior biodisponibilidade que a via oral [27]. Há também evidência de que o uso de canabinóides na gravidez está associado a vários efeitos nefastos, como pré-eclâmpsia, atraso do crescimento intra-uterino e baixo peso à nascença [24,27].

Conclusão

A IASP, reconhecida pela sua preponderância no estudo da dor, não recomenda a utilização dos canabinóides como meio de analgesia, dada a falta de evidência clínica de elevada qualidade, e reconhece a fulcralidade de estudos pré-clínicos e clínicos a fim de colmatar este défice. Destacou ainda a relevância de identificar quais os doentes que terão maior benefício, bem como aqueles nos quais serão mais patentes os efeitos adversos. É igualmente necessário conhecer melhor as substâncias avaliadas, clarificando doses ideais e os seus efeitos [35,36]. Estes aspetos são essenciais para que se possam tirar conclusões baseadas em evidência robusta. De facto, através da análise de 36 ensaios randomizados que envolveram mais de 7000 participantes, a IASP observou uma maior taxa de efeitos adversos e/ou indesejados no grupo



administrado com canábis ou fármaco à base de canábis, em relação ao grupo controlo [35]. Estes pontos precisam de mais estudos, sobretudo perante administração de altas doses e/ou tratamentos prolongados. Ainda assim, a investigação sobre o sistema endocanabinóide e o seu potencial terapêutico na DCNO é um tema de grande relevância para uma melhor avaliação dos riscos de saúde, bem como para o desenvolvimento e aplicação de medicamentos à base dos canabinóides [6].

Agradecimentos

Ao nosso orientador, Prof. Dr. José Romão, pelo apoio, esclarecimentos, sugestões e toda a colaboração no decurso deste trabalho. À Dr^a Ana Margarida Regalado, pela partilha de informações e conferências acerca do tema. Agradecemos ainda à regência e corpo docente das unidades curriculares de Terapêutica Geral I e II, pela oportunidade de desenvolver e apresentar este projeto nas XXXIII Jornadas de Terapêutica.

Bibliografia

[1]: IASP. (2020). IASP Announces Revised Definition of Pain. Disponível em: <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=10475>

[2]: DGS (2017). Programa Nacional para a Prevenção e Controlo da Dor. Direção Geral de Saúde. Disponível em: https://www.aped-dor.org/images/documentos/controlo_da_dor/i024433.pdf

[3]: Azevedo, L.; Costa-Pereira, A.; Mendonça, L.; Dias, C.; Castro-Lopes, J. (2013). A population-based study on chronic pain and the use of opioids in

Portugal. *Pain*. **154**:12, 2844-2852. (PMID: 23988363)

[4]: O'Brien, T. *et al.* (2016). European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *European Journal Of Pain*, **21**(1), 3-19. (PMID: 27991730)

[5]: Chou, R., *et al.* (2009). Clinical Guidelines for the Use of Chronic Opioid Therapy in Chronic Noncancer Pain. *The Journal Of Pain*. **10**(2), 113-130. (PMID: 19187889)

[6]: Carvalho, F. (2020). *O sistema endocanabinoide e o seu potencial terapêutico*. Webinar: "Utilização de canabinoides para fins medicinais". Secção Regional do Centro-Ordem dos Médicos.

[7]: Sheikh, N.; Dua, A. (2020). *Cannabinoids*. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556062/>

[8]: Hauser, W. *et al.* (2018). European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *European Journal of Pain*. **22**(9):1547-64 (PMID: 30074291)

[9]: Lafaye, G. *et al.* (2017). Cannabis, cannabinoids, and health. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. **19**:3, 309-316. (PMID: 29302228)

[10]: Wolf, J.; Urits, I.; Orhurhu, V; *et al.* (2020). The Role of the Cannabinoid System in Pain Control: Basic and Clinical Implications. *Curr Pain Headache Rep* **24**, 35 (2020). (PMID: 32506272)

[11]: Maroon J.; Bost J. (2018). Review of the neurological benefits of phytocannabinoids. *Surg Neurol Int*. **9**:91 (PMID: 29770251)

[12]: Romero-Sandoval E. *et al.* (2018). Cannabis for Chronic Pain: Challenges and Considerations.



- Pharmacotherapy*. (6):651-662. (PMID: 29637590)
- [13]: Wong S.; Chan W.; Cheung C. (2020). Analgesic Effects of Cannabinoids for Chronic Non-cancer Pain: a Systematic Review and Meta-Analysis with Meta-Regression. *J Neuroimmune Pharmacol*. **15**(4):801-829. (PMID: 32172501)
- [14]: Decreto-Lei no 8/2019 de 15 de janeiro. Diário da República no 10/2019- I Série. Presidência do Conselho de Ministros. Lisboa.
- [15]: Infarmed (2019). Deliberação N.º 11/CD/2019. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2893227/lista+das+indicações+terapêuticas+aprovadas+para+as+preparações+e+substâncias+à+base+da+planta+d+a+canábis/294b3a2d-326b-46c3-9c08-a3b57427d027>
- [16]: Infomed. Pesquisa Avançada-Canabidiol. Acedido a 21 de abril de 2021. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [17]: UN News. (2020). UN commission reclassifies cannabis, yet still considered harmful. Disponível em: <https://news.un.org/en/story/2020/12/1079132>
- [18]: Russo, E. (2008). Cannabinoids in the management of difficult to treat pain". Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. *Ther Clin Risk Manag*. **4**(1): 245–259. (PMID: 18728714)
- [19]: Campbell G.; Stockings E.; Nielsen S. (2019). Understanding the evidence for medical cannabis and cannabis-based medicines for the treatment of chronic non-cancer pain. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. **269**(1):135-144. (PMID: 30635715)
- [20]: Amato, L. *et al*. Systematic review of safeness and therapeutic efficacy of cannabis in patients with multiple sclerosis, neuropathic pain, and in oncological patients treated with chemotherapy. *Epidemiol Prev*. **41** (5-6):279-293. (PMID: 29119763)
- [21]: Stockings, E.; Campbell, G.; Hall, W.; Nielsen, S.; Zagic, D.; Rahman, R. *et al*. (2018). Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain*. **159**(10): 1932-1954. (PMID: 29847469)
- [22]: Meng, H. *et al*. (2017). Selective Cannabinoids for Chronic Neuropathic Pain. *Anesthesia & Analgesia*. **125**(5), 1638-1652. (PMID: 28537982)
- [23]: Hall, W. (2018). A summary of reviews of evidence on the efficacy and safety of medical use of cannabis and cannabinoids. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*. [24]: Haroutounian, S. *et al*. (2020). Societal issues and policy implications related to the use of cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicines for pain management. *Pain*. (PMID: 33009248)
- [25]: Mohammed, M. *et al*. (2020). General risks of harm with cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine possibly relevant to patients receiving these for pain management: an overview of systematic reviews. *Pain*. (PMID: 32941319)
- [26]: Fraguas-Sánchez, A., & Torres-Suárez, A. (2018). Medical Use of Cannabinoids. *Drugs*. **78**(2):1665-1703. (PMID: 30374797)
- [27]: Correia-da-Silva, G.; Fonseca, B.; Soares, A.; Teixeira, N. (2019). Canábis e canabinóides para fins medicinais. *Rev Port Farmacoter*. **11**:21-31
- [28]: Mané A.; Fernández-Expósito M.; Bergé D. *et al*. (2015). Relationship between cannabis and psychosis: Reasons for use and associated clinical variables. *Psychiatry Res*. **229**(1-2):70-74. (PMID: 26235479)



- [29]: Grech A.; Van Os J.; Jones P.; Lewis S.; Murray R. (2005). Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *Eur Psychiatry*. **20**(4):349-353 (PMID: 16018929)
- [30]: Manrique-Garcia E.; Zammit S.; Dalman C.; Hemmingsson T.; Andreasson S.; Allebeck P. (2012). Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses: 35 years of follow-up of a population-based cohort. *Psychol Med*. **42**(6):1321-1328. (PMID: 21999906)
- [31]: Kuepper R.; Van Os J.; Lieb R.; Wittchen H-U.; Hofler M.; Henquet C. (2011). Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *BMJ*. **342**. (PMID: 21363868)
- [32]: Van Os J.; Bak M.; Hanssen M.; Bijl R V.; De Graaf R.; Verdoux H. (2002) Cannabis use and psychosis: A longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol*. **156**(4):319- 327. (PMID: 12181101)
- [33]: Zammit S. (2002). Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ*. **325**(7374):1199-1199. (PMID: 12446534)
- [34]: Andréasson S.; Engström A.; Allebeck P.; Rydberg U. (1987). Cannabis and schizophrenia: A Longitudinal Study of Swedish Conscripts. *Lancet*. **330**(8574):1483-1486. (PMID: 2892048)
- [35]: IASP Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia (2021). International Association for the Study of Pain presidential task force on cannabis and cannabinoid analgesia position statement. *Pain*.
- [36]: Rice, A.; Belton, J.; Nielsen, L. (2021). Presenting the outputs of the IASP Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia. *Pain*.



VNI Domiciliária na DPOC avançada: Sim ou Não?

Autores: Ana Francisca Rodrigues; Ana Maria Pereira; Ana Sofia Gonçalves; Carolina Vaz; Catarina Pereira; Celso Bastos; Inês Raposo; Inês Mota; Maria Inês Soares; Matilde Branco; Tiago Rodrigues.

Orientadores: Prof. Dra. Elga Freire; Dra. Manuela Bertão.

Abstract

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) constitui uma importante causa de mortalidade e morbilidade a nível mundial. A ventilação não invasiva (VNI) é um tratamento largamente usado nas exacerbações agudas desta doença, tendo-se instituído como um pilar desta terapêutica. Assim, a possibilidade do seu uso na DPOC estável foi postulada, mas as faltas de evidência relativa à sua eficácia levam a que o seu uso não seja universalmente aceite. O objetivo deste estudo é rever a evidência científica publicada nos últimos 5 anos acerca dos benefícios e indicação da utilização de VNI domiciliária na DPOC avançada.

Palavras-chave: Ventilação não-invasiva domiciliária; Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica.

Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é a quarta causa de morte em todo o mundo [1]; e foi previsto pela Organização Mundial da Saúde que se tornará na terceira causa em 2030 [2]. A limitação do fluxo de ar e a hipoventilação alveolar, que são características da doença, podem prejudicar as trocas gasosas [3]. De facto, à medida que a doença progride, a hipoxemia e a hipercapnia causadas pela progressão da obstrução das vias aéreas contribuem ainda mais para a diminuição da capacidade das trocas gasosas, destruição do parênquima e alterações dos vasos sanguíneos pulmonares.

Assim, a DPOC está associada a um declínio progressivo da função pulmonar, com insuficiência respiratória crónica, nomeadamente insuficiência respiratória hipercápnica crónica, para a qual a terapêutica eficaz é praticamente inexistente. Pacientes com insuficiência

respiratória crónica e hipercapnia apresentam dispneia grave, menor qualidade de vida e maior mortalidade [4-5]. Além disso, a DPOC está também associada a distúrbios respiratórios do sono, o que agravará ainda mais a saúde do doente a médio e longo prazo [6-7].

A ventilação não invasiva (VNI) de longa duração tem sido aplicada em pacientes com hipoventilação alveolar crónica há décadas. Teoricamente, a VNI poderia melhorar a função das trocas gasosas, aumentando o volume corrente e produzindo pressão positiva nas vias aéreas, relaxando e aliviando a fadiga muscular respiratória durante o dia e durante o sono, prevenindo a hipoventilação noturna e redefinindo o impulso respiratório central (melhorando a sensibilidade do centro respiratório ao dióxido de carbono) em pacientes com hipercapnia. Parece, assim, inquestionável a utilidade da VNI no tratamento e sobrevivência de pacientes com DPOC, mesmo que estável. No



entanto, tal é controverso: a eficácia fisiológica da VNI na melhoria das trocas gasosas na insuficiência respiratória hipercápnica estável crônica foi comprovada em pequenos estudos, mas estudos clínicos maiores não conseguiram traduzir os mesmos resultados positivos [8-14]. Por outro lado, o seu papel está bem estabelecido no tratamento da insuficiência respiratória hipercápnica aguda [8-9].

Os ventiladores atuais possuem um *software* integrado que regista a sua utilização, assim como parâmetros respiratórios, tais como a frequência respiratória, o volume corrente expirado, as inspirações espontâneas e o número de eventos de apneia. Assim, é uma técnica considerada segura para uso no domicílio. Para além disso, estudos demonstram que podem ser úteis na previsão de uma exacerbação aguda de DPOC. Essa identificação precoce poderá possibilitar uma terapia atempada e aliviar a necessidade de hospitalização [15].

Métodos

Foi efetuada uma pesquisa na literatura recorrendo à plataforma *PubMed* para identificar artigos científicos, de modo a realizar um estudo de revisão narrativa. Este estudo inclui a análise de artigos referentes à utilização de VNI domiciliária na DPOC avançada que demonstram evidência e/ou ausência de benefício. Através da pesquisa utilizando os *MeSH-terms* (*Medical Subject Headings*) “*non invasive ventilation*” e “*COPD*”, foram apenas selecionados os artigos referentes a adultos, publicados nos últimos 5 anos, até ao dia 2 novembro de 2020. A pesquisa foi limitada a documentos escritos em inglês, espanhol e português.

Resultados

Utilizando os métodos referidos anteriormente, foram selecionados 160 artigos, sendo que destes foram excluídos 144 por não se enquadrarem no âmbito deste artigo de revisão, visto não se referirem à VNI domiciliária ou ao contexto de insuficiência respiratória crônica. Dos 16 artigos selecionados, 6 demonstraram evidências do benefício na utilização de VNI domiciliária em doentes com DPOC, 7 não denotaram evidências de benefício, 3 apesar de indicarem benefícios para um determinado grupo de doentes, também careciam de evidência para outra seleção de doentes. Um artigo corresponde às *guidelines* “*European Respiratory Society guidelines on long-term home non-invasive ventilation for management of COPD*”. Foram ainda incluídos 15 artigos que foram usados para escrever a introdução deste artigo de revisão.

Discussão

O uso de VNI pode ter benefícios e existem alguns parâmetros importantes que podem ajudar a determinar a eficácia da VNI nos doentes com DPOC, tais como as manifestações sistêmicas associadas, a adesão dos doentes, a clínica dos mesmos, as horas de utilização e as configurações personalizadas do ventilador [16].

Num estudo foram utilizados dois índices que ajudam a avaliar os doentes com DPOC: o BODE e o CAT. O índice BODE tem em conta diferentes fatores como o índice de massa corporal, o volume expiratório forçado em 1 segundo, a escala de dispneia mMRC (*Modified Medical Research Council*) e a distância caminhada em 6 minutos (6MWD), enquanto que o índice CAT (*COPD Assessment Test*) avalia o impacto da doença no bem-estar e rotina diária do doente. Deste modo, *Zikyri et al*



concluíram que o uso crónico de VNI no domicílio proporciona um efeito duradouro na diminuição do CAT, enquanto a melhoria do índice BODE é mais significativa e prolongada nos doentes com idade superior a 70 anos. Isto pode ser explicado pela maior adesão ao tratamento e maior hipotonia dos músculos respiratórios em doentes idosos, o que permite deduzir que a VNI é benéfica sobretudo nesta faixa etária. [16] *Raveling et al* concluíram que os doentes com elevados níveis de bicarbonato apresentam uma melhor resposta à VNI, o que sugere que estes níveis poderão ser um bom preditor diagnóstico. [17]

Num estudo da vida real, concluiu-se que o início do tratamento com VNI numa fase estável da doença foi responsável pela diminuição das hospitalizações nestes doentes. [18] Pensa-se que tal seja devido à mobilização de muco que ajuda, deste modo, a reduzir o risco de infeção das vias áreas, que é a principal causa de exacerbação aguda. [16]

Kitajima et al estudaram doentes com DPOC e hipercapnia noturna episódica e verificaram que esta está associada ao aumento da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) e a hipoalbuminemia. Assim, o uso de VNI durante a noite permite restabelecer os valores normais de albuminemia no espaço de um ano e diminuir a hipertensão pulmonar (noturna e diurna), o que é vantajoso para estes doentes. [19]

A VNI revelou-se também eficaz na melhoria da qualidade de vida dos doentes com DPOC. Num estudo com dois grupos de doentes DPOC estáveis (um submetido a VNI e outro de controlo) verificou-se uma pequena melhoria dos índices de qualidade de vida no grupo que utilizava VNI. Já no grupo de controlo, verificou-se um aumento da PaCO_2 [20]. Ainda noutro estudo foram entrevistados

diversos doentes com DPOC que utilizavam VNI, assim como alguns dos seus familiares, tendo-se concluído que a VNI é considerada, pela maioria dos doentes, um tratamento positivo [21].

Duiverman et al compararam um grupo de doentes com DPOC tratados com VNI e reabilitação pulmonar (RP) com outro apenas sujeito a RP e verificaram que houve uma melhoria na medição da qualidade de vida no grupo de doentes submetidos a RP e VNI, sendo que a frequência de exacerbações, a taxa de hospitalizações e o número de dias de internamento não foram alterados. É importante também salientar que neste estudo o uso contínuo de VNI e RP demonstrou melhorar a qualidade de vida, nomeadamente através do aumento da tolerância ao exercício, de melhoria do humor, da dispneia e das trocas gasosas e com o atraso do declínio da função pulmonar. [22] Num outro estudo verificou-se que a tolerância ao exercício físico era menor nos grupos tratados simultaneamente com reabilitação pulmonar e VNI domiciliária. [23]

Murphy et al sugerem que a VNI deve ser utilizada nos indivíduos com insuficiência respiratória associada a obesidade, incluindo os casos de SAOS, síndrome de hipoventilação-obesidade e ainda nos casos de sobreposição de DPOC com SAOS. [24] Além disso, num outro estudo determinou-se que o uso de VNI em doentes com um índice de massa corporal superior a 30 kg/m^2 e ausência de apneia obstrutiva do sono estão associados a uma menor taxa de mortalidade [18]. No entanto, num outro estudo verificou-se alguma dificuldade em replicar esta relação, pelo que deve ser melhor estudada. [25]

No estudo dirigido por *Dreher et al* constatou-se que o uso domiciliário de VNI por um período superior a 3 meses



induziu a redução dos níveis de IL-10, IL-1 IL-12 e pro-BNP. Assim, os benefícios da VNI poderão resultar da sua influência nos processos inflamatórios. [24, 26]

Um estudo demonstrou que a VNI reduz o esforço dos músculos respiratórios e aumenta a quimiossensibilidade ao dióxido de carbono, permitindo melhorar a hipercapnia. Assim, a VNI diminui os scores de dispneia e melhora a capacidade de exercício, o *outcome* na RP, o teste de 6MWD, HRQoL e a qualidade do sono. [27]

Por outro lado, apesar dos benefícios referidos anteriormente, ainda existem algumas dúvidas em relação ao tipo de doentes que beneficiam desta terapêutica. [28]

Em primeiro lugar, não existem orientações claras e objetivas quanto aos grupos de doentes específicos que apresentariam uma resposta favorável com a utilização de VNI domiciliária, sendo que ainda existem muitos resultados contraditórios pelo que são essenciais estudos mais representativos e direcionados para a problemática em questão [17, 25, 28]. Existem também outras variáveis que afetam os resultados, como a idade do doente, sendo que no estudo de *Zikyri et al* não se verificaram melhorias ao fim do primeiro ano de tratamento no parâmetro 6MWD e na escala de dispneia mMRC em doentes com menos de 70 anos. [16]

No estudo conduzido por *Ravelling et al* concluiu-se que a VNI crónica quando aplicada logo após um episódio de insuficiência respiratória aguda não diminui a mortalidade destes doentes, apesar de reduzir a PaCO_2 , quando comparada com a recuperação espontânea esperada. [17]

Num outro estudo questionou-se os doentes sobre as razões que levariam à não adesão desta terapêutica, sendo que

a principal razão referida era não sentir necessidade do mesmo, xerostomia, incompatibilidade com a interface, e, por fim, alterações gastrointestinais (aerofagia) e inflamação respiratória (rinite). Uma pequena percentagem também refere fatores socioeconómicos e claustrofobia. [25, 28]. Nos doentes com elevada adesão ao tratamento (VNI domiciliária durante mais de 5h) o efeito lateral mais frequente foi a conjuntivite [29]. Para além disso, noutro estudo foi observado um aumento da pressão intraocular e uma diminuição da espessura da córnea central nos doentes sob VNI noturna domiciliária. [21]

O tipo de ventilador e a interface utilizada poderão alterar a eficácia de tratamento e a adesão a este, sendo que uma má escolha poderá originar má cooperação por parte do doente e ainda dificuldade em utilizar óculos, comer e beber. [30]

Tem sido cada vez mais aliciante a opção da VNI domiciliária, sendo possível monitorizar estes doentes através da evolução dos meios da telemedicina. Apesar disso, estudos que avaliaram o *follow-up* destes doentes com hipercapnia crónica sob VNI domiciliária apresentaram resultados ambíguos quanto à redução das exacerbações e re-hospitalizações, bem como relativamente à qualidade de vida. [28, 31]

Como abordado por *Duiverman et al* ainda existem várias questões que permanecem sem resposta. Apesar da existência de evidências do benefício da utilização de VNI domiciliária em doentes com DPOC estável e insuficiência respiratória hiper-cápnica, sobretudo com comorbilidades como obesidade, insuficiência cardíaca e patologias do sono, é necessário ainda investigar a sua utilidade em outros subgrupos de doentes e contextos



clínicos, como por exemplo, nos cuidados paliativos. [28]

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer à Prof. Dra. Elga Freire e à Doutora Manuela Bertão pela orientação, pelo apoio e pelo incentivo que nos deram ao longo deste projeto. A todos os docentes das UC de Terapêutica I e II assim como à Comissão Organizadora das XXXIII Jornadas de Terapêutica por nos proporcionarem esta oportunidade.

Bibliografia

- [1] Ojo O, Lagan AL, Rajendran V, et al. Pathological changes in the COPD lung mesenchyme – novel lessons learned from in vitro and in vivo studies. *Pulm Pharmacol Ther.* 2014;29(2):121–128.
- [2] Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2012;379(9823):1341–1351.
- [3] Tan WC, Mahayiddin AA, Charoenratanakul S, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (UPDATE 2014) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2014 GOLD. *Respirology.* 2005;10(1):9–17.
- [4] Slenter RH, Sprooten RT, Kotz D, Wesseling G, Wouters EF, Rohde GG. Predictors of 1-year mortality at hospital admission for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2013;85(1):15–26.
- [5] Deaths from chronic obstructive pulmonary disease – United States, 2000–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57(45):1229–1232
- [6] Catterall JR, Douglas NJ, Calverley PM, et al. Transient hypoxemia during sleep in chronic obstructive pulmonary disease is not a sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1983;128(1):24–29
- [7] O'Donoghue FJ, Catcheside PG, Ellis EE, et al. Sleep hypoventilation in hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and associated factors. *Eur Respir J.* 2003;21(6):977–984.
- [8] Keenan SP, Mehta S. Noninvasive ventilation for patients presenting with acute respiratory failure: the randomized controlled trials. *Respir Care.* 2009;54(1):116–126.
- [9] Bhatt SP, Peterson MW, Wilson JS, Durairaj L. Noninvasive positive pressure ventilation in subjects with stable COPD: a randomized trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:581-589. doi:10.2147/COPD.S53619
- [10] Budweiser S, Hitzl AP, Jorres RA, et al. Impact of noninvasive home ventilation on long-term survival in chronic hypercapnic COPD: a prospective observational study. *Int J Clin Pract.* 2007;61(9):1516–1522.
- [11] Windisch W, Kostic S, Dreher M, Virchow JC, Jr, Sorichter S. Outcome of patients with stable COPD receiving controlled noninvasive positive pressure ventilation aimed at a maximal reduction of Pa(CO₂) *Chest.* 2005;128(2):657–662.
- [12] Casanova C, Celli BR, Tost L, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest.* 2000;118(6):1582–1590.
- [13] Clini E, Sturani C, Rossi A, et al. The Italian multicentre study on non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J.* 2002;20(3):529–538.
- [14] McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a



- randomised controlled trial. *Thorax*. 2009;64(7):561–566.
- [15] BOREL, B. et al. Responsiveness of various exercise-testing protocols to therapeutic interventions in COPD. *Pulmonary Medicine*, New York, p. 01-12, jan 2013.
- [16] Zikyri A, Pastaka C, Gourgoulisanis KI. Hypercapnic COPD patients and NIV at home: is there any benefit? Using the CAT and BODE index in an effort to prove benefits of NIV in these patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2191-2198
<https://doi.org/10.2147/COPD.S152574>
- [17] Raveling, T., Bladder, G., Vonk, J. M., Nieuwenhuis, J. A., Verdonk-Struik, F. M., Wijkstra, P. J., & Duiverman, M. L. (2018). Improvement in hypercapnia does not predict survival in COPD patients on chronic noninvasive ventilation. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 13, 3625–3634.
<https://doi.org/10.2147/COPD.S169951>
- [18] Durão, V., Grafino, M., & Pamplona, P. (2018). Chronic respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease under home noninvasive ventilation: Real-life study. *Pulmonology*, 24(5), 280–288.
<https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2018.02.007>
- [19] Kitajima, T., Marumo, S., Shima, H., Shirata, M., Kawashima, S., Inoue, D., Katayama, Y., Itotani, R., Sakuramoto, M., & Fukui, M. (2018). Clinical impact of episodic nocturnal hypercapnia and its treatment with noninvasive positive pressure ventilation in patients with stable advanced COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 13, 843–853.
<https://doi.org/10.2147/COPD.S153200>
- [20] Bhatt, S. P., Peterson, M. W., Wilson, J. S., & Durairaj, L. (2013). Noninvasive positive pressure ventilation in subjects with stable COPD: a randomized trial. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 8, 581–589.
<https://doi.org/10.2147/COPD.S53619>
- [21] Moreira, F. de C. (2009). O impacto da ventilação não invasiva na qualidade de vida dos doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (thesis). *Repositório da UC*. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/32018/1/Tese%20de%20Mestrado%20Integrado%20-%20Filipa%20Moreira.pdf>
- [22] Duiverman, M. L., Wempe, J. B., Bladder, G., Vonk, J. M., Zijlstra, J. G., Kerstjens, H. A., & Wijkstra, P. J. (2011). Two-year home-based nocturnal noninvasive ventilation added to rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients: a randomized controlled trial. *Respiratory research*, 12(1), 112. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-112>
- [23] Coquart, J. B., Le Rouzic, O., Racil, G., Wallaert, B., & Grosbois, J. M. (2017). Real-life feasibility and effectiveness of home-based pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease requiring medical equipment. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 12, 3549–3556.
<https://doi.org/10.2147/COPD.S150827>
- [24] Murphy, P. B., & Hart, N. (2018). Home Non-Invasive Ventilation for COPD: How, Who and When?. *Archivos de bronconeumologia*, 54(3), 149–154.
<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.12.005>
- [25] Satıcı, C., Arpinar Yigitbas, B., Seker, B., Demirkol, M. A., & Kosar, A. F. (2018). Does Adherence to Domiciliary NIMV Decrease the Subsequent Hospitalizations Rates and Cost for Patients Diagnosed with COPD?. *COPD*, 15(3), 303–309.



<https://doi.org/10.1080/15412555.2018.1500532>

[26] Dreher, M., Schulte, L., Müller, T., Ekkernkamp, E., & Zirlik, A. (2015). Influence of effective noninvasive positive pressure ventilation on inflammatory and cardiovascular biomarkers in stable hypercapnic COPD patients. *Respiratory medicine*, 109(10), 1300–1304. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.08.004>

[27] Ergan, B., Oczkowski, S., Rochweg, B., Carlucci, A., Chatwin, M., Clini, E., Elliott, M., Gonzalez-Bermejo, J., Hart, N., Lujan, M., Nasilowski, J., Nava, S., Pepin, J. L., Pisani, L., Storre, J. H., Wijkstra, P., Tonia, T., Boyd, J., Scala, R., & Windisch, W. (2019). European Respiratory Society guidelines on long-term home non-invasive ventilation for management of COPD. *The European respiratory journal*, 54(3), 1901003. <https://doi.org/10.1183/13993003.01003-2019>

[28] Duiverman M. L. (2018). Noninvasive ventilation in stable hypercapnic COPD: what is the evidence?. *ERJ open research*, 4(2), 00012-2018. <https://doi.org/10.1183/23120541.00012-2018>

[29] Yazar, E. E., Özlü, T., Sarıaydın, M., Taylan, M., Ekici, A., Aydın, D., Coşgun, İ.

G., & Durmuş Koçak, N. (2018). Prospective cross-sectional multicenter study on domiciliary noninvasive ventilation in stable hypercapnic COPD patients. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 13, 2367–2374.

<https://doi.org/10.2147/COPD.S164384>

[30] Gonzalez-Bermejo, J., Nava, S., Rabec, C., & Vega, M. L. (2019). Precision medicine is coming to town: personalising home ventilatory equipment in COPD patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*, 28(154), 190043. <https://doi.org/10.1183/16000617.0043-2019>

[31] Salvado, A., Robaina, G., Ursino, R., Ernst, G., Blanco, M. and Borsini, E., 2018. *Internaciones en pacientes con ventilación domiciliar crónica – MEDICINA BUENOS AIRES*. [online] Medicinabuenosaires.com. Disponível em:

<https://www.medicinabuenosaires.com/in-dices-de-2010-a-2018/volumen-78-ano-2018-no-6-indice/internaciones-en-pacientes-con-ventilacion-domiciliaria-cronica/>



Disforia de género – tratamento hormonal na adolescência

Ana Filipa Monteiro; António Silva; Beatriz Silva; Daniela Carrasco; Gonçalo Barros; João Antão; Liliana Reis; Mariana Pinto; Pedro Lopes; Pedro Justo; Tiago Macedo

Orientadores: Dra. Lia Ferreira e Dr. Miguel Saraiva

Abstract

A Disforia de Género é um diagnóstico cuja prevalência tem aumentado e, embora pouco estudado pela comunidade científica, é cada vez mais relevante para a população em geral. O tratamento destes indivíduos inclui não só o alívio do sofrimento, mas também a melhoria da sua qualidade de vida e dos que o rodeiam, bem como das suas capacidades sociais e funcionais. É baseado na frenagem da puberdade, seguida de terapêutica com hormonas sexuais e, possivelmente, intervenções cirúrgicas. No entanto, a qualidade e robustez de estudos sobre a segurança e efeitos a longo prazo desta terapêutica hormonal é residual, pelo que é ainda causadora de discórdia entre a comunidade científica. O objetivo deste trabalho é, através da revisão de vários artigos, expor os benefícios e efeitos laterais documentados sobre a terapêutica hormonal em adolescentes transgénero. Para tal, recorreremos à pesquisa exaustiva de artigos científicos, bem como à partilha de experiências de casos reais e procura de informação em diferentes palestras.

PALAVRAS-CHAVE: Disforia de Género; Transgénero; Adolescência; Supressão da puberdade; Tratamento hormonal de afirmação de género

Introdução

Transgénero é um termo abrangente usado para descrever indivíduos cuja identidade de género não é congruente com o sexo designado ao nascimento. A Disforia de Género implica um sofrimento face à discordância entre a identidade de género e o sexo designado ao nascimento (bem como ao papel de género a ele associado e/ou às características sexuais primárias e secundárias). [1] Portanto, nem todos os transgéneros apresentam Disforia de Género.

Embora evidente a sua crescente incidência, a prevalência parece subestimada, uma vez que apenas se consideram os indivíduos que procuram assistência médica. [2] [3] [4] [5]

No passado, os adolescentes com não conformidade de género eram alvo de terapias comportamentais e

psicodinâmicas, de forma a se identificarem com o sexo designado ao nascimento. [6] Atualmente, aqueles que apresentem disforia de género e cumpram critérios de elegibilidade podem realizar tratamento para supressão da puberdade e, a partir dos 16 anos, terapêutica hormonal para indução das características sexuais do sexo desejado, nos termos da Lei n.º 38/2018 de 7 de agosto. [7]

A intervenção farmacológica na adolescência é um tema controverso. A evolução da não-conformidade de género em crianças é imprevisível, sendo impossível determinar se a condição irá persistir durante a adolescência e vida adulta. Adicionalmente, acredita-se que experimentar as primeiras mudanças do sexo biológico pode ser benéfico e a reação emocional a essas alterações possui valor diagnóstico na disforia de



género. [8] Para além disso, defende-se que o tratamento hormonal com estrogénios ou testosterona implica alterações permanentes e irreversíveis, questionando a capacidade do adolescente consentir o tratamento. [9] A abordagem da Disforia de Género complexa, exigindo uma intervenção multidisciplinar realizada por diversos profissionais, como endocrinologistas, psiquiatras, urologistas, cirurgias plásticas, entre outros. Esta é constituída por várias fases: Diagnóstico, Psicoterapia, Experiência de Vida Real, Tratamento Hormonal e Tratamento Cirúrgico. [10] Apesar do aumento do número de estudos que avaliam os efeitos laterais e benefícios das intervenções hormonais e cirúrgicas em adultos, os que se dedicam a adolescentes são ainda escassos.

Métodos

Para a fundamentação deste debate sobre a terapêutica hormonal em adolescentes transexuais foi realizada uma revisão da literatura publicada nos últimos 10 anos através da base de dados Pubmed, tendo sido empregues os seguintes termos de pesquisa: transgender persons, gender dysphoria, transgender hormonal therapy, adolescence e puberty suppression. Foram também consultadas as recomendações da Endocrine Society sobre “Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/ Gender-Incongruent Persons” e as recomendações da World Professional Association for Transgender Health (WPATH). Os autores tiveram oportunidade de assistir ao um seminário sobre “Tratamento cirúrgico da disforia de género” realizado pelo um cirurgião plástico com reconhecida experiência nesta área e de participar na entrevista à mãe de um jovem transgénero.

Foi elaborado um questionário, anonimizado, dirigido aos estudantes de Medicina das diversas faculdades de Portugal de forma a avaliar o ensino pré-graduado sobre a Disforia de Género e o seu tratamento, cujos resultados serão apresentados no debate agendado para dia 22 de maio de 2021.

Discussão

A discussão sobre este tema encontra-se dividida em Prós, onde serão apresentados os benefícios da terapia hormonal para adolescentes transgénero, e em Contras, onde serão abordados os riscos associados a esta terapia, bem como as questões éticas inerentes.

Prós

A Disforia de Género pode manifestar-se em crianças a partir dos dois anos de idade, sendo que é possível que estas expressem o desejo de ser do outro género preferindo roupas, brinquedos e jogos que, aos olhos da sociedade atual, estão ligados ao género oposto. [11] Esse desconforto persistente pode resultar em transtornos de ansiedade e depressão. Para além disso, o atraso no diagnóstico e tratamento de adolescentes pode provocar o prolongamento da disforia de género e contribuir para abusos e estigmatização, aumentando o grau de sofrimento psiquiátrico. [12]

A WPATH e a Endocrine Society sugerem a supressão da puberdade com os agonistas de GnRH em estadios iniciais de Tanner, permitindo observar a reação do adolescente ao desenvolvimento de caracteres sexuais, pois um aumento do seu sofrimento confirma o diagnóstico de Disforia de Género. Assim, diminui-se a probabilidade de desistência, podendo então iniciar-se a supressão da puberdade. [13]



Uma das vantagens deste tratamento é o facto de ser reversível, sendo que, caso este seja interrompido, a puberdade irá retomar o seu curso com o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários do sexo designado ao nascimento. [14] Assim sendo, a supressão da puberdade permitirá aos adolescentes com Disforia de Género explorar a sua expressão do género, bem como viver no papel do género afirmado, sem a necessidade de se desenvolverem num corpo com o qual não se identificam. Assim, é possível verificar se há melhoria da qualidade de vida com a alteração do papel de género. [15] [16]

Existem outros métodos, como o uso de progestinas que, apesar de serem menos eficazes que os agonistas da GnRH e de haver o risco de supressão da atividade adrenal, são uma alternativa mais barata, especialmente quando os agonistas da GnRH não são comparticipados. [9] [17]

No entanto, independentemente da terapia escolhida, tem sido argumentado que os tratamentos de afirmação de género, como a supressão da puberdade, podem reduzir substancialmente patologias do foro mental, patologias estas mais frequentes em adolescentes transgénero, quando comparado com a população em geral. [18] [19]

Nos adolescentes que desejem realizar tratamento com hormonas sexuais, deverá iniciar-se a terapia com doses baixas e, após consulta com uma equipa multidisciplinar, aumentar progressivamente a dose. [16] Assim sendo, o tratamento da Disforia de Género baseado na combinação do tratamento hormonal, intervenções cirúrgicas e apoio psicossocial adequado proporciona excelentes resultados, com uma taxa de sucesso definida como satisfação pessoal após o processo superior a 90% e taxas de arrependimento muito baixas, de 0,5-3%. [20] [21]

Adicionalmente, é possível obter melhores resultados cosméticos pelo facto de se impedir o total desenvolvimento de caracteres sexuais secundários. Assim, caso o adolescente, no futuro, opte pela realização de intervenções cirúrgicas, estas estarão mais facilitadas. Por exemplo, no caso dos homens transsexuais poder-se-á evitar uma mastectomia e, no caso das mulheres transsexuais, não haverá o crescimento excessivo das mãos, da maçã de Adão ou o desenvolvimento da voz grave, que não podem ser revertidos. [14]

Contras

Um dos grandes obstáculos à aceitação da terapia hormonal em idade pediátrica é a falta de estudos sobre efeitos laterais a longo prazo da mesma. Alguns dos riscos associados à supressão da puberdade são a diminuição da mineralização óssea, compromisso da fertilidade (o bloqueio do desenvolvimento pubertário nos estádios iniciais de Tanner altera a produção de gâmetas e a possibilidade de criopreservação) bem como possíveis alterações no desenvolvimento cerebral. Os dados relativos aos efeitos dos análogos da GnRH a nível cerebral ainda são limitados. [22]

Nas mulheres transgénero, a depleção profunda de androgénios e o efeito dos estrogénios na produção de sex hormone binding globulin podem ainda originar o desenvolvimento da síndrome do desejo sexual hipoativo associada aos baixos níveis de testosterona livre. [23]

Os dados relativos aos efeitos dos análogos de GnRH na densidade mineral óssea (DMO) em adolescentes com Disforia de Género são escassos, mas parecem ser consistentes com um efeito negativo sobre a mesma. Um estudo recente evidenciou acumulação mineral óssea subótima durante este tratamento. Para além disso, estudos que avaliaram



crianças com puberdade precoce central, revelam que a frenação da puberdade resulta numa diminuição da DMO. [24] Existem ainda dados que sugerem uma associação com o desenvolvimento de hipertensão arterial em raparigas tratadas com análogos da GnRH, no caso da puberdade precoce. [25] [26]

Apesar do tratamento com frenadores da puberdade ser alegadamente reversível, não existem dados que permitam assegurar a ausência de efeitos a longo prazo. Este facto é relevante, uma vez que não é possível prever quem poderá interromper o tratamento hormonal no futuro. Para além disso, a grande taxa de interrupção deste tratamento em crianças com Disforia de Género, quando atingem a puberdade, leva a que a população de adolescentes submetidos a tratamento hormonal desnecessário seja elevada. [16] [12]

Conclusão

A tomada de decisão clínica sobre o tratamento de indivíduos com Disforia de Género tem sido fomentada por esforços de investigação, mas, ainda assim, existem lacunas substanciais de conhecimento que a justificam para promover uma melhor prática clínica. Os dados disponíveis sugerem que a supressão da puberdade, quando claramente indicada, é razoavelmente segura. Torna-se fulcral uma maior investigação com o objetivo de identificar quais os doentes que beneficiariam desta terapêutica e aqueles que têm maior risco de se vir a arrepender. O momento mais adequado para iniciar o tratamento continua ainda por esclarecer.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer à Dra. Lia Ferreira e Dr. Miguel Saraiva por toda a orientação e incansável apoio ao longo da

realização deste projeto. Também não podemos deixar de agradecer à AMPLOS (Associação de Mães e Pais pela Liberdade de Orientação Sexual e Identidade de Género) por tornar possível a melhor compreensão deste tema através de uma entrevista com casos reais.

Bibliografia

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edn. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013..
- [2] Association, A.P., Manual diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5. 2014: Artmed Editora..
- [3] Arcelus, J., et al., Systematic review and meta-analysis of prevalence studies intranssexualism. Eur Psychiatry, 2015. 30(6): p. 807-15..
- [4] Baba, T., et al., Distinctive features of female-to-male transsexualism and prevalence of gender identity disorder in Japan. J Sex Med, 2011. 8(6): p. 1686- 93..
- [5] Kuyper, L. and C. Wijzen, Gender identities and gender dysphoria in the Netherlands. Arch Sex Behav, 2014. 43(2): p. 377-85..
- [6] Kreukels BP, Cohen-Kettenis PT. Puberty suppression in gender identity disorder: the Amsterdam experience. Nat Rev Endocrinol 2011; 7: 466–72..
- [7] Crall CS, Jackson RK. Should psychiatrists prescribe gender-affirming hormone therapy to transgender adolescents? AMA J Ethics 2016; 18: 1086–94..
- [8] Beatrice J. A psychological comparison of heterosexuals, transvestites, preoperative transexuals, and postoperative transexuals. J Nerv Ment Dis 1985; 173: 358–65..
- [9] Mahfouda S., et al. "Puberty Suppression in Transgender Children and Adolescents." Yearbook of Paediatric Endocrinology, 2018. Crossref, doi:10.1530/ey.15.6.7..
- [10] Hembree, W.C., et al., Endocrine treatment of transsexual persons: an



Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(9): p. 3132-54.

[11] Ruble DN, Martin CL, Berenbaum SA. Gender development. In: Eisenberg N, editor. *Handbook of child psychology. Social, emotional, and personality development*, vol. 3. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; 2006. p. 858-932..

[12] The World Professional Association for Transgender Health. (2011). *Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender Nonconforming People*..

[13] Wiepjes CM, Nota NM, de Blok CJM, et al. The Amsterdam cohort of gender.

[14] Abramowitz, Jessica. "Hormone Therapy in Children and Adolescents." *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 48, no. 2, 2019, pp. 331-39. Crossref,.

[15] Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto, Sá, J. P., Palma, I. M., & Ferreira, L. R. (2017). *Tratamento da Disforia de Género*..

[16] T'Sjoen G., et al. "CORRIGENDUM FOR 'Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/GenderIncongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.'" *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 103, no. 7, 2018, pp. 2758-59. Crossref.

[17] Gardner IH, Safer JD. Progress on the road to better medical care for transgender patients. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20: 553-58..

[18] Zucker KJ, Bradley SJ, Owen-Anderson A, et al. Demographics, behavior problems, and psychosexual characteristics of adolescents with gender identity disorder or transvestic fetishism. *J Sex Marital Ther* 2012; 38: 151-89..

[19] de Vries AL, Steensma TD, Cohen-Kettenis PT, Vander Laan DP, Zucker KJ. Poor peer relations predict parent-and self-reported behavioral and emotional problems of adolescents with gender dysphoria: a cross-national, cross-clinic comparative analysis. *E*.

[20] Landen, M., et al., Factors predictive of regret in sex reassignment. *Acta Psychiatr Scand*, 1998. 97(4): p. 284-9..

[21] Gooren, L.J., E.J. Giltay, and M.C. Bunck, Long-term treatment of transsexuals with cross-sex hormones: extensive personal experience. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008. 93(1): p. 19-25..

[22] Hough D, Bellingham M, Haraldsen IR, McLaughlin M, Rennie M, Robinson JE, Solbakk AK, Evans NP. Spatial memory is impaired by peripubertal GnRH agonist treatment and testosterone replacement in sheep. *Psychoneuroendocrinology*. 2017; 75:173-182.

[23] Elaut, E., et al., Hypoactive sexual desire in transsexual women: prevalence and association with testosterone levels. *Eur J Endocrinol*, 2008. 158(3): p. 393-9..

[24] Rizzoli R, Bianchi ML, Garabédian M, McKay HA, Moreno LA. Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. *Bone* 2010; 46: 294-305..

[25] Calcaterra V, Mannarino S, Corana G, Codazzi AC, Mazzola A, Brambilla P, Larizza D. Hypertension during therapy with triptorelin in a girl with precocious puberty. *Indian J Pediatr*. 2013; 80(10):884-885..

[26] Siomou E, Kosmeri C, Pavlou M, Vlahos AP, Argyropoulou MI, Siamopoulou A. Arterial hypertension during treatment with triptorelin in a child with Williams-Beuren syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(9):1633-163.



Estudo do impacto das medidas preventivas na transmissão da covid-19

Ana Lia Vieira; Ana Margarida Curval; Ana Mónica Bandeira; Francisca Araújo; Gonçalo Gomes; Inês Clemente; Irina Gomes; João Carlos Costa; João Francisco Frutuoso; Maria Carolina Verde.

Orientadores: Joana Moreno & Jorge Monteiro, Médicos Internos de Saúde Pública

Abstract

A pandemia da COVID-19 foi considerada uma emergência de Saúde Pública de âmbito internacional a 30 de janeiro de 2020. O combate à pandemia estendeu-se muito além do investimento na saúde, evidenciando a necessidade da articulação entre todos os setores da comunidade para uma resposta efetiva, que é frequentemente subvalorizada. Neste estudo, foram analisadas as medidas preventivas segundo os seus benefícios e consequências ao nível da saúde, económico, social e ambiental. Adicionalmente, aplicou-se um questionário à população para avaliar a importância atribuída a cada uma das medidas implementadas. Concluiu-se que as medidas preventivas comunitárias são, na sua generalidade, as medidas com maior impacto. A medida à qual a população atribuiu mais importância foi o uso de proteção individual, e a com menor importância foi o encerramento dos estabelecimentos de ensino. A adoção de medidas de forma organizada e com envolvimento intersetorial tornam mais robusta a intervenção para este problema. A população continua a valorizar mais o investimento no setor da saúde e a não reconhecer a importância das medidas implementadas em outros setores, o que pode comprometer a resposta à pandemia.

Palavras-Chave: COVID-19; transmissão; medidas preventivas; impacto

Introdução

A COVID-19 é a doença provocada pelo novo coronavírus - SARS-CoV-2. A Organização Mundial de Saúde declarou o surto de COVID-19 uma emergência de Saúde Pública de âmbito internacional a 30 de janeiro de 2020. Apesar dos esforços de contenção da doença, atualmente já foram diagnosticados 141 805 956 casos em todo o mundo, 48 142 304 na Europa e 832 891 em Portugal.

Na perspetiva da saúde pública, compreender a forma de transmissão da doença e os grupos mais vulneráveis são pontos de maior relevo para a escolha das intervenções potencialmente mais eficazes na redução do número de casos de doença. A COVID-19 transmite-se, principalmente, de pessoa-a-pessoa, através do contacto próximo (transmissão

direta). A capacidade de transmissão da doença a outros indivíduos é dependente (1) da capacidade de o indivíduo doente transmitir a doença; (2) da suscetibilidade do indivíduo exposto; e (3) das características do ambiente em que se dá o contacto.

O conhecimento das características ambientais que propiciam a transmissão da COVID-19 permite a criação e o ajuste de medidas preventivas para diminuir esta transmissão. A proximidade entre os indivíduos é um dos principais fatores determinantes para a transmissão, assim como a frequência de espaços fechados, mal ventilados e com aglomerados de indivíduos.

Uma vez que muitos dos determinantes que afetam a transmissão da doença se encontram fora do setor da saúde, torna-



se essencial a articulação de toda a sociedade para obter uma resposta mais abrangente e efetiva. A pandemia da COVID-19 veio evidenciar a necessidade da ação intersetorial para melhorar a saúde das populações, frequentemente subvalorizada. Isto pressupõe a delicada tarefa de aquisição de conhecimento e a sua apresentação de forma clara e concisa, para que possa ser útil na tomada de decisão.

Assim, o objetivo deste estudo é avaliar o impacto das medidas preventivas aplicadas na comunidade e na saúde para a transmissão da COVID-19, compreendendo a importância que a comunidade atribui a cada um dos grupos de medidas.

Métodos

Seleção das medidas preventivas

O sistema de classificação da data set CCCSL classifica as medidas preventivas em 3 níveis (L1, L2 e L3). No presente estudo, foram tidas em consideração as medidas classificadas como L2. Foram selecionadas dez medidas, cinco para incluir em cada um dos seguintes subgrupos: medidas preventivas comunitárias e medidas preventivas na saúde.

A seleção das medidas teve por base o artigo de Haug *et al.* (2020), o consenso com peritos da área, a aplicação prévia das medidas em Portugal e a familiaridade da comunidade com as mesmas.

Avaliação das medidas preventivas

Cada medida foi avaliada segundo o método *Logic Model* do livro "The 5-Step Approach to Evaluation", uma ferramenta que serve para a recolha de dados sobre as intervenções e medição dos seus

resultados, permitindo assim a sua avaliação.

Na avaliação das intervenções foram tidos em conta os seguintes tópicos: Situação/Prioridade, definindo a necessidade ou problema que se pretende colmatar com a respetiva intervenção; Input, referindo o que é necessário investir para a realização da intervenção; Atividades, que consiste na aplicação prática da medida; Participação, que representa a população-alvo; Resultados a curto, médio e longo prazo, analisando as mudanças verificadas nos respetivos períodos de tempo após implementação da intervenção; Suposições necessárias para que a intervenção funcione; E, por fim, fatores externos que possam influenciar o alcance dos resultados pretendidos.

Questionário

Foi elaborado um questionário composto por três partes:

(1) Dados sociodemográficos e de saúde: idade, género, estado civil, escolaridade, se estuda/trabalha na área da saúde, concelho de residência, se já foi diagnosticado previamente com COVID-19, se já esteve em isolamento profilático ou por doença, e se pertence a algum grupo de risco.

(2) Escala de conhecimento sobre a COVID-19: procedeu-se à tradução, adaptação e validação para português de uma escala de medição do conhecimento sobre a COVID-19. A escala foi criada por Zhong *et al.* (2020) e está disponível em inglês. A escala foi, em primeiro lugar, traduzida para português. Posteriormente, foi realizada a retrotradução por um tradutor independente para comprovar a efetividade da tradução. Esta versão foi comparada com a versão original da escala pela equipa de investigação, procedendo-se aos devidos ajustes. Após a tradução e adaptação, procedeu-se ao



pré-teste da escala, tendo sido avaliada a clareza das questões colocadas e realizado um teste-piloto, com a aplicação a 16 indivíduos pertencentes à população em estudo.

(3) Grau de importância atribuída às medidas preventivas: foi realizada uma seleção de 16 medidas preventivas, implementadas em Portugal, pertencendo ou ao grupo das medidas preventivas comunitárias ou ao grupo das medidas preventivas na saúde. O grau de importância dado às medidas preventivas foi avaliado com recurso a uma escala de Likert com 5 hipóteses, de “Discordo totalmente” a “Concordo totalmente”.

Devido à situação pandémica, o questionário foi divulgado *online*, em formato *GoogleForms*, tendo o processo de amostragem sido em bola de neve, e tendo estado disponível para resposta de 14 a 30 de março de 2021. Foi solicitado o consentimento informado aquando do seu preenchimento.

O questionário foi divulgado através das redes sociais, principalmente o *Facebook* e *Whatsapp*.

Análise estatística

Para avaliar consistência interna da escala de conhecimento foi calculado o Alpha de Cronbach, tendo sido considerado aceitável um valor de, pelo menos, 0,70. Foi eliminada uma pergunta da escala por apresentar uma correlação item-total inferior a 0,4.

Para cada medida calculou-se a média do grau de importância atribuído às medidas preventivas pelos participantes, assim como o seu intervalo de confiança a 95%, permitindo estabelecer uma ordem de importância atribuída entre medidas.

Foi realizada uma análise descritiva e analítica entre a variável dependente (média do grau de importância dado às intervenções das medidas preventivas comunitárias e medidas preventivas na

saúde - variáveis contínuas) e as variáveis independentes. A análise bivariada foi feita recorrendo ao teste t para amostras independentes (análise das variáveis dicotómicas), ao teste One-way ANOVA (análise das variáveis categóricas, com mais de duas categorias) e ao teste da correlação de Spearman (variáveis contínuas).

A influência das características sociodemográficas, dados de saúde e conhecimento sobre a COVID-19 na importância dada às medidas preventivas implementadas, tanto comunitárias como na saúde, foram estimadas através do modelo linear generalizado, em que as variáveis dependentes foram as médias do grau de importância dada a cada grupo de medidas preventivas, e as variáveis independentes foram a idade, género, se estuda/trabalha na área da saúde, nível de escolaridade, estado civil, se já estiveram em isolamento (por doença ou profilático), e o *score* obtido na escala do conhecimento.

O nível de significância estatística estabeleceu-se em $\alpha < 0,05$. Toda a análise estatística foi feita com recurso ao software estatístico *IBM SPSS Statistics statistical*, versão 27.0

Resultados

Análise das medidas preventivas

A ativação do estado de emergência foi uma das primeiras medidas a ser adotada no início da pandemia, tornando possível a implementação de medidas disruptivas da vivência em sociedade, como confinamento obrigatório, interdição da deslocação, manutenção de serviços à distância e suspensão de certas atividades económicas. Esta combinação de medidas mostrou-se efetiva na redução do número de novas infeções e mortalidade associada, diminuindo a procura aos cuidados de saúde, evitando



a sua disrupção prematura. Contudo, a sua efetividade está dependente do cumprimento das medidas pela população e tem-se verificado que o crescente impacto negativo destas intervenções, a nível económico e psicológico, culmina num cansaço (fadiga pandémica) e incumprimento das medidas impostas.

As medidas de restrição de circulação nas fronteiras visam a diminuição da circulação de pessoas entre países com características epidemiológicas da doença distintas. Esta medida tem especial relevância no combate à propagação das novas variantes do vírus, podendo evitar a entrada de variantes com maior transmissibilidade e que condicionem um aumento rápido dos casos de infeção. No entanto, é uma medida com grande impacto económico associado, por diminuir o turismo.

O encerramento dos estabelecimentos de ensino mostrou-se como uma medida cujo balanço é globalmente negativo. Contribui para insucesso escolar, carência alimentar, para além de criar um encargo económico ao Estado, pela necessidade de ser instalada a tele-escola e o apoio financeiro a encarregados de educação de crianças com idade inferior a 12 anos. Ademais, não existem evidências científicas que comprovem o impacto desta medida, dado que se baseia em estudos relacionados com a transmissão de outros vírus, com características distintas do SARS-CoV-2.

O cancelamento de pequenos ajuntamentos mostrou ser uma medida bastante efetiva na diminuição da propagação da COVID-19. No entanto, esta medida encontra-se também associada a efeitos negativos sobre a saúde mental, nomeadamente ao maior risco de desenvolver patologia mental como depressão; na economia, estima-se que tenha contribuído para uma queda de 7,6% em volume do PIB de Portugal em

2020; no ambiente, apresenta efeitos positivos devido à redução dos níveis de poluição pela implementação do teletrabalho e paragem da atividade industrial, bem como a redução de deslocamentos não-essenciais.

As medidas de proteção individual são uma importante ferramenta no controlo da propagação da COVID-19, destacando-se o uso universal de máscaras. Para isso, houve necessidade de investir na produção e importação de máscaras e outros equipamentos de proteção individual, apostar em campanhas de sensibilização para a sua utilização e tornar obrigatório o uso de máscara em determinados contextos. Esta medida pode ser benéfica por promover a proteção do próprio (mais evidente com alguns tipos de máscaras) e/ou pela diminuição da transmissão da doença aos que o rodeiam. Estudos realizados nos EUA mostraram que a imposição da obrigação do uso de máscara resultou numa diminuição da taxa de incidência diária de 1,5% a 2,0% em menos de 3 semanas após a decisão. Para além disso, há estudos que comprovam que esta medida representa aproximadamente 15 a 20% dos benefícios de outras medidas de prevenção da transmissão.

A melhoria da capacidade de testagem tem como objetivo a deteção precoce de casos positivos e dos seus contactos, com o intuito de quebrar as cadeias de transmissão. Tal implica investimento em material para a realização dos testes, técnicos capazes e parcerias laboratoriais que forneçam a tecnologia necessária. Deste modo, o aumento da capacidade de testagem permite uma maior rapidez na deteção de casos positivos, bem como a realização de testes de rastreio em massa, com deteção dos casos numa fase pré-sintomática da doença, procedendo-se ao seu isolamento precoce e diminuindo-se o número de



contactos de risco na fase de maior transmissibilidade da doença, aquando do surgimento dos sintomas. Adicionalmente, os casos sintomáticos suspeitos são também testados de forma mais célere, permitindo a instituição medidas de saúde pública mais precocemente. Em março de 2021, Portugal realizou uma média de 28 500 testes diários.

O isolamento das pessoas com COVID-19 e dos respetivos contactos de risco (pessoas expostas) tem como intuito quebrar cadeias de transmissão, diminuindo a probabilidade de contacto entre a pessoa doente e pessoas suscetíveis, reduzindo, a médio prazo, o número de internamentos pela doença. No entanto, esta medida acarreta um custo económico significativo a longo prazo, pois implica o pagamento a 100% pelo Estado do salário das pessoas isoladas, bem como múltiplos recursos humanos para a monitorização destes indivíduos.

A adaptação da gestão dos doentes pretende colmatar deficiências verificadas na capacidade de prestação de cuidados de saúde durante a pandemia. Assim, e perante a quantidade de novos internamentos, é necessário recorrer à realocação das vagas de internamento intra hospitalares, desenvolver protocolos de triagem coesos com priorização de cuidados, construção de hospitais de campanha e parcerias com outros estabelecimentos de saúde, assim como investir no treino de profissionais de saúde direcionado para o tratamento e rastreio de doentes com COVID-19 e expandir o uso e acesso à telemedicina. Esta medida leva ao aumento de doentes avaliados e tratados, assim como à redução da procura de cuidados a nível hospitalar, com o respetivo direcionamento para o nível de cuidados mais adequado. No que toca à telemedicina, é relevante salientar que implica uma cooperação ativa quer do

profissional de saúde, quer do doente. Ao potencializar ao máximo a adaptação na gestão da resposta a doentes COVID-19, muitos outros cuidados de saúde estão a ser adiados, com repercussões a nível da saúde das populações.

O aumento da disponibilidade de equipamento de proteção individual (EPI) necessita de investimento para uma disponibilidade alargada deste material, principalmente junto dos profissionais de saúde. Esta intervenção tem várias condicionantes: necessidade de aumento da produção, o investimento na indústria, a criação de sistemas de priorização de utilização e distribuição de EPI, assim como consciencialização para a sua utilização de forma responsável. Assim, através desta intervenção, pretende-se que a taxa de incidência da infeção pela COVID-19 em profissionais de saúde seja semelhante à observada para a população geral, assim como prevenir que estes sejam um veículo da doença.

A comunicação ativa com os profissionais de saúde tem como objetivos fazer destes uma fonte segura de informação para os cidadãos e melhorar a qualidade dos cuidados prestados aos doentes. No primeiro caso, é fundamental o desenvolvimento de plataformas onde os cidadãos possam ver as suas questões esclarecidas, a criação de campanhas sobre como agir em contexto da COVID-19, nomeadamente na identificação dos sintomas associados à doença e de como proceder perante estes, passando também pela promoção da vacinação. No segundo caso, é essencial que sejam estudadas diversas formas de terapêutica para estes doentes e redigidas *guidelines* para que o tratamento seja o melhor de acordo com a evidência científica. Assim, terá impacto não apenas na população, tornando-a mais informada, levando a que recorram atempadamente aos serviços de saúde, mas também nos profissionais de



saúde visto que fornecendo as ferramentas necessárias ao combate à COVID-19, o erro médico é diminuído, bem como a morbidade e mortalidade dos doentes, que por sua vez terá um impacto positivo na saúde mental dos profissionais.

Análise do questionário

Dos 826 participantes que responderam ao questionário, 70,5% eram do género feminino e a idade mediana era de 34 anos (P25 - P75: 22,0-49,0). Quanto à escolaridade e área de trabalho, 70,6% da população concluiu o ensino superior e 36,8% estuda ou trabalha na área da saúde. No que se refere à distribuição por grupo etário, 35,2% dos participantes tinham idade compreendida entre os 18 e os 24 anos. Todo o país está representado (todas as regiões de saúde do continente e regiões autónomas), sendo que 80,3% dos participantes residem na região Norte. De todos os participantes, 34,5% já tinham estado em isolamento, profilático ou por doença.

O grau de importância dada a cada medida foi representado com valores entre 0 e 1, representando o valor 1 o máximo de importância.

Relativamente às medidas preventivas comunitárias, a medida a que foi atribuída maior importância para a redução da transmissão da COVID-19 pelos participantes foi “medidas de proteção individual” [0,918, (IC95% 0,904 - 0,931)], seguida de medidas específicas para certos grupos populacionais [0,844 (IC95% 0,829 - 0,858)]; intervenção policial e militar [0,808 (IC95% 0,792 - 0,824)]; restrições nos aeroportos [0,808 (IC95% 0,793 - 0,824)]; restrições de fronteiras [0,796 (IC95% 0,779 - 0,812)]; ativação do Estado de Emergência [0,760 (IC95% 0,743 - 0,777)]; restrições à movimentação de indivíduos [0,740 (IC95% 0,723 - 0,756)]; cancelamento de

pequenos ajuntamentos [0,717 (IC95% 0,670 - 0,734)]; e encerramento dos estabelecimentos de ensino [0,639 (IC95% 0,621 - 0,656)]. Relativamente às medidas preventivas na saúde, a medida a que foi atribuída maior importância para a redução da transmissão da COVID-19, pelos participantes, foi a instituição do isolamento profilático [0,911 (IC95% 0,898 - 0,925)]; melhoria da capacidade de testagem [0,903 (IC95% 0,890 - 0,917)]; comunicação ativa com profissionais de saúde [0,896 (IC95% 0,882 - 0,909)]; aumento da disponibilidade de EPI [0,895 (IC95% 0,881 - 0,908)]; aumentar a capacidade de tratar doentes [0,895 (IC95% 0,881 - 0,908)]; educação e comunicação ativa com os cidadãos [0,886 (IC95% 0,872 - 0,899)]; e adaptação da gestão de doentes [0,882 (IC95% 0,868 - 0,896)].

Verificou-se uma associação significativa entre a importância dada às medidas preventivas comunitárias com o género ($p<0,001$) e com o score de conhecimento ($p<0,001$), e verificou-se uma associação significativa entre a importância dada às medidas preventivas na saúde com a idade ($p<0,001$), com o género ($p=0,004$), com o estado civil ($p=0,02$), com a região de residência ($p=0,049$) e com o score de conhecimento ($p=0,033$).

De acordo com a análise multivariada, verificou-se que, para as medidas preventivas comunitárias, ser do género masculino ($\beta = 0,047$; $p=0,003$), ter uma idade inferior ($\beta=-0,001$; $p=0,048$) e ter um score de conhecimento mais elevado ($\beta=0,173$; $p=0,048$) estava associado significativamente a um maior grau de importância dado a este tipo de medidas. No modelo das medidas preventivas na saúde, verificou-se ser do género masculino ($\beta=0,041$, $p=0,015$), ter uma idade inferior ($\beta=-0,003$, $p<0,001$) e ter um score de conhecimento mais elevado ($\beta=0,197$, $p<0,001$) estava associado



significativamente a um maior grau de importância dado a este tipo de medidas.

Discussão

Pela análise realizada às medidas preventivas L2, verificou-se que o impacto das mesmas na transmissão da COVID-19, assim como as condições necessárias para a sua implementação e os efeitos não esperados das mesmas variam entre medidas. Para a generalidade das medidas analisadas, existe evidência da sua influência positiva na restrição da transmissão do vírus SARS-CoV-2. No entanto, é essencial analisar o balanço entre os benefícios e as consequências económica, social e ambiental de cada medida.

A população considera que as medidas de proteção individual são as que têm maior impacto na restrição da transmissão da infeção por SARS-CoV-2, atribuindo menor importância ao cancelamento de pequenos ajuntamentos. De facto, as medidas de proteção individual desempenham um papel essencial no combate à pandemia e a literatura disponível mostra que o distanciamento físico e o uso de máscaras são medidas com efetividade elevada e semelhante entre si. Apesar de o cancelamento de pequenos ajuntamentos ser identificada como uma das medidas preventivas com maior impacto na redução da transmissão da infeção, o facto de não ser uma medida valorizada pela população poderá afetar a sua efetividade, comprometendo o seu cumprimento. Nestas e em outras medidas comunitárias, cuja efetividade depende da aceitação por parte da população, torna-se essencial uma estratégia robusta de comunicação de risco, com investimento em campanhas de sensibilização e promoção do acesso a fontes credíveis de informação, de forma a que a população compreenda os benefícios das mesmas.

Ainda nas medidas preventivas comunitárias, a população considera que o encerramento dos estabelecimentos de ensino é a medida que tem menor impacto na transmissão da COVID-19. De facto, a literatura demonstra que é uma medida com efeitos negativos em várias dimensões, não havendo evidência clara de que o efeito da diminuição da incidência da infeção na comunidade escolar se deva ao encerramento das escolas ou a outras medidas adotadas simultaneamente a esta. Relativamente às medidas preventivas na saúde, a população considera que a melhoria da capacidade de testagem é uma medida relevante, assim como a medida de isolamento profilático. A seleção destas medidas como das mais relevantes pode estar associada à compreensão das mesmas por parte da população, dado que são conceitos frequentemente veiculados pela Direção-Geral da Saúde. De uma forma geral, a população tende a achar que a resolução da pandemia se prende com a maior testagem e não com a adoção de medidas preventivas, fazendo com que aceitem mais facilmente a realização de um teste de pesquisa de SARS-CoV-2, mesmo que sem indicação para tal, desvalorizando as medidas que efetivamente diminuem o risco de contacto com o vírus, tais como evitar os ajuntamentos com familiares ou amigos. De facto, verifica-se que, por parte da população, é dada maior importância ao investimento e adoção de medidas no setor da saúde que nos restantes setores da comunidade, apesar da maioria da evidência disponível acerca destas medidas apontar no sentido inverso. Será também de salientar que nenhuma das medidas se demonstrou efetiva como medida única para combate à pandemia COVID-19, sendo sempre necessário a sua adoção de forma conjunta e organizada para uma resposta efetiva.



Bibliografia

Zhong B, Luo W, Li H, Zhang Q, Liu X, Li W et al. Knowledge, attitudes, and practices towards COVID-19 among Chinese residents during the rapid rise period of the COVID-19 outbreak: a quick online cross-sectional survey. *International Journal of Biological Sciences*. 2020;16(10):1745-1752.

Roser, M., Ritchie, H., Ortiz-Ospina, E. and Hasell, J., 2021. Coronavirus Pandemic (COVID-19). [online] Our World in Data. Available at: <<https://ourworldindata.org/coronavirus>> [Accessed 20 April 2021].

Bisset C, Gilman L. The 5-Step approach to evaluation. 2016.

Haug, N., Geyrhofer, L., Londei, A., Dervic, E., Desvars-Larrive, A., Loreto, V., Pinior, B., Thurner, S. and Klimek, P., 2020. Ranking the effectiveness of worldwide COVID-19 government interventions. *nature human behaviour*.

Bandyopadhyay S, Baticulon RE, Kadhum M, et al. Infection and mortality of healthcare workers worldwide from COVID-19: a systematic review. *BMJ Global Health*. 2020;

Al Maskari Z, Al Blushi A, Khamis F, Al Tai A, Al Salmi I, Al Harthi H et al. Characteristics of healthcare workers infected with COVID-19: A cross-sectional observational study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;102:32-36.

Kang N, Kim B. The Effects of Border Shutdowns on the Spread of COVID-19. *J Prev Med Public Health*. 2020;53(5):293-301. Available at: <https://www.jpmp.org/journal/view.php?number=2109>

Diário da República n.º 60-A/2021, Série II de 2021-03-28. Despacho n.º 3358/2021. Available at: <https://dre.pt/home/-/dre/160423398/details/maximized?serie=II&dreId=160423395>

Impacto da COVID-19 na economia portuguesa em 2020 | BPstat [Internet]. Bpstat.bportugal.pt. 2021 [cited 29 March 2021]. Available from:

<https://bpstat.bportugal.pt/conteudos/noticias/633/#:~:text=No%20conjunto%20do%20ano%202020,2%2C5%25%20em%202019.&text=A%20queda%20do%20PIB%20em,s%C3%A9rie%2C%20com%20início%20em%201996>

Perguntas Frequentes Categoria - COVID-19 [Internet]. Covid19.min-saude.pt. 2021 [cited 20 December 2020]. Available from: <https://covid19.min-saude.pt/category/perguntas-frequentes/>

Ricoca Peixoto V, Vieira A, Aguiar P, Carvalho C, Thomas DR, Abrantes A. Initial Assessment of the Impact of the Emergency State Lockdown Measures on the 1 st Wave of the COVID-19 Epidemic in Portugal Avaliação Inicial do Impacto das Medidas de Confinamento do Estado de Emergência na Primeira Onda da Epidemia de COVID-19 em Portugal. [cited 2021 March 25]; Available from: www.actamedicaportuguesa.com/733

Administração Interna M. Relatório sobre a aplicação da declaração do estado de emergência. 2020.

Diário da República, 1.a série Presidência Da República [Internet]. [cited 2021 Jan 15]. Available from: www.dre.pt

Guy GP, Lee FC, Sunshine G, McCord R, Howard-Williams M, Kompaniyets L, et al. Association of State-Issued Mask Mandates and Allowing On-Premises Restaurant Dining with County-Level COVID-19 Case and Death Growth Rates - United States, March 1-December 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 12 de Março de 2021;70(10):350-4.

Lyu W, Wehby GL. Community Use Of Face Masks And COVID-19: Evidence From A Natural Experiment Of State Mandates In The US. *Health Affairs*. 16 de Junho de 2020;39(8):1419-25.

Honein MA. Summary of Guidance for Public Health Strategies to Address High Levels of Community Transmission of SARS-CoV-2 and Related Deaths, December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 11 de Dezembro de 2020; 69(49):1860-186



Prevenção da Dor Crónica Pós-Cirúrgica

Ana Filipa Teixeira; Ana Rita Neto; Benedita Ramos; Gonçalo Valente; Inês Marques; Isabel Moreira; Luís Cantante; Maria Benedita Queirós; Rita Marão; Sofia Boavista; Tomás Leão;

Orientadora: Ana Margarida Regalado, Serviço de Anestesiologia, Unidade Funcional de Dor Crónica, Centro Hospitalar e Universitário do Porto

Abstract: A dor crónica pós-cirúrgica (DCPC) está presente numa elevada percentagem de doentes. Quais os pontos chave para a tratar e, mais importante, para a prevenir? O presente artigo consiste numa revisão da literatura, que reflete sobre os pontos a favor e contra das vertentes de anestesia e analgesia utilizadas em regime peri-operatório. A sua realização teve por base a leitura e seleção de vários artigos, de investigação e de revisão sistemática, sobre a dor peri-operatória e permitiu apreender diferentes pontos de discussão. Por um lado, o método mais convencional, baseado no uso de opióides e, por outro lado, o novo método poupador de opióides, que tem ganho nos últimos anos um papel de destaque, baseando-se no uso de terapêuticas multimodais, com fármacos adjuvantes, de forma a diminuir o uso e efeitos adversos dos opióides.

Palavras-chave: *dor crónica, dor crónica pós-cirúrgica, opióides, pós-operatório, quetamina, lidocaína*

Introdução

A dor, por definição é uma experiência sensorial e emocional desagradável que se associa, ou se assemelha a uma lesão tecidual concreta ou potencial.

É sempre uma experiência pessoal que é influenciada por fatores biológicos, psicológicos e sociais

Segundo a International Association for the Study of Pain (2020), a dor crónica representa uma dor que existe há 3 ou mais meses, de forma contínua ou recorrente ou que persiste para além do curso normal de uma doença aguda ou da cura da lesão que lhe deu origem, e que necessita de uma

abordagem interdisciplinar e terapêutica multimodal.

Desta forma, a dor representa um complexo fenómeno biopsicossocial, que é influenciado por experiências individuais de cada pessoa.

Estima-se que afete cerca de 19% da população mundial.

A dor crónica causa alterações nas estruturas cerebrais e leva a diversas comorbilidades, razão pela qual deve ser encarada como uma doença *per si*.

Mais especificamente, a DCPC é a dor que se desenvolve ou aumenta em intensidade ou difere das características da dor pré-operatória após um procedimento cirúrgico e que persiste além do processo de cicatrização. É localizada no sítio cirúrgico ou área referida para o território de inervação de um nervo situado nesta área referida ou referida para o dermatomo. Esta dor tanto pode ser um *continuum* da dor aguda pós-operatória como pode desenvolver-se após um período assintomático.

Uma dor aguda não tratada de forma correta, tem como consequência uma neuroplasticidade mal adaptativa, que pode levar à transição de dor aguda para dor crónica, através de mecanismos inflamatórios e nociceptivos periféricos, mecanismos centrais e dano nos nervos



Existe, por isso, sensibilização periférica e central, assim como falência dos mecanismos inibitórios descendentes que causam dor espontânea e hipersensibilidade à dor, afetando os 4 processos da nociceção.

Tal como qualquer doença, a DCPC, também apresenta fatores de risco: presença de dor crónica pré-operatória, genéticos, demográficos, psicossocial, cirúrgicos, entre outros.

No caso específico da DCPC, os fatores de risco conseguem prever cerca de 70% desta patologia, razão pela qual é mandatório identificar os doentes de alto risco antes de executar qualquer intervenção cirúrgica, visto que doentes com um elevado número de fatores de risco, apresentam uma maior probabilidade de desenvolver a DCPC.

O tratamento da dor deve ser multimodal, ou seja, combinando diferentes fármacos e vias de administração, atuando em diferentes *targets* dos processos de nociceção e reduzindo os efeitos laterais de cada fármaco utilizado.

No caso específico da DCPC devido aos mecanismos neuropáticos e de neuroplasticidade, são usados, preferencialmente, anticonvulsivantes e antidepressivos entre outros adjuvantes. Contudo, existe um reduzido grau de benefício, razão pela qual é necessário um investimento nesta área, com vista a melhorar as opções terapêuticas disponíveis.

Neste sentido, no trabalho iremos abordar mais especificamente os tratamentos da dor aguda peri-operatória, nomeadamente os prós e contras do uso do método convencional, com opióides, e do método poupador de opióides e o seu impacto na prevenção da DCPC.

Métodos

O presente trabalho consiste numa revisão da literatura sobre o estado de arte do uso de fármacos, opióides vs não-opióides para o controlo da dor no período peri-operatório. Para a sua realização foram estruturadas várias fases.

Numa primeira fase foram delineados os objetivos da concretização do trabalho, sendo eles: a) aprofundar o conhecimento sobre a fisiopatologia da DCPC; b) aprofundar o conhecimento sobre os fatores de risco e medidas preventivas da dor; c) aprofundar o conhecimento sobre as modalidades de tratamento existentes; d) avaliar os prós e contras de cada método, de modo a otimizar os fármacos disponíveis e reduzir tanto os efeitos adversos como a incidência da DCPC.

Com base nos objetivos apresentados foi elaborada uma pesquisa bibliográfica em vários motores de busca, como *PubMed*, *UpToDate* e *Google Scholar*.

As palavras-chave usadas durante a pesquisa, foram *chronic pain*, *ketamina*, *opioids*, *post-surgery*, *analgesic pharmacology*.

Nesta pesquisa foram incluídos artigos científicos, comunicações científicas, meta-análises e artigos de revisão sistemática.

Face à diversidade de artigos encontrados, os métodos de seleção iniciais, para avaliação da pertinência de cada artigo foram os seguintes: título do artigo, conteúdo do abstract e ano de publicação.

Numa segunda fase foram lidos os conteúdos dos artigos selecionados e realizados breves resumos de cada um deles, de forma a sistematizar as ideias principais contidas nos mesmos.

Posteriormente, foi elaborado um índice geral, tendo em vista a estruturação dos temas a abordar no corpo do trabalho.



Discussão

Com base nos achados da pesquisa bibliográfica efetuada, este trabalho de revisão foi dividido numa parte mais conceptual, na qual se definiram conceitos como os mecanismos da dor, os fatores de risco e medidas preventivas e, numa parte mais reflexiva, onde foram apresentados pontos a favor e contra das duas vertentes de gestão da dor - o uso de opióides e a anestesia poupadora de opióides.

Em relação aos fatores de risco, estes apresentam uma elevada importância na prevenção da DCPC. Esta pode ser dividida em 3 grandes grupos: os fatores individuais, nomeadamente o sexo, idade, genética e componente psicossocial; a presença de dor pré-operatória, tanto na área cirúrgica, como em outras áreas do corpo; fatores perioperatórios, onde estão incluídos o tipo de cirurgia, sendo de realçar a toracotomia, herniorrafia e a histerectomia como cirurgias com maior probabilidade para o desenvolvimento de DCPC, juntamente com a duração da cirurgia, a presença de lesão nervosa e a intensidade e evolução da dor aguda pós-cirúrgica. Destes fatores deve ter-se em particular atenção a dor aguda pós-operatória, visto que uma avaliação correta, juntamente com um tratamento precoce e otimizado, podem evitar uma evolução, para DCPC. Além disso, as características desta dor ajudam-nos a identificar doentes de alto risco. Deve-se prevenir ou intervir nos fatores de risco possivelmente modificáveis, através da alteração das técnicas cirúrgicas, privilegiando técnicas minimamente invasivas, tratamento da dor pré-operatória, intervenção psicológica, uma intervenção farmacológica preventiva e a modificação da técnica anestésica.

Em relação às técnicas anestésicas, no que toca ao método tradicional, com o

uso de opióides, o seu valor para a prática anestésica e analgésica é inquestionável. Os opióides são utilizados há décadas no período perioperatório, sendo premiados pela sua eficácia e eficiência analgésica, manutenção da estabilidade cardiovascular, ausência de neurotoxicidade e biodisponibilidade com uma gama diversificada de perfis farmacológicos.

Especificamente, o uso de opioides sintéticos, como o fentanil, permitiu um controlo facilitado da dor, com uma gestão mais segura dos doentes.

Apesar da longa experiência da utilização dos opiáceos na medicina, as suas indicações e a adequação do seu uso permanecem definidos de forma incompleta.

Diversos estudos concluíram que estes fármacos podem atrasar a recuperação, aumentando a duração dos efeitos pró-nociceptivos, provocando, por isso, hiperalgesia e exacerbação da lesão cirúrgica. Estes mecanismos podem aumentar a dor pós-operatória e a probabilidade de desenvolvimento de dor persistente.

Tendo em conta isto, começou-se a utilizar terapêuticas de opióides com adjuvantes, como a cetamina, clonidina, lidocaína, entre outros, de forma a diminuir as doses de opióides.

A anestesia poupadora de opióides, consiste numa técnica focada na analgesia multimodal, com adjuvantes não opióides e anestesia loco-regional. Esta atua de 2 formas: por um lado, a diminuição da exposição a opióides, com consequente, '*sparing*' dos recetores μ , leva a uma diminuição do risco de efeitos adversos no período peri-operatório e previne fenómenos de tolerância aguda a opióides. Por outro lado, as propriedades analgésicas e antihiperalgésicas dos adjuvantes contribui para a recuperação



dos doentes e diminui o risco de dependência a opióides.

A cetamina é um adjuvante bastante utilizado, com propriedades anti-inflamatórias, que tem um papel fulcral na fisiopatologia da sensibilização central após a cirurgia, de forma a prevenir o desenvolvimento e reduzir a intensidade da dor aguda pós-operatória e o consumo de opióides.

Por outro lado, a lidocaína apresenta propriedades anestésicas, analgésicas e anti-inflamatórias. Pensa-se que este fármaco poderá ajudar na prevenção da DCPC após certos procedimentos cirúrgicos, ao reduzir a sensibilização, no entanto, são necessários mais estudos para comprovar a sua eficácia.

Para além dos aspetos mencionados, emerge outra problemática sobre o uso de opióides. A sobreprescrição desta classe de fármacos, ainda que por médicos bem intencionados, tornou-se um problema de saúde pública, levando a uma crise preocupante e global. No entanto, é imperativo não esquecer o problema base que deu origem à crise de opiáceos, a dor pós-operatória mal gerida.

Assim, gera-se uma dicotomia pois, apesar das problemáticas ligadas ao seu uso, analgésicos fortes como os opióides se forem evitados cegamente, isto poderá levar a uma deterioração do controlo da dor aguda pós-operatória e, sabendo que esta é um fator de risco importante para a ocorrência da DCPC, vai haver inevitavelmente o agravamento do problema da dor crónica.

No que consta ao uso ou não de opióides, demonstrou-se relevante focar em resolver os aspetos que sabemos serem problemáticos, como o excesso de prescrição de opióides no pós-operatório, e menos no que é de evidência pouco clara, nomeadamente, a eliminação excessiva do uso de opióides perioperatórios.

Conclusão

Apesar dos grandes avanços nesta área e de, atualmente, a dor crónica já ser tratada como uma doença, ainda existem diversos desafios para o futuro. Um dos grandes desafios seria a elaboração de guidelines mais específicas a seguir, nomeadamente sobre as indicações e as contraindicações do uso das duas vertentes de anestesia e analgesia abordadas e o uso destes fármacos adaptado tanto ao procedimento cirúrgico, como individualizado a cada doente com as suas comorbilidades. Deste modo, a maior adequabilidade e especificidade da analgesia peri-operatória seria uma ferramenta essencial para a redução da prevalência da dor crónica pós-cirúrgica na população mundial.

Por fim, salientar que a par da definição das guidelines a seguir, uma outra estratégia fundamental para a redução da prevalência desta patologia, passa pela prevenção e avaliação pré-cirúrgica individualizada de cada doente, aliado a identificação dos fatores de risco que cada doente apresenta e à avaliação e tratamento precoce da dor aguda pós-operatória.

Concluindo, a prevalência da DCPC mantém-se constante há cerca de 2 décadas, a sua inclusão no ICD11 (International Classification of Diseases 11th Revision) deverá aumentar o reconhecimento do problema e promover a investigação.

Mais do que a abordagem anestésica utilizada, que deve ser individualizada para cada doente, uma identificação dos factores de risco e uma estratégia preventiva parecem ter um papel de destaque no caminho para a diminuição da incidência desta patologia.



Bibliografia

Steyaert A, Lavand'homme P. Prevention and Treatment of Chronic Postsurgical Pain: A Narrative Review. *Drugs*. 2018 Mar;78(3):339-354. doi: 10.1007/s40265-018-0866-x. PMID: 29380289.

Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain-from mechanisms to treatment. *Pain Rep*. 2017;2(2):e588. Published 2017 Mar 15. doi:10.1097/PR9.0000000000000588

Eisenach JC, Brennan TJ. Pain after surgery. *Pain*. 2018;159(6):1010-1011. doi:10.1097/j.pain.0000000000001223

Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery. *Lancet*. 2019 Apr 13;393(10180):1537-1546. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30352-6. PMID: 30983589.

Thapa P, Euasobhon P. Chronic postsurgical pain: current evidence for prevention and management. *Korean J Pain*. 2018 Jul;31(3):155-173. doi: 10.3344/kjp.2018.31.3.155. Epub 2018 Jul 2. PMID: 30013730; PMCID: PMC6037807.

Philippe Richebé, Xavier Capdevila, Cyril Rivat; Persistent Postsurgical Pain: Pathophysiology and Preventative Pharmacologic Considerations. *Anesthesiology* 2018; 129:590–607 doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.00000000000002238>

S3.amazonaws.com. 2019. World Health Assembly Of The WHO Approves 11Th Version Of The International Classification Of Diseases (ICD-11), Including New Diagnostic Codes For Chronic Pain. [online] Available at:

<http://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/ICD11%20Press%20Release_3June2019.pdf> [Accessed 23 November 2020].

Aped-dor.org. 2020. Prevention Of Chronic Post-Surgical Pain. [online] Available at: <https://www.aped-dor.org/images/FactSheets/PrevencaoDaDor/en/8_Global_Year_2020_Pain_After_Surgery_Fact_Sheet.pdf> [Accessed 26 November 2020].

Lavand'homme P. Opioid-free anaesthesia: Pro: damned if you don't use opioids during surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2019 Apr;36(4):247-249. doi: 10.1097/EJA.0000000000000966. PMID: 30817359.

Lirk P, Rathmell JP. Opioid-free anaesthesia: Con: it is too early to adopt opioid-free anaesthesia today. *Eur J Anaesthesiol*. 2019 Apr;36(4):250-254. doi: 10.1097/EJA.0000000000000965. PMID: 30817360.

Veyckemans F. Opioid-free anaesthesia: Still a debate? *Eur J Anaesthesiol*. 2019 Apr;36(4):245-246. doi: 10.1097/EJA.0000000000000964. PMID: 30817358.

Frauenknecht, J., Kirkham, K. R., Jacot-Guillarmod, A., & Albrecht, E. (2019). Analgesic impact of intra-operative opioids vs. opioid-free anaesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*, 74(5), 651-662.

Kharasch, E., Avram, M. and Clark, J., 2020. Rational Perioperative Opioid Management in the Era of the Opioid Crisis. *Anesthesiology*, 132(4), pp.603-605.



Opióides na dor crónica não oncológica: sim ou não?

Autores: Alexandre Gouveia, Ana Pinto, Bruno Marques, Bernardo Hespanhol, Carlota Almeida, Clara Silva, Diogo Vieira, Francisca Rocha, Francisco Silva, Gonçalo Queirós, João Domingues

Orientador: Prof. Doutora. Dalila Veiga

Abstract

A dor crónica é um problema com elevado impacto físico, psicológico, social e económico, podendo afetar até 20-50% da população mundial. A utilização de analgésicos opióides tem registado um aumento significativo nos últimos anos no tratamento da Dor Crónica Não Oncológica (DCNO). No entanto, a sua utilização crónica é controversa dada a ausência de evidência de eficácia a longo prazo, bem como uma grande incidência de efeitos adversos associados. Deste modo, com este artigo de revisão procuramos identificar na literatura já existente os pontos a favor e os pontos contra o uso de opióides na DCNO. Para este efeito, revimos 34 artigos sobre este tópico explorando quando e como os opióides podem ser benéficos na DCNO, quais os principais efeitos adversos por eles provocados, e os problemas de abuso e adição a eles associados. Apesar de, termos encontrado vários pontos importantes quer a favor quer contra, consideramos que ainda há a necessidade de serem realizados mais estudos, de modo a identificar de forma clara, quando e como se deve realizar a terapêutica com opióides na DCNO.

Palavras-chave: opióides, dor crónica, adição, epidemia, saúde pública, uso indevido, dependência

Introdução

A dor crónica é um grave problema de saúde pública que afeta 20 a 50% da população mundial, com impacto físico, psicológico e social, acarretando um encargo financeiro não negligenciável.^{1,2} No contexto nacional, a dor crónica representa igualmente uma problemática bastante prevalente, estando presente em cerca de 37% da população portuguesa adulta.³

A dor crónica não oncológica (DCNO) é uma dor que permanece de forma contínua ou recorrente por mais de três meses.⁴

O tratamento da dor crónica tem como principais objetivos o alívio sintomático, a melhoria da funcionalidade e o aumento da qualidade de vida dos doentes por ela afetados.²

Os doentes com dor crónica têm atualmente à sua disposição um vasto leque de alternativas terapêuticas para o tratamento da sua dor, das quais fazem parte os analgésicos opióides.⁴

O uso destes fármacos tem vindo a aumentar no decorrer das últimas duas décadas e vários fatores podem justificar este incremento. Em primeiro lugar, vários estudos têm demonstrado resultados positivos e promissores no uso destas substâncias para alívio da dor. Adicionalmente, também o desenvolvimento de normas e leis que regulamentem o seu uso para fins terapêuticos acaba por permitir um maior número de opções válidas no auxílio ao doente. Toda esta conjuntura de fatores acaba por levar a um consenso no seio da comunidade clínica para o uso destes fármacos.⁵



Não obstante, o uso dos opióides, especialmente de forma crónica, acarreta consigo importantes riscos que não devem ser ignoradas, estando por isso longe de ser a solução para todos os problemas. Por um lado, os seus efeitos adversos são aspetos que obrigam a um controlo e seguimento rigoroso do doente, o que exige tempo e recursos. Por outro lado, são também um motivo que pode contribuir para a não adesão terapêutica do doente, comprometendo assim o sucesso da mesma. Ao encontro do que foi mencionado, também há certos aspetos que devem ser considerados aquando do uso de opióides. São de destacar o desenvolvimento de tolerância, a dependência/adição (sendo a overdose por opióides, atualmente, uma das principais causas de morte em mais de metade dos estados dos EUA)⁶, o uso destes fármacos para fins não terapêuticos, a hiperalgesia induzida pelos opióides⁷, entre outros.⁶

Todas estas situações, que acabam por comprometer a segurança do doente e a sustentabilidade do seu seguimento, são o grande passo limitante para o sucesso da aplicação desta terapêutica. Apesar do grande número de estudos existentes sobre opióides, o conhecimento destas substâncias e os efeitos que provocam na saúde do doente são ainda limitados.⁵ Desta forma, o objetivo do presente artigo é analisar e comparar a literatura já existente sobre este tema de modo a clarificar as principais recomendações vigentes e sensibilizar os profissionais de saúde para os cuidados inerentes à prescrição de analgésicos opióides.

Métodos

2.1. Fontes de dados:

Realizamos uma revisão qualitativa de forma a examinar os dados disponíveis sobre a epidemiologia do consumo, disponibilidade, prescrição e dependência

de medicamentos analgésicos opióides na dor crónica não oncológica e os seus usos indevidos, bem como contrapor os seus benefícios, malefícios e potenciais consequências.

2.2. Estratégia de pesquisa de literatura:

Pesquisamos a literatura clínica e científica recorrendo à base de dados PubMed, utilizando uma variedade de termos e estratégias de pesquisa, para identificar artigos alvo relevantes publicados entre 2000 e 2020. Após seleção dos artigos que surgiram, devido à irrelevância ou cumprimento de critérios de exclusão, resultou um total de 34 referências relevantes que foram incluídas na análise. As bibliografias desses artigos também foram pesquisadas manualmente para obter informação adicional que a pesquisa original não conseguiu identificar.

Resultados E Discussão

A dor crónica tem uma prevalência de 36,7% na população portuguesa e apresenta um tremendo impacto individual e social, acarretando grandes custos em saúde. Esta sintomatologia dolorosa persistente, para ser eficazmente tratada deve ter por base um tratamento multidisciplinar e multidirecional. Doentes com dor crónica consideram importantes a redução da dor, a melhoria do funcionamento físico, emocional e sexual, do sono e das atividades recreativas.⁸

Desta forma, o controlo adequado da DCNO é muito relevante para diminuir o impacto pessoal e familiar, bem como os custos diretos e indiretos associados dada a enorme incapacidade e absentismo que lhe estão associadas.⁸ Segundo Kalso et al, os indivíduos aos quais foram administrados opióides evidenciaram uma redução média da intensidade da dor em 30 % quando comparado com o grupo que foi administrado placebo^{4,9}. Para além destes dados, uma meta-análise com 41



ensaios randomizados (com a participação de 6019 indivíduos) revelou não só uma redução da intensidade da dor, independentemente de ser um opióide fraco ou forte, como também grande melhoria funcional⁹. Foi ainda perceptível uma relevante melhoria da função sexual, em doentes sob opioides.¹⁰ Veja-se o caso da Dinamarca, país onde são seguidas diretrizes clínicas sobre o uso de opióides. Estas diretrizes destacam que o objetivo da utilização dos opióides na DCNO é o alívio da dor e raramente a eliminação da dor, ou seja, aquilo que vai ter um maior sucesso terapêutico é a melhoria no funcionamento e a redução da intensidade da dor, em pelo menos 30%, o que vai ser crucial no momento da prescrição. Assim sendo, é importante que o médico alerte o paciente para as expectativas realistas do tratamento, antes de se iniciar o opióide.¹¹ Outro ponto a favor da utilização dos opióides na DCNO é o facto de os doentes que receberam esta terapêutica, apenas uma minoria (3%) desenvolveu dependência e iniciou o uso não médico destes fármacos. No entanto, os estudos são disponíveis não apresentam dados suficientemente robustos sobre o risco de adição.¹² Deste modo, uma boa seleção dos doentes, o correto cumprimento terapêutico e uma vigilância regular representam premissas importantes na salvaguarda da eficácia e segurança.¹⁰ Os analgésicos opióides são, portanto, uma opção terapêutica importante no tratamento da DC. Entre 2011 e 2013 mais de 5 mil milhões de pessoas em todo o mundo tiveram pouco ou nenhum acesso a analgésicos essenciais devido a restrições financeiras, problemas na importação, desinformação e medo da dependência e até questões culturais. Este acesso inadequado vai contra a Declaração Universal dos Direitos

Humanos, que inclui o direito de cuidados médicos, incluindo o não sofrimento.¹³

Diversos estudos procuraram, nos últimos anos, comparar a eficácia dos opióides para a DCNO com outros fármacos e placebo, bem como determinar os seus efeitos secundários mais comuns e complicações.¹⁴ De facto, noutra meta-análise sobre eficácia e efeitos laterais dos opióides, Furlan et al. verificaram que estes foram mais eficazes do que o placebo tanto para a dor como para resultados funcionais. Os opióides fortes, mas não os fracos, mostraram-se significativamente superiores ao naproxeno e à nortriptilina, apenas para o alívio da dor. Entre os efeitos secundários dos opióides, apenas a obstipação e náusea foram significativos, mas alerta-se para o facto de que a nível dos resultados funcionais os outros fármacos ultrapassam os opióides.¹⁴ Numa publicação mais recente, que analisa diversas revisões sistemáticas Cochrane, oferece uma visão geral da ocorrência e natureza de eventos adversos associados a médio ou longo prazo para o tratamento da DCNO em adultos, Els et al. (2017) verificaram que uma série de efeitos adversos, incluindo adversos graves, estão associados à utilização a médio e longo prazo. A taxa absoluta para qualquer evento adverso - prisão de ventre, tonturas, sonolência, fadiga, hipersudorese, náusea, prurido e vômitos - foi de 78%, sendo de 7,5% para efeitos adversos graves (vs. placebo).¹⁵ Com base nestes resultados, um benefício clinicamente relevante teria de ser claramente demonstrado antes de se poder considerar a utilização a longo prazo em na prática clínica.¹⁵ Por outro lado, artigos como o conduzido por Hegmann et al. (2014), indicam-nos que a evidência com qualidade não suporta o conceito de superioridade dos



opióides face aos AINEs ou outros para o tratamento da DCNO.¹⁶ O uso de outros fármacos ou doses mais baixas de opióides no pós-operatório está também associado a melhores resultados funcionais a longo prazo.¹⁶ Outros estudos, reportam que a grande maioria dos doentes com uso persistente de opióides continuam a reportar dor forte ou muito forte.¹⁷

Outras complicações, menos frequentes, como a hiperalgesia induzida pelos opióides (OIH) - têm vindo a ocupar os investigadores para obter respostas mais claras quanto à sua fisiopatologia, sendo que já existem vários estudos em modelos animais.⁷ No entanto, considera-se de extrema relevância que os clínicos ponderem a possibilidade de OIH ao avaliar os resultados de doentes sob terapêutica opióide crónica.⁷

Outra questão a considerar na prescrição de opióides são as consequências nos doentes com historial de exposição prévia: Holman et al. (2012) concluíram que o histórico de uso prévio de opióides em doentes com lesão traumática ortopédica é preditivo para o uso prolongado e adição após a cirurgia. Uma análise mais aprofundada revelou que o grau de utilização de opióides era importante, e não apenas a utilização prévia.^{6,15} São também relevantes os diversos estudos que nos fornecem dados sobre a problemática do uso indevido de opióides e a adição: numa revisão sistemática conduzida por Vowles et al. (2015), relatam-se taxas de utilização abusiva médias entre 21% e 29%, assim como taxas de adição na ordem dos 8% e 12%.¹⁸ Por outro lado, um estudo realizado em França revelou que 15.1% dos doentes sob codeína apresentavam uso inadequado. De salientar ainda que 7.5% era dependente.¹⁹ Também na Suécia, um estudo revelou 104 casos de dependência ao Tramadol, sendo que a

co-medicação com psicofármacos estava altamente correlacionado.²

Por fim, importa falar do problema do uso epidémico de analgésicos opióides observado em alguns países : EUA e Canadá. A mortalidade associada à overdose de opióides prescritos está a atingir proporções preocupantes e é a principal causa de morte accidental em mais da metade dos estados dos EUA.⁶ No que diz respeito ao regulamento e controlo de acesso a opióides de prescrição, sabemos que na Europa existem “programas de monitorização de prescrição” e legislação mais restritiva no âmbito da prescrição destes fármacos. Em contrapartida, nos EUA e Canadá, a ausência de mecanismos reguladores eficazes, a facilidade de acesso e o marketing farmacêutico poderão ter contribuído para permitir um maior desvio e uso não-médico, bem como, a elevada mortalidade associada à sobredosagem por opióides. Torna-se, então, evidente que as diferenças na organização do sistema de saúde e cultura médica, bem como as expectativas do doente, vão justificar as divergências acima descritas.²⁰

Podemos retirar algumas conclusões dos estudos que foram analisados, no que concerne à prescrição destes fármacos. A implementação generalizada de programas de monitorização de prescrições poderia ser útil, fornecendo informação adicional sobre a utilização de opioides por parte dos doentes. A educação dos doentes relativamente aos riscos e cuidados inerentes ao uso destes fármacos é um fator também a considerar.

É recomendável uma identificação e comunicação mais rigorosas de todos os eventos adversos em ensaios controlados aleatórios e revisões sistemáticas sobre



prescrição de opióides. A ausência de dados sobre a incidência de eventos adversos representa uma séria limitação nestes estudos.¹⁵ Também, em países selecionados, podem ser impostas restrições mais fortes na prescrição e distribuição de analgésicos. Por outro lado, uma abordagem mais rigorosa produz o risco de submedicar os doentes com dor: como instituir políticas de formas que não interfiram com o tratamento adequado da dor? Em suma, não é claro se um uso crónico de opióides no tratamento destes doentes apresenta benefícios que compensem os riscos, ainda que seja clara a necessidade de desenvolvimento de estratégias de controlo de riscos, sem descurar a missão de alívio do doente.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer à regência de Terapêutica I e II e também à Comissão Organizadora por nos proporcionarem esta oportunidade de participar neste projeto no âmbito das XXXIII Jornadas de Terapêutica. Um agradecimento especial à nossa orientadora Prof. Doutora Dalila Veiga pelas ferramentas de trabalho de elevado e rigoroso nível científico que nos forneceu, pela disponibilidade, apoio e incentivo durante a elaboração e concretização deste trabalho.

Bibliografia

- [1] Colvin LA, Bull F, Hales TG. (2019 Apr). Perioperative opioid analgesia-when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Lancet*, 13;393(10180):1558-1568. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30430-1. PMID: 30983591
- [2] The Pain Society (2004) Recommendations for the appropriate use of opioids for persistent non-cancer pain. Azevedo Luís Filipe, et al. (2012).
- [3] Epidemiology of chronic pain: a population-based nationwide study on its prevalence,

characteristics and associated disability in Portugal. *The journal of pain*, 13:8: 773-783.

- [4] Leonor, JTSG. (2009). Dor Crónica Não Oncológica: Crenças e Atitudes Referentes à Prescrição de Medicamentos Opióides Fortes nos Cuidados de Saúde Primários (Tese de mestrado) Retirado de :Repositorio-aberto.up.pt. [online]

- [5] Portenoy, R. K., Farrar, J. T., Backonja, M. M., Cleeland, C. S., Yang, K., Friedman, M., Colucci, S. V., & Richards, P. (2007). Long-term use of controlled-release oxycodone for noncancer pain: results of a 3-year registry study. *The Clinical journal of pain*, 23(4), 287–299. PMID: 17449988

- [6] Holman, J. E., Stoddard, G. J., & Higgins, T. F. (2013). Rates of prescription opiate use before and after injury in patients with orthopaedic trauma and the risk factors for prolonged opiate use. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 95(12), 1075–1080. PMID: 23783203

- [7] Brush D. E. (2012). Complications of long-term opioid therapy for management of chronic pain: the paradox of opioid-induced hyperalgesia. *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology*, 8(4), 387–392. <https://doi.org/10.1007/s13181-012-0260-0>

- [8] Turk, D. C., Dworkin, R. H., Revicki, D., Harding, G., Burke, L. B., Cella, D., Cleeland, C. S., Cowan, P., Farrar, J. T., Hertz, S., Max, M. B., & Rappaport, B. A. (2008). Identifying important outcome domains for chronic pain clinical trials: an IMMPACT survey of people with pain. *Pain*, 137(2), 276–285. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.09.002>

- [9] Rosenblum, A., Marsch, L. A., Joseph, H., & Portenoy, R. K. (2008). Opioids and the treatment of chronic pain: controversies, current status, and future directions. *Experimental and clinical psychopharmacology*, 16(5), 405–416. <https://doi.org/10.1037/a0013628>

- [10] Manchikanti L, Helm S 2nd, Fellows B, Janata JW, Pampati V, Grider JS, Boswell MV. Opioid epidemic in the United States. *Pain Physician*. 2012 Jul;15(3 Suppl):ES9-38. PMID: 22786464

- [11] Birke, H., Kurita, G. P., Sjøgren, P., Højsted, J., Simonsen, M. K., Juel, K., &



- Ekholm, O. (2016). Chronic non-cancer pain and the epidemic prescription of opioids in the Danish population: trends from 2000 to 2013. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 60(5), 623–633. <https://doi.org/10.1111/aas.12700>
- [12] van Amsterdam, J., & van den Brink, W. (2015). The Misuse of Prescription Opioids: A Threat for Europe?. *Current drug abuse reviews*, 8(1), 3–14. <https://doi.org/10.2174/187447370801150611184218>
- [13] Berterame, S., Erthal, J., Thomas, J., Fellner, S., Vosse, B., Clare, P., Hao, W., Johnson, D. T., Mohar, A., Pavadia, J., Samak, A. K., Sipp, W., Sumyai, V., Suryawati, S., Toufiq, J., Yans, R., & Mattick, R. P. (2016). Use of and barriers to access to opioid analgesics: a worldwide, regional, and national study. *Lancet (London, England)*, 387(10028), 1644–1656. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00161-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00161-6)
- [14] Furlan, A. D., Sandoval, J. A., Mailis-Gagnon, A., & Tunks, E. (2006). Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 174(11), 1589–1594. <https://doi.org/10.1503/cmaj.051528>
- [15] 15 Els, C., Jackson, T. D., Kunyk, D., Lappi, V. G., Sonnenberg, B., Hagtvedt, R., Sharma, S., Kolahdooz, F., & Straube, S. (2017). Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10(10), CD012509. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012509.pub2>
- [16] Hegmann, K. T., Weiss, M. S., Bowden, K., Branco, F., DuBrueier, K., Els, C., Mandel, S., McKinney, D. W., Miguel, R., Mueller, K. L., Nadig, R. J., Schaffer, M. I., Studt, L., Talmage, J. B., Travis, R. L., Winters, T., Thiese, M. S., Harris, J. S., & American College of Occupational and Environmental Medicine (2014). ACOEM practice guidelines: opioids for treatment of acute, subacute, chronic, and postoperative pain. *Journal of occupational and environmental medicine*, 56(12), e143–e159. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000352>
- [17] Fredheim, O., Mahic, M., Skurtveit, S., Dale, O., Romundstad, P., & Borchgrevink, P. C. (2014). Chronic pain and use of opioids: a population-based pharmacoepidemiological study from the Norwegian prescription database and the Nord-Trøndelag health study. *Pain*, 155(7), 1213–1221. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.03.009>
- [18] Vowles, K. E., McEntee, M. L., Julnes, P. S., Frohe, T., Ney, J. P., & van der Goes, D. N. (2015). Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain*, 156(4), 569–576. <https://doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460357.01998.f1>
- [19] Casati A, Sedefov R, Pfeiffer-Gerschel T. Misuse of medicines in the European Union: a systematic review of the literature. *Eur Addict Res*. 2012;18(5):228-45. doi: 10.1159/000337028. Epub 2012 May 4. PMID: 22572594.
- [20] Fischer, B., Keates, A., Bühringer, G., Reimer, J., & Rehm, J. (2014). Non-medical use of prescription opioids and prescription opioid-related harms: why so markedly higher in North America compared to the rest of the world?. *Addiction (Abingdon, England)*, 109(2), 177–181. <https://doi.org/10.1111/add.12224>



Rastreio do cancro colorretal: colonoscopia vs. sangue oculto nas fezes

Bárbara Passos; Beatriz Baptista; Bernardo Mendonça; Bruna Abreu; Inês Lopes; Leonor Mena; Luís Esteves; Mariana Ribeiro; Marta Ribeiro; Raquel Leal; Roselyn Dominguez.

Orientadores: Dra. Daniela Ferreira e Dr. Paulo Salgueiro.

Abstract

Introdução: Em 2020 o cancro colorretal foi o terceiro cancro com maior incidência a nível mundial, e o segundo a nível de mortalidade. A implementação de programas de rastreio eficazes torna-se crucial para atingir uma redução significativa da morbilidade e mortalidade. Entre os tipos de rastreio atualmente disponíveis destacam-se a pesquisa de sangue oculto nas fezes e a colonoscopia, sendo que o nosso objetivo com este artigo é comparar estes dois métodos, salientando as características mais relevantes de cada um. **Métodos:** Para a investigação e realização deste artigo, reunimos vários artigos que procuram aprofundar e comparar cada uma das técnicas, bem como as suas vantagens e desvantagens. **Resultados:** Foi evidenciado que o rastreio por colonoscopia resulta numa redução de 68% na mortalidade por cancro colorretal, por implicar uma alta sensibilidade para deteção de lesões benignas prévias (75%-94%). Por outro lado, um rastreio por pesquisa de sangue oculto nas fezes, apesar da sua menor sensibilidade e especificidade, relata taxas de adesão globalmente altas por ser um teste não invasivo. **Discussão:** Os especialistas devem, por isso, adotar uma abordagem de solicitar a preferência do doente, visto que dar aos pacientes a escolha de duas opções de teste pode melhorar as taxas de adesão ao rastreio.

Palavras-chave: Cancro colorretal; Rastreio; Colonoscopia; Pesquisa de sangue oculto nas fezes; Teste imunológico fecal; Efetividade

Introdução

O cancro colorretal (CCR) é uma doença neoplásica que atinge dois dos segmentos do tubo digestivo, cólon e reto. Um estudo efetuado pelo GLOBOCAN 2020 estima que nesse ano, mundialmente, o CCR foi o terceiro cancro com maior incidência (~1,9 milhões de novos casos - 10%) e o segundo a nível de mortalidade (~935 mil novos casos - 9,4%), apenas ultrapassado pelo cancro do pulmão. Tanto a incidência como a mortalidade são superiores no sexo masculino. No caso específico de Portugal, o cancro colorretal é a doença maligna com maior incidência em ambos os sexos (10 501 novos casos em 2020 - 17.4%) e a nível de mortalidade, é a

segunda causa mais frequente de morte por cancro em ambos os sexos (14,2%), correspondendo a um total de 4275 mortes por cancro colorretal em 2020.

O CCR é uma doença com fisiopatologia e evolução complexa. Origina-se tipicamente a partir de pólipos pré-malignos/displásicos que se desenvolvem a partir de mucosa cólica saudável. Estima-se que este processo dure entre 10 e 15 anos. ⁽¹⁾ Está descrita uma associação clara entre a exposição a fatores ambientais (obesidade, diabetes, consumo de tabaco e álcool) e a alteração da mucosa do cólon. A redução da incidência desta doença passa pela prevenção primária através da



recomendação de um estilo de vida ativo, alimentação saudável, controlo da glicemia e cessação de consumo de álcool e tabaco. ⁽¹⁾

Segundo um estudo de alta resolução feito pela EUROCARE ⁽²⁾, a sobrevivência global dos doentes com CCR aos 5 anos é de 50% (aquando diagnóstico sintomático). Porém, quando o diagnóstico é realizado num estadio precoce, a sobrevivência ultrapassa os 90%. É crucial a implementação de programas de rastreio eficazes, com objetivo de reduzir significativamente a morbilidade e mortalidade, através da excisão de lesões benignas prévias, assegurando um baixo custo e risco para a saúde do doente. ⁽³⁾ Atualmente existem múltiplos testes de rastreio disponíveis para detetar CCR e pólipos adenomatosos. Estes dividem-se em duas entidades, tendo em conta o método de abordagem: testes invasivos e testes não-invasivos. ⁽³⁾ Dentro dos testes não invasivos encontram-se 3 tipos de pesquisa de sangue oculto nas fezes (o teste de sangue oculto nas fezes de Guaiac, o teste imunoquímico fecal e o teste de DNA fecal multialvo - MT-sDNA); a colonografia por tomografia computadorizada; a colonoscopia de cápsula; e a metilação do gene *Septin9*. Dentro dos testes invasivos, encontram-se a colonoscopia e a sigmoidoscopia flexível. ⁽³⁾

O tipo de rastreio mais simples e utilizado, atualmente disponível para o cancro colorretal, é a pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF). O alvo molecular pesquisado pode variar (globina e atividade de pseudoperoxidase do heme), bem como o método de pesquisa, resultando em diferentes sensibilidades e especificidades. ⁽⁴⁾

O teste imunoquímico fecal (FIT), em Portugal, é o mais utilizado na abordagem de rastreio não invasivo para o cancro

colorretal. ⁽⁵⁾ O FIT baseia-se num teste imunoquímico de anticorpos para a componente globina presente na hemoglobina humana, detetando a presença de sangue oculto nas fezes. ⁽³⁾ Dentro dos testes invasivos, a colonoscopia é o único tipo de teste de rastreio que consegue visualizar e remover pólipos pré-malignos com origem no cólon sendo o teste de diagnóstico atualmente recomendado, quando são detetadas anormalidades em qualquer um dos testes de rastreio previamente mencionados. ⁽³⁾

Com este artigo, pretendemos disponibilizar uma revisão casuística geral sobre dois dos métodos de rastreio disponíveis, a colonoscopia e a pesquisa de sangue oculto nas fezes (com destaque para o teste imunoquímico fecal - FIT), com o objetivo de os comparar, salientando as características mais relevantes de cada um.

Métodos

Para a investigação acerca dos métodos de rastreio de Cancro Colorretal abordados, reunimos vários artigos que procuram aprofundar e comparar cada uma das técnicas. Para isso, pesquisamos no PubMed utilizando uma combinação de palavras-chave: “Colon Cancer Screening”, “Occult Blood Test”, “Colonoscopy”, “Fecal immunochemical test”, “Colorectal cancer”, “Guidelines” e “Effectiveness”. A pesquisa foi complementada através da utilização de palavras-chave nas bases de dados UpToDate, The Global Cancer Observatory e National Center for Biotechnology Information. Foi, ainda, considerada a última norma publicada pela Direção Geral da Saúde relativa ao Programa Nacional para as Doenças Oncológicas, acerca do Rastreio Oportunístico do Cancro do Cólon e Reto.



Resultados

A controvérsia relativa ao melhor teste de rastreio de CCR assenta sobre dois métodos específicos: a Colonoscopia e Pesquisa de Sangue Oculto nas Fezes (principalmente pelo teste imunoquímico fecal - FIT). Persiste a dúvida relativamente a qual o método mais indicado. Esta secção centra-se na comparação destas duas metodologias com objetivo de estabelecer os vários pontos que os distinguem.

Efetividade

Segundo as guidelines europeias de 2012⁽⁶⁾, estima-se que a PSOF permita uma redução na mortalidade por CCR de 14 a 16%. Num outro estudo, foi demonstrado que o rastreio por pesquisa de sangue oculto nas fezes reduz significativamente o risco relativo de mortalidade por cancro colorretal, evitando 1 em cada 6 mortes.⁽⁷⁾ Dentro dos testes de PSOF, o que apresenta maior especificidade para deteção de CCR é o teste imunoquímico fecal (FIT), estimada em 94%⁽³⁾, pela menor suscetibilidade a falsos positivos provocados por hemorragia digestiva alta. O FIT apresenta sensibilidade de 70 a 75% para deteção de CCR, 20% a 25% para adenomas avançados e menos de 5% para pólipos serrados avançados.⁽⁸⁾ A qualidade do rastreio varia com as condições de armazenamento (tempo e temperatura) e quantidade da amostra.^(8,9)

Relativamente à eficácia da colonoscopia, foi relatada uma redução de 68% na mortalidade e de 43% a 56% na incidência de CCR.⁽³⁾ É importante considerar que a colonoscopia permite a deteção e remoção das lesões, sendo um método tanto diagnóstico como terapêutico.^(3,8) A sensibilidade deste método é de 75 a 93% para a deteção de CCR e pólipos adenomatosos, principalmente quando realizada por médicos especializados.^(8,9)

Os benefícios da colonoscopia são altamente dependentes da experiência, habilidade e atenção do médico operador, bem como da realização de controlos de qualidade dentro dos cuidados de saúde.⁽⁸⁾

Custos

O rastreio de toda a população com risco médio para desenvolver CCR seria extremamente caro. É importante ponderar que o custo da não-deteção de um cancro curável ou da não-prevenção de um cancro por excisão de pólipos pré-malignos poderá ser superior.⁽³⁾ As análises de custo-efetividade demonstram que a existência de um plano de rastreio de CCR constitui uma medida com impacto económico positivo. Este impacto é dependente da percentagem de população alvo abrangida pelo teste.⁽³⁾

O recurso a métodos invasivos apenas em doentes com FIT-positivo implica a realização de cerca de metade das colonoscopias por ano de vida ganho, representando uma redução significativa dos custos relativos aos estudos endoscópicos.⁽³⁾

Complicações

A colonoscopia é o único método passível de causar danos diretamente ao indivíduo. Uma meta-análise demonstrou que a taxa de complicações média global, em doentes com 65 anos ou mais, foi de 26 por 1000 procedimentos realizados, dos quais 6.3/1000 corresponderam a eventos gastrointestinais (como hemorragia, perfuração) e 19/1000 a eventos cardiopulmonares. Em cada 1000 procedimentos realizados, uma das complicações culminava com a morte do indivíduo, sendo a mortalidade estimada cerca de 1/1000.⁽⁸⁾

Os riscos processuais deste teste de rastreio, aumentam com a presença de comorbilidades, aumento da idade, realização de polipectomia e menor



experiência por parte do médico operador.⁽⁹⁾

Não há associação descrita de complicações resultantes do uso de métodos de PSOF, logo, o recurso a estes exames, prévio à colonoscopia, reduz significativamente a realização da mesma e, assim, o número de complicações que desta advém.⁽³⁾

Tempo de intervalo

A necessidade de realização anual dos testes FIT é desvantajosa, na medida em que taxas de adesão aos testes anuais são baixas (14% ao longo de 3 anos em alguns estudos). Para além disso, a necessidade de realização anual da intervenção acarreta elevados custos para a saúde.⁽⁸⁾

Em contrapartida, a colonoscopia requer um tempo de intervalo mais longo entre os testes de triagem, em média de 10 anos (em doentes de baixo risco), podendo motivar a sua implementação em locais onde a triagem programática de CCR é desafiante.⁽³⁾

Adesão

Os rastreios fecais são métodos simples e não invasivos que não requerem restrições dietéticas, medicamentosas, preparação prévia ou período de recuperação pós-sedação. Podem ser realizados no domicílio, sem implicar ausência no trabalho ou deslocação para serviço de saúde.⁽⁸⁾ Este método possibilita uma triagem direta aos doentes como uma abordagem primária ou quando uma visita presencial não é possível ou segura de ser realizada, como se assistiu durante a pandemia de SARS-CoV-2.⁽¹⁰⁾

A colheita de fezes pode constituir um entrave à adesão aos rastreios fecais, na medida em que pode ser considerado desconfortável para alguns doentes. No entanto, a maioria das pesquisas indicam que os doentes preferem os testes não invasivos aos invasivos, com taxas de adesão globalmente maiores.⁽⁸⁾

No que diz respeito à colonoscopia, esta requer certos ajustes dietéticos e medicamentosos, assim como uma preparação intestinal rigorosa, que pode levar à ocorrência de distúrbios eletrolíticos ou desidratação. Este método implica sedação, sendo necessário, após o exame, um período de recuperação e acompanhamento pós-alta. Todos estes fatores podem contribuir para uma menor adesão⁽⁹⁾. Verificou-se uma variação nas taxas de adesão a este procedimento (de 38% a 42%) justificada por fatores como perda de dias de trabalho, salários não compensados e custos de deslocação e/ou de alojamento.⁽⁸⁾

Discussão

O rastreio provou reduzir a incidência e mortalidade por CCR, através da deteção e remoção de adenomas colorretais. Os efeitos negativos do rastreio incluem os falso-positivos (que acarretam danos psicossociais), falso-negativos e complicações decorrentes da realização dos métodos de rastreio (complicações da colonoscopia).⁽⁷⁾

Independentemente da existência destes efeitos, as consequências devastadoras na saúde da ausência de um programa de rastreio justificam a sua existência, independentemente dos métodos de rastreio a utilizar.

Concluimos que o rastreio endoscópico é o método de rastreio mais eficaz, mas devem ser tidas em conta as suas desvantagens como as complicações associadas, elevado custo e dependência das características do médico operador, destacando a importância dos esforços contínuos de controlo de qualidade por parte dos serviços de saúde. Salientamos também a necessidade de avaliar cada doente relativamente ao seu risco para complicações decorrentes do processo, tendo em conta o custo-benefício, bem como a necessidade de disponibilizar uma



alternativa não invasiva de forma a encorajar uma maior abrangência populacional.

Relativamente ao PSOF (FIT), concluímos que a sua disponibilização em primeiro plano é vantajosa na medida em que, não só permite uma redução no número de colonoscopias a realizar (com consequente redução de complicações e custos associados), como também contribui para uma maior adesão populacional, pelo menor desconforto e estigma associados. Além destes fatores, o processo é facilitado na medida em que é mais rápido, exige menos recursos (material, sedação e formação médica) e permite o “bypass” do contacto do doente com os cuidados de saúde primários (principalmente relevante em contextos pandémicos, como o atual). A sensibilidade do FIT é claramente a sua principal desvantagem, especialmente em lesões percursoras, sendo que, se possível, o seu aumento mostrar-se-ia vantajoso. A incapacidade de o realizar com intenção curativa, associado à menor sensibilidade, levanta a questão relativamente à possibilidade de se recorrer ao FIT como método único em programa de rastreio. De qualquer das formas a sua existência é fundamental principalmente com o objetivo de abranger indivíduos que se recusariam a realizar rastreio por métodos invasivos.

Finalmente, sempre que possível, a escolha do teste de rastreio deverá ser uma decisão partilhada com o doente, tendo em conta as suas preferências. Esta toma de decisão partilhada é consistente com o princípio do cuidado centrado no doente e resulta numa maior adesão ao rastreio. Infelizmente, pode gerar dúvidas entre os profissionais de saúde sobre qual o teste a recomendar e entre os doentes sobre qual escolher, assim, as indicações devem ser claras e, quando necessário,

deve recorrer-se sempre a métodos invasivos.⁽³⁾

Atualmente o rastreio é oportunista, dependendo de um contacto prévio do doente com os cuidados de saúde, só após o qual é solicitada a realização do rastreio. O objetivo para o futuro é generalizá-lo para toda a população, solicitando-se a realização do exame por exemplo, por correspondência, no sentido de abranger uma maior percentagem da população. A maior abrangência populacional pelo programa de rastreio vai sempre suplantar a metodologia de rastreio utilizada, sendo este o grande enfoque na melhoria das estatísticas e gastos associados ao cancro colorretal.

Agradecimentos

Aos nossos orientadores Dra. Daniela Ferreira e ao Dr. Paulo Salgueiro, pelo apoio e disponibilidade na orientação deste projeto e pelo esclarecimento de todas as dúvidas que nos surgiram. Aos professores das unidades curriculares de Terapêutica Geral I e II, Prof. Dr. Humberto Machado, Prof. Dr. Jorge Neves dos Santos, Prof. Dr. António Marques, Prof. Dr. José Romão e Prof. Dr. Jorge Dore, por nos terem dado a possibilidade de realizar este projeto no âmbito das XXXI Jornadas de Terapêutica.

Bibliografia

- [1] Dias Gonçalves Sobral Camões M. Prevenção do Cancro Colorretal [Licenciado]. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2016.
- [2] Gatta G, Capocaccia R, Sant M, Bell C, Coebergh J, Damhuis R, et al. Understanding variations in survival for colorectal cancer in Europe: a EURO CARE high resolution study. Gut. 2000;47(4):533-8.
- [3] Liang PS, Dominitz JA. Colorectal cancer screening: Is colonoscopy the best



- option? Medical Clinics. 2019;103(1):111-23.
- [4] Strul H, Arber N. Fecal occult blood test for colorectal cancer screening. Annals of oncology. 2002;13(1):51-6.
- [5] Direção-Geral da Saúde (DGS). 2014. Norma nº 003/2014 de 31/03/2014 atualizada em 06/11/2014:"Rastreio oportunístico do Cancro do Cólon e do Reto".
- [6] Von Karsa L, Patnick J, Segnan N. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. –Executive summary. Endoscopy. 2012;44(S 03):SE1-SE8.
- [7] Hewitson P, Glasziou PP, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007(1).
- [8] Ahlquist DA. Stool-based tests vs screening colonoscopy for the detection of colorectal cancer. Gastroenterology & hepatology. 2019;15(8):437.
- [9] Doubeni C. Tests for screening for colorectal cancer [Internet]. Uptodate.com. 2020
- [10] Doubeni C. Screening for colorectal cancer: Strategies in patients at average risk. UpToDate, Waltham, MA(Accessed on July 3, 2017). 2016.



Prémio
*Silva
Araújo*



Toxicidade Hepática Imunomediada por Inibidores do Checkpoint Imunológico: Análise Retrospectiva da Experiência de um Hospital Terciário

Autores: Ana Pinto; Ana Pires; Beatriz Marques; Bruna Silva; Carolina Morgado; Cláudia Cardoso; Eduarda Paiva; Mafalda Barroso; Rita Demay; Rita Tomaz; Rita Penha; Silvana Ribeiro.

Tutor: Joana Silva

Abstract

Os inibidores do checkpoint imunológico (ICI) mudaram o paradigma do tratamento da terapia do cancro. Apesar da sua eficácia, as ICIs ocasionalmente induzem eventos adversos imuno-polarizados (irAE), que podem afetar vários órgãos, nomeadamente o fígado. O objetivo deste estudo é realizar uma descrição clínica abrangente das lesões hepáticas (LH) associadas a ICI através de uma análise retrospectiva entre uma coorte de 151 pacientes. Utilizamos tanto os critérios da Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) e critérios de Drug Induced Liver Disease (DILI) para definir a Lesão Hepática Associada à Imunoterapia (LHAI). Dos dados obtidos, 76,8% doentes eram homens e a idade mediana ao início do tratamento era de 64 anos. 8 doentes desenvolveram LH $\geq$ grau 3, dos quais 5 tinham metástases e apenas 3 classificadas como LHAI. Todas as LHAI tinham padrão colestático e foram tratadas com corticoterapia (CT), com resultado favorável em todos os doentes. De entre 10 doentes com doença hepática prévia, 2 desenvolveram LH grau 2. Conclui-se que a LHAI é um fenómeno pouco frequente, mesmo em doentes com doença hepática prévia, com predominância de padrão colestático.

Palavras Chave: Inibidores do checkpoint imunológico, Inibidores CTLA-4, PD-1 e PD-L1, Lesão hepática autoimune, Hepatotoxicidade, Padrão colestático.

Introdução

A imunoterapia como foco facultar o sistema imunológico (SI) do próprio doente, a reconhece células malignas como uma ameaça e a destruí-las eficazmente. Dentro desta abordagem, surgem os ICI, anticorpos monoclonais que têm como alvo os principais checkpoints: CTLA-4, PD-1 e PD-L1. Os anticorpos dirigidos aos dois últimos impedem a anergia induzida pela sua ligação, mantendo os linfócitos T (LT) ativos.

Métodos

Este estudo retrospectivo foi conduzido no Centro Hospitalar e Universitário do Porto com aprovação do Departamento de Ensino, Formação e Investigação (DEFI), Comissão de Ética e do Conselho de Administração do CHUP.

Doentes: Foram incluídos doentes com mais de 18 anos, expostos a um ou mais ICI entre 15/03/2015 e 15/12/2019, com seguimento em consulta de Oncologia até 2 meses após início da terapêutica com ICI. Foram excluídos doentes que perderam seguimento durante ou após início da terapêutica.

Os dados foram colhidos através da



consulta manual de processos clínicos eletrónicos, da avaliação dos métodos auxiliares de diagnóstico disponíveis, e de notas clínicas escritas em diários médicos

Informação clínica: Inclui dados demográficos; co-morbilidades classificadas através do Score de Charlson, doença auto-imune e tabagismo à data do início da terapêutica; fatores oncológicos (tipo de neoplasia subjacente, presença de metástases hepáticas); tipo e duração da terapêutica com ICI e a ocorrência de EAir não-hepáticos; dados biológicos (AST, ALT, BT, FA, GGT, contagem de leucócitos e plaquetas, Hb, PCR e rácio normalizado internacional). Não foi feita colheita de informação quanto ao consumo alcoólico.

Hepatotoxicidade (HT): Classificamos a LHAi segundo CTCAE e critérios de DILI segundo a definição da European Association for the Study of the Liver (EASL). Desta forma, cruzando os critérios CTCAE e EASL foram considerados os doentes com $ALT \geq 5-20X$ o limite superior do normal (LSN) mais os doentes com elevações da FA $\geq 2X$ LSN. Em doentes com análise hepática anormal previamente à instituição da terapêutica, o LSN é substituído pelos valores médios basais obtidos anteriormente ao início dos EAir.

O padrão de LH foi classificado utilizando o valor R (ratio de atividade e $(ALT/LSN) / (FA/LSN)$): padrão “hepatocelular” se $R > 5$; padrão “colestático” se $R < 2$; padrão misto se $2 < R < 5$.

Foram registados sinais clínicos e sintomas aquando da LHAi, e valores analíticos prévios ao início da terapêutica com ICI (até 3 meses). Doentes com outras causas identificadas para LH aguda foram excluídas da categoria de LHAi. Em casos aplicáveis, foram avaliadas as histologias hepáticas.

A definição de doença hepática prévia foi determinada pela Eco ou TAC abdominal

para a deteção de lesões focais do fígado ou vias biliares.

Os outcomes avaliados incluíram: (1)suspensão definitiva de ICI, (2)suspensão transitória de ICI, (3)alteração da dose de ICI; recorrência da LHAi após retratamento com ICI; (4)ocorrência de insuficiência hepática aguda; (5)morte relacionada com EAir hepáticos; (6)necessidade de tratamento com corticoide; necessidade de outras terapêuticas imunossupressoras; (7)tempo até $ALT < 5 \times LSN$.

Análise estatística: Foi efetuada análise descritiva para sumarizar os dados colhidos. Os dados são apresentados como mediana e amplitude interquartil (AIQ) ou média e desvio padrão (DP), para variáveis contínuas, após verificação de distribuição normal ou não, respetivamente, com teste Kolmogorov-Smirnov.

Resultados

Características gerais: Foram incluídos 151 doentes no estudo (76,8% homens). Destes, 5 receberam terapêutica anti-CTLA-4, 145 terapêutica anti-PD-1/PD-L1 e 1 recebeu terapêutica de combinação. A idade média dos doentes foi de 63,4 anos. A neoplasia pulmonar foi o tumor maligno subjacente mais comum (49%). Foram registados 47 EAir não-hepáticos de todos os graus, sendo a toxicidade cutânea a mais comum (8,6%), seguida da endócrina (7,9%).

LH: 8 doentes apresentaram LH. Em 5 não se classificou como LHAi, por terem metástases hepáticas concomitantes. Dos 10 doentes com patologia hepática prévia, um doente apresentou LH de grau 2.

LHAi: Dos 3 doentes com LHAi, 2 eram homens, com uma média de idade de 63,7 anos. Nenhum dos doentes apresentava LH pré-existente.

Um doente apresentou LHAi 1 mês após a suspensão do nivolumab. Nos outros, a



duração mediana desde a iniciação dos ICI até LHA foi de 84 dias e/ou 4 ciclos de ICI. Quanto aos valores máximos das provas da função hepática: ALT mediana 245U/L, FA 627U/L e BT 0,67mg/dL. Nenhum doente apresentou sinais ou sintomas.

Todos os doentes apresentaram padrão de colestase e nenhum foi submetido a biópsia hepática. Num doente verificou-se aumento do calibre da via biliar principal, sem causa obstrutiva aparente.

Todos os doentes iniciaram CT com resposta favorável e descida das enzimas hepáticas, com normalização da bioquímica hepática em tempo mediano de 150 dias. Nenhum teve necessidade de outras terapêuticas imunossupressoras. Não houve relatos de sintomas ou necessidade de internamento. Não foram relatados casos de insuficiência hepática nem de mortes relacionadas com LHA.

Dos doentes com LHA, 2 suspenderam definitivamente ICI. Um foi submetido a retratamento com a mesma terapêutica ICI e dosagem sem recorrência da LH. Um doente não suspendeu ICI, apresentando melhoria apenas sob CT.

É de destacar que 5 doentes com metastização hepática prévia ao tratamento desenvolveram LH, com uma duração mediana desde a iniciação da ICI até LH de 45 dias e/ou 2 ciclos de ICI. 2 doentes desenvolveram LH, suspenderam o tratamento e faleceram semanas depois, tendo a LH ocorrido em contexto de progressão de doença. Outra doente com melanoma desenvolveu LH colestatia após 4 ciclos de ipilimumab, considerando-se falência de tratamento e sua suspensão. Iniciou CT. 5 meses após, iniciou nivolumab, com melhoria do perfil hepático.

Relativamente aos 37 doentes com doença hepática prévia ao ICI, 27 com metástases hepáticas, 3 com sinais imagiológicos de esteatose hepática, 2

com exposição prévia ao vírus da hepatite B, mas sem infeção ativa; 5 com história passada de infeção crónica pelo vírus da hepatite C. Destes últimos, 4 apresentavam fibroscan $\leq 9,5$ e 1 apresentava fibroscan $> 9,5$. Um dos doentes apresentou-se com hepatite C crónica não tratada, outro apresentava cirrose por outras causas e um sofria de carcinoma hepatocelular (não em tratamento). Apenas um doente com doença hepática prévia apresentou LH aguda grau 2 segundo CTCAE após o 4o ciclo, retomando o fármaco ao 7o ciclo, conseguindo terminar 16 ciclos sem nova elevação das enzimas hepáticas.

Discussão

Neste estudo realizado num único hospital terciário português, num seguimento de 4 anos, 2% dos doentes com ICI desenvolveram LHA grau 3 ou 4 de acordo com o CTCAE e DILI. Estes dados confirmam a raridade deste EAir, cuja incidência na literatura é cerca de 1-10% dos doentes em monoterapia com ICI. A LHA é mais rara aquando da monoterapia com anti-PD-1 ICI, com uma incidência relatada de 1-4% dos doentes, o que provavelmente explica a nossa baixa taxa, uma vez que a maioria dos nossos doentes foram tratados com esta classe de ICI.

Diagnóstico: Dada a ausência de biomarcadores específicos, o diagnóstico do LHA continua a ser um diagnóstico de exclusão. Todos os casos de HT foram diagnosticados com base em avaliação analítica e nenhum apresentou alterações clínicas. A apresentação da LH relacionada com anti-CTLA-4 continua a ser altamente heterogênea.

Um problema relacionado com a caracterização de LHA prende-se com o tipo de classificação de LH que é utilizado. Os critérios CTCAE diferem do que é convencionalmente considerado uma LH



grave com base nos critérios de DILI da EASL, apresentando um desafio na monitorização e gestão da HT induzida por ICI, e perda de casos quando padrão colestatístico.

Padrão da LH: O padrão bioquímico de LHA tem sido reportado com predomínio da elevação das aminotransferases, o que reflete lesão hepatocelular, mas não está definida uma assinatura bioquímica, havendo outros estudos a evidenciar predomínio de padrão colestatístico. Na nossa população, os 3 doentes apresentaram-se com padrão de colestatose e num dos casos também se verificou dilatação das vias biliares. Estes achados sugerem que os distúrbios das vias biliares nos EAir hepáticos poderão ocorrer a nível microscópico. As células epiteliais biliares expressam ligandos PD-1, mas não expressam ligandos CTLA-4. Nos nossos doentes, as LH do tipo colestatístico ou do tipo misto foram mais frequentes provavelmente porque todos os casos ocorreram com anti-PD1, sugerindo que a inibição da via de checkpoints imunológicos por anti-PD-1 ou PD-L1 poderá ser a causa de distúrbios biliares nas EAir hepáticas.

Timing da ocorrência: Os EAir geralmente desenvolvem-se nas primeiras semanas a meses. Porém, podem aparecer a qualquer momento, incluindo após cessação da terapêutica. A semivida terminal do nivolumab foi reportada como 12 a 20 dias mas outros mostram uma ligação deste aos LT superior a 20 semanas, podendo explicar este caso e a necessidade de seguimento cuidadoso pós término de ICIs.

Patologia: Na nossa coorte, a biópsia hepática foi obtida em apenas 1 doente que apresentava LH aguda refratária à CT. Nesta verificou-se metastização hepática difusa. Assim, a refratariedade à CT pode ser um critério de estudo, antes de prosseguir com novas terapêuticas,

podendo estar perante outras etiologias não relacionadas com EAir-ICI. A HT causada pela terapêutica com anti-CTLA-4 mostrou um padrão específico granulomatosa associada a atividade necrótica e inflamatória lobular severa, depósitos de fibrina e endotelite venosa central. A LH resultante da terapia com ICI não apresenta as alterações típicas observadas na hepatite autoimune, devendo referir-nos a esta a como hepatite imunomediada em vez de hepatite autoimune-like.

Tratamento: Na nossa coorte, a abordagem da LHA não foi uniforme, o que não representou diferentes *outcomes*. Isto reflete que a gestão ideal dos EAir ainda está por determinar. Recomenda-se que na LHA de grau 3-4 a terapia com ICI seja permanentemente descontinuada e iniciada CT, adicionando micofenolato de mofetil em 2a linha. Alguns artigos defendem que a suspensão do ICI é suficiente, e que os corticosteróides não devem ser administrados, ou em baixas doses. Um doente reiniciou a toma do ICI, sem recorrência da LHA. Os dados sobre retratamento com ICI são limitados.

Metastização hepática: Evidenciamos a relação entre a presença de metástases hepáticas prévias e o grau de LH após o tratamento. Emerge a possibilidade de doentes com metástase hepática prévia sofrerem mais LHA, ou de a LH estar relacionada com a progressão da doença.

Populações de risco: Na nossa coorte, a alteração hepática prévia, que não metastização, não foi fator de risco para o desenvolvimento de LHA. A ausência de definição histológica na avaliação de doença hepática e a baixa incidência de LHA poderão ser fatores limitantes nesta conclusão. Não há certezas sobre como avaliar o impacto da doença hepática pré-existente na avaliação da LH induzida por fármacos, levando a um debate sobre os melhores critérios para marcar lesões



agudas / subjacentes.

Na nossa coorte, 2 doentes com hepatite B prévia não desenvolveram EAir. Um doente com hepatite C crónica não tratada desenvolveu HT grau 2 com subida de carga viral, mas a suspensão transitória do ICI levou a evolução favorável. Os ensaios de terapias ICI excluía, por norma, doentes com história de infeções víricas crónicas. No entanto, casos sugerem que os ICI podem ser seguros e eficazes em doentes com HBV ou HCV.

Conclusão

A discrepância nos sistemas de classificação e na abordagem aos EAir traduzem o desafio que ainda constitui a abordagem à gestão da LHAi. Surgem questões de possível desenvolvimento como: a maior correlação entre os padrões bioquímicos e as características histológicas da LHAi, um seguimento mais cuidadoso do perfil hepático após término do ICI, e melhores critérios para marcar lesões agudas/ subjacentes como o estudo histológico de LH pré-existentes. A metastização hepática é um desafio da LHAi, sendo importante perceber o seu papel enquanto fator de risco, e a distinção entre LHAi e progressão de doença.

Referências

Andrade, R. J., Aithal, G. P., Björnsson, E. S., Kaplowitz, N., Kullak-Ublick, G. A., Larrey, D., ... & European Association for the Study of the Liver. (2019). EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *Journal of hepatology*, 70(6), 1222-1261.

Article R. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018;(378):158–68 - Boutros C, Tarhini A, Routier E, Lambotte O, Ladurie FL, Carbonnel F, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. 2016;(May).

Gelsomino F, Vitale G, D'Errico A, Bertuzzi C,

Andreone P AA. Nivolumab-induced cholangitic liver disease: a novel form of serious liver injury. *Ann Oncol*. 2017;28(3):671–671.

Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis , treatment and follow-up † Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* [Internet]. 2017;28 (Supplement 4):iv119-iv142. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx225>

Imoto K, Kohjima M, Hioki T, Kurashige T, Kurokawa M, Tashiro S, et al. Clinical Features of Liver Injury Induced by Immune Checkpoint Inhibitors in Japanese Patients. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019;

James Larkin, Vanna Chiarion-Sileni RG. correspondence Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23– 34.

Jeung H, Oh SE, Kim JH. Immune-related Adverse Events : Overview and Management Strategies for the Use of Immune Checkpoint Inhibitors. *J Rheum Dis*. 2019;26(4):221–34.

Kamihira T, Shimoda S, Nakamura M, Yokoyama T, Takii Y, Kawano A, et al. Biliary Epithelial Cells Regulate Autoreactive T Cells: Implications for Biliary-Specific Diseases. *Hepatology*. 2005;41(1):151–9.

Martin E De, Michot J, Papouin B, Marabelle A, Guettier C, Samuel D, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors Characterization of liver injury induced by cancer. *J Hepatol* [Internet]. 2018;68(6):1181–90. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.033>

Osorio JC, Ni A, Chaff JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(3):583–9.

Samaan MA, Pavlidis P, Papa S, Powell N, Irving PM. Gastrointestinal toxicity of immune checkpoint inhibitors : from mechanisms to management. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2018;15(4):222–34. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2018>.

Services H. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Natl Cancer Institute.



Prevalence of hypertension at hospital admission for elective surgery: modifiable and non-modifiable factors

Autores: Ana Rita Carvalho Araújo, Bruno Miguel Machado de Oliveira, Carolina Perez da Costa de Albuquerque Duque, Gabriela Figueiredo e Sousa, Inês Carlota Carvalho da Silva, Mafalda Taveira da Fonseca Barreira Calheiros, Maria do Carmo Pinto Leite de Bragança, Maria Soares Davim Abrantes, Mariana Beatriz Mendonça Monteiro, Rita Duarte Soares Bianchi de Aguiar, Sílvia Inês de Sousa e Castro.

Orientador: Carla Cavaleiro.

Co-Orientador: Andreia Filipa Sá, Sofia Fonseca Lourenço.

Abstract

This study aims to assess the prevalence of high blood pressure (SBP $\geq$ 140mmHg and/or DBP $\geq$ 90mmHg) in patients scheduled for elective surgery at hospital admission. Additionally, the authors intend to identify which modifiable and non-modifiable risk factors are associated with excessive blood pressure values in this population.

Palavras-chave: high blood pressure; elective surgery; anesthesia; modifiable predictors; peri-operative period

Introduction

Arterial hypertension (HTN) is an important cause of morbidity and premature mortality worldwide. In order to better understand its impact as a chronic disease on global health, development of epidemiological studies is crucial to identify and signalise populations at risk.

According to the European Society of Hypertension and Cardiology, hypertension is defined by a systolic pressure equal to or greater than 140 mmHg and / or a diastolic pressure equal to or greater than 90 mmHg (1). Its prevalence increases with age, with 44% of the European population estimated to be hypertensive. Just like the European numbers, in Portugal, the prevalence of HTN in the adult population is close to 42% and is estimated that its control is achieved only in 29% of the cases (2)(3).

Widely studied, hypertension is identified as a risk factor for the development of cardiovascular disease, which can contribute to the insidious dysfunction of

several organs and systems (1). A continuous and independent relationship between the severity of arterial hypertension and the increased incidence of myocardial infarction, heart failure, stroke, peripheral arterial disease and kidney disease is known. It is even estimated that hypertension may contribute to 45% of all deaths from heart disease, and up to 51% of deaths from stroke (4).

Within the perioperative period, patients with untreated/uncontrolled hypertension, when submitted to anesthetic and surgical procedures may have significant hemodynamic lability, with increased morbidity. There is also evidence that for ages below 50 years there is an association between isolated diastolic hypertension and higher postoperative mortality. At older ages, systolic hypertension seems to be a more relevant risk factor (4)

Hypertension is the principle and the most frequent modifiable cardiovascular risk factor, which is why its screening and



treatment assume a central importance in preventive strategies. The presence of high blood pressure values in the preoperative evaluation is associated with an aggravated risk of persistent HTN, so its signalling, surveillance and early study are extremely relevant and should motivate guidance by the attending physician.

In Portugal, the literature on the prevalence of high blood pressure in patients proposed for elective surgery is still scarce. Thus, it would be important to understand the real dimension of the problem in order to develop effective screening and referral programs for a better preoperative optimisation of these patients.

Methods

After institutional approval by Department of Quality and Risk Management of Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP), the authors collected data from patients proposed for elective surgery between october and december 2019 to audit the prevalence of high blood pressure. All patients were assessed prior to admission to surgical wards, at Preoperative Surgical Clinic of CHUP.

During the investigation period and according investigators availability, a questionnaire was completed. The questionnaire included the following variables: age; gender; known arterial hypertension; number of antihypertensive drugs; active smoking; previous smoking; alcohol consumption; practice of physical exercise; dyslipidemia; obstructive sleep apnea syndrome; snoring; daytime sleep; night-time breathing break; night ventilation therapy; neck circumference greater than 40 centimeters; surgical intervention due to neoplasm; anxiety and depression on a scale of 1-100. STOP-BANG questionnaire was used to establish the risk of obstructive sleep apnea (OSA).

Other parameters such as systolic blood pressure (SBP)(mmHg), diastolic blood pressure (DBP) (mmHg), heart rate (bpm), weight (kg), height (m) and body mass index (BMI) (kg/m^2) were collected by nursing team.

Blood pressure values were considered as the mean of two different measures. High blood pressure was defined as a systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg (6).

Non-collaborating patients or patients under 18 years old were excluded from the study.

Descriptive and comparative statistics were performed using software IBM® SPSS® Statistics v.26 (National Opinion Research Center, USA). Numerical variables were expressed as mean values; standard deviation (SD) and categorical variables were shown as absolute numbers and percentages. To analyze the association between categorical and numerical variables with hypertension, X2 Pearson and Correlation Pearson tests were used, respectively. All variables were included in a uni- and multivariate logistic regression analysis. All p values less than 0.05 were considered as statistically significant.

Results

According investigators availability during the investigation period a total of 402 patients were included in our study in 36 days. The majority (57.2%) were male, and the median age of patients was 60 years old. Detailed characterization of the population is present in Table 1.

About half of our sample had a previous diagnose of arterial hypertension (49%, $n=197$) and were under antihypertensive drugs.

High blood pressure measures were reported in approximately 40% of our population ($n=155$). Among these subjects, 61.7% were already diagnosed



with arterial hypertension and complied with antihypertensive drugs. The majority of them were on two or more of antihypertensive drugs. Half of the patients with high blood pressure had more than 64 years old and the prevalence of high isolated systolic pressure was more common than high isolated diastolic pressure. In 7% of cases both systolic and diastolic pressures were elevated.

Approximately 20% of the study population had BMI above 30.0 kg/m². According to STOP-BANG risk score, 41,8% of patients admitted for elective surgery had a high risk of SAOS and more than 50% had high arterial blood pressure in preoperative measures. The non-invasive ventilation therapy was registered in 20 patients.

The investigators observed a positive relation between STOP-BANG risk score, previous diagnose of hypertension and elevated arterial blood pressure values ($p=0.05$).

Table 2 shows the uni- and multivariate logistic regression analyses of the studied variables. Based on univariate logistic regression analysis, age (OR = 1.02; 95% CI 1-1.04), dyslipidemia (OR = 1.61; 95% CI 1.07-2.42), alcohol consumption (OR = 1.73; 95% CI 1.15-2.59) and diabetes (OR = 1.73; 95% CI 1.02-2.94) were positive predictors of having preoperative high blood pressure.

When considering the multivariate logistic regression analysis, the variable alcohol consumption (OR = 2.14; 95% CI 1.29-3.56) was the only positive predictor of having preoperative high blood pressure.

Discussion

Overcoming the prevalence of hypertension in Portuguese population (42%), this study shows that 49% (n=197) of patients admitted to elective surgery had previously diagnosed hypertension and were already taking antihypertensive medication. Despite ongoing treatment,

approximately half of these patients presented high blood pressure values (48%, n=95) at hospital admission. Elevated arterial blood pressure values were also seen in 60 patients with no history of arterial hypertension.

Concerning European and National epidemiological data, our population showed high blood pressure values exceeding European and Portuguese estimates of hypertension prevalence. This fact can be explained by some aspects: there was only one blood pressure evaluation period; anxiety levels might be elevated at hospital admission; and many of subjects admitted to hospital environment have increased comorbidities comparing with general population.

However, high blood pressure values should not be ignored, and surveillance strategies should be implemented. Actually, literature indicates that 55% of patients with “white-coat” high blood pressure have grade 1 hypertension and near 10% suffer from severe hypertension. Considering the cardiovascular risk of uncontrolled or underdiagnosed hypertension in surgical population, screening strategies should be carried out jointly with the attending physician in order to mitigate negative outcomes (1).

Analysing positive predictors of preoperative high blood pressure, it was possible to identify characteristics and comorbidities that, in future, can be used to signalize patients at risk, namely advanced age, dyslipidemia, alcohol consumption, diabetes, STOP BANG risk score and hypertension. Also, the majority of these predictors are modifiable, leading to a possible improvement of outcomes with pre-surgical optimization strategies.

Additionally, this study proposes that anxiety and depression are not good predictors of hypertension.

Conclusion



Not diagnosed or not controlled hypertension is a risk factor for increased morbidity during surgical procedures. Our study shows that a significant proportion of patients admitted at pre-surgical setting had elevated blood pressure values. Thereby, pre-surgical optimization should be developed in cooperation with attending physicians in order to decrease morbidity related to hypertension. For that, this study contributed as well with some modifiable positive predictors for high blood pressure that might help a proper triage and optimization prior to surgery.

Acknowledgments

First of all, we would like to thank all the General Surgery Service's collaborators that work at Central Block, without whom our work and data collection would have been much harder.

We would also like to thank the teachers of the Therapeutics, the ones who encouraged us since an early stage to prepare this project with the purpose of publish, especially Dr. Carla Cavaleiro, who supported and guided us in all the steps of the process.

A huge thank to all the patients, whom voluntarily allowed us to collect data and thus obtain the results presented in this research. Without them, this project wouldn't have been possible.

Finally, a tribute to our colleague Bruno Miguel, who contributed to this work, as his last project.

References:

1. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, (2018).
2. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003;289(18):2363-9.
3. Polónia J, Martins L, Pinto F, Nazare J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal: changes over a decade - the PHYSA study. *J Hypertens*. 2014;32(6):1211-21.
4. Wouters KGLPF. The patient with hypertension undergoing surgery. *Curr Opin Anesthesiol*. 2016.
5. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-60.
6. Howell SJ. Preoperative Hypertension. *Current Anesthesiology Reports*. 2018:25–31.



Persistência de dor pós-operatória após transplante hepático

Autores: Mafalda Isabel Almeida Paquete, Aline Chaves Bento, Ana Isabel Monteiro Veríssimo, Cristina Simões das Casas, Joana Alexandra Aguiar Coque Moura del Rio, João da Silva Pinheiro de Carvalho, José Alexandre Aguin Gantzias, José Luís de Magalhães Guimarães, Margarida Vinhas de Jesus Costa, Maria Francisca de Sá Oliveira Vasconcelos Escudeiro, Marta Vasconcelos Oliveira

Tutor: José Manuel Soares Malheiro Romão

Abstract:

O presente estudo foi realizado no âmbito da UC de Terapêutica Geral I/II durante o ano letivo 2019/2020. A sua importância advém da agressividade cirúrgica do transplante hepático e do pouco conhecimento acerca da potencial dor crónica desencadeada nestes doentes. Os dados foram colhidos consultando-se o registo clínico dos doentes submetidos a este procedimento entre janeiro/2015 e agosto/2019 no CHUP, seguindo-se um contacto telefónico. Concluiu-se que cerca de 25% da nossa amostra tinha dor crónica, sendo a sua intensidade baixa ou moderada e de fácil resolução.

Palavras-chave: Dor Crónica; Dor Crónica Pós-cirúrgica; Transplante Hepático; Auditoria Clínica.

Introdução

A Dor Crónica Pós-Cirúrgica (DCPC) é um problema no contexto dos cuidados de saúde, dado que, segundo estudos recentes, 1 em cada 10 doentes experienciam-na, assim como 1 ano após a cirurgia, 2,2% dos participantes experienciam dor crónica intensa. Além disso, também se verificou que o tipo de intervenção cirúrgica influencia a incidência e a intensidade da dor. ^[1]

Tendo isto em conta, torna-se imperativo utilizar uma definição consensual de dor crónica pós-cirúrgica. Segundo a IASP (International Association for the Study of Pain), esta está presente quando reúne os seguintes critérios:

- a. Dor persistente por mais de 3 meses após uma cirurgia (vários autores propuseram limites de duração entre 2 e 6 meses);
- b. Dor não presente antes da cirurgia ou que tem características diferentes ou com aumento de intensidade da dor pré-operatória.

- c. Dor localizada no local cirúrgico ou área referida;
- d. Outras causas de dor foram excluídas (exemplos: recorrência de cancro, infeção). ^[1]

Sabendo que a DCPC é uma problemática muito frequente, é de relevo reconhecer os doentes que estão em risco de a desenvolver. Alguns fatores de risco são a presença de dor crónica pré-operatória, dor pós-operatória mal controlada e ansiedade. ^[2]

Posto isto, é essencial a pesquisa de dor crónica após a alta de qualquer tipo de procedimento cirúrgico. Assim que se identifique um doente com dor crónica pós-cirúrgica, é fundamental realizar a caracterização dessa dor, pesquisando-se sempre a sua intensidade em repouso e com esforço moderado, uma vez que isto tem impacto na qualidade de vida do doente. Almejando otimizar a mesma, a abordagem terapêutica deve ser multidisciplinar e discutida com o doente. ^[2]



Quando todos estes fatores supracitados são integrados num protocolo de atuação no peri-operatório, contribuem para uma melhor qualidade e segurança dos serviços prestados à comunidade. Sendo assim, a reorganização intra-hospitalar subsequente seria, a longo prazo, uma mais-valia.^[2]

No caso concreto do Transplante Hepático, tendo em conta que é uma cirurgia de grande agressividade para o doente, seria de esperar que a dor decorrente do procedimento fosse intensa. No entanto, estudos dos anos 90 e 2000 revelam que a dor aguda pós-operatória aparenta ser menos intensa que a dor sentida após outros procedimentos cirúrgicos abdominais major e, consequentemente, o consumo de opióides para o seu tratamento é menor.^[3] Quanto à DCPC após transplante hepático, não há uma grande produção científica sobre o assunto, não sendo claro o motivo para esta escassez. Admite-se como possível que os doentes não experienciem Dor Crónica, pelo que não se queixam aos seus médicos. Outra alternativa é que a Dor Crónica exista nestes doentes, mas quando interpretada à luz da agressividade da cirurgia, seja subestimada pelos doentes e/ou pelos profissionais de saúde. Outra explicação para esta escassez é que a Dor Crónica seja de baixa intensidade (não tendo um grande impacto na qualidade de vida dos doentes) ou de fácil resolução (através de medicação “over the counter”), pelo que os doentes não procuram ajuda diferenciada. Para esclarecimento destas hipóteses, torna-se importante explorar a DCPC no Transplante Hepático, de forma a elucidar a sua existência e clarificar a prática médica, que é o objetivo do estudo realizado.

Para este efeito caracterizou-se a amostra de doentes submetidos a transplante hepático, no período desde 2015 a

08/2019, do ponto de vista sociodemográfico e clínico, avaliou-se a incidência e intensidade de dor crónica nos doentes após a cirurgia de transplante hepático e identificou-se a efetividade do seu tratamento, caso tenha estado presente.

Metodologia

A população em estudo inclui todos os doentes submetidos a transplante hepático no Centro Hospitalar da Universidade do Porto (CHUP) entre janeiro de 2015 e agosto de 2019.

A metodologia escolhida para a obtenção destes dados foi sob a forma de Auditoria Clínica, aprovado pelo Conselho de Administração, sob proposta do Departamento de Qualidade. Procedemos à consulta dos registos clínicos dos doentes de forma a caracterizar a patologia hepática inicial, o motivo para transplante, a sintomatologia posterior ao procedimento cirúrgico (presença ou não de dor aguda pós-cirúrgica) e o tratamento analgésico instituído peri-cirurgia.

De modo a completar esta informação, os doentes foram contactados por via telefónica e inquiridos acerca da presença de dor crónica associada ao transplante hepático e, caso esta existisse, as suas características, a medicação instituída e referenciação ou não para o seguimento na consulta de dor crónica.

Relativamente à aquisição, tratamento e análise de dados, os doentes foram submetidos a entrevista estruturada, entrevista essa baseada em excertos de questionários previamente validados para a língua e cultura portuguesas, e as informações obtidas colocadas numa plataforma para posterior estudo. Todos os dados foram anonimizados e foram utilizadas as plataformas Microsoft Excel e IBM SPSS Statistic versão 26.



Resultados

A. Persistência de dor pós-operatória após transplante hepático

A amostra em estudo é constituída por 217 indivíduos que foram submetidos a, pelo menos, um transplante hepático.

No decorrer desta auditoria, não foi possível entrevistar todos os doentes da amostra por três motivos: alguns dos doentes tinham falecido à data do contacto (52 indivíduos), outros não atenderam a chamada telefónica (42 indivíduos) e, de entre os que atenderam a chamada telefónica, alguns não mostraram disponibilidade para responder ao questionário (9 indivíduos).

Desta forma, a amostra fica reduzida a 114 respostas. Foi caracterizada a totalidade da amostra (217 indivíduos) no que respeita às variáveis conhecidas.

Não foram analisados individualmente os grupos dos indivíduos não contactados e não-colaborantes por se assumir a ausência de qualquer causalidade entre o facto de não atenderem ou não estarem disponíveis para participar no estudo e a sua situação clínica.

Caracterização da amostra

Amostra global

A amostra total disponibilizada para este estudo é constituída por 217 indivíduos que realizaram um total de 265 transplantes.

A distribuição dos motivos de transplante dos doentes da amostra global permite observar que mais de 50% dos transplantes são motivados por cirrose hepática. A polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) também é responsável por um número significativo de transplantes nos doentes da amostra (9%).

Óbitos

Dos 217 indivíduos deste estudo, 52 tinham falecido à data da aquisição dos dados (16 do sexo feminino e 36 do sexo masculino). No seu conjunto, realizaram um total de 84 transplantes.

Amostra de estudo

A amostra final de doentes inclui 114 indivíduos, dos quais 29 são do sexo feminino e 85 são do sexo masculino. No total, realizaram 124 transplantes.

Tabela I: Distribuição dos transplantes

S	NT	IDT (ano)	PMET (ano)
F	65	50,35	3,00
M	200	53,23	2,88
T	265	52,52	2,91

S, sexo; F, feminino; M, masculino; T, total; NT, número de transplantes; IDT, idade média à data do transplante; PMET, período médio decorrido entre transplantes em doentes multitransplantados.

A distribuição das etiologias de transplante dos doentes da amostra em estudo permite constatar que cerca de 55% dos transplantes foram motivados por cirrose hepática. Mais uma vez, a PAF é uma etiologia também a referir por corresponder a um número ainda significativo de transplantes (15%).

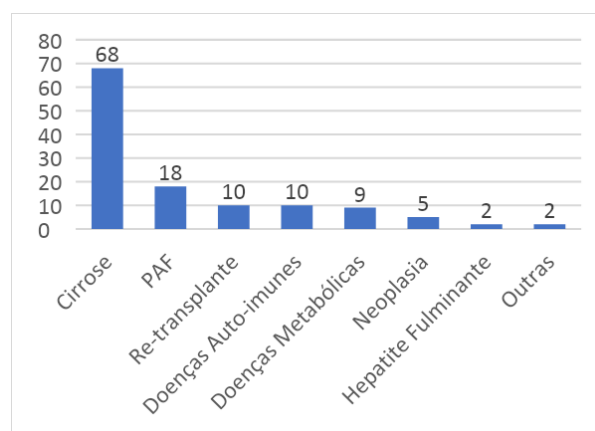


Figura 1: Distribuição das etiologias de transplante nos respondentes



Cirrose Hepática: inclui causa vírica, alcoólica, autoimune, mista, outras; Retransplante: falência de enxerto, trombose da artéria hepática, outras complicações de transplante; Patologias autoimunes: Cirrose biliar primária, Colangite esclerosante, entre outros; Doenças Metabólicas: Doenças genéticas e outras; Neoplasia Hepática: Carcinoma hepatocelular e outras neoplasias não associadas a cirrose; Outras: Etiologia desconhecida e NASH.

B. Estudo da prevalência da dor

Para o grupo dos respondentes analisam-se as respostas às questões 2 a 15 da entrevista a que foram submetidos.

Relativamente à caracterização socioeconómica desta amostra, constatamos que a maioria dos inquiridos se encontra reformada, o que já seria de esperar tendo em conta a sua situação clínica.

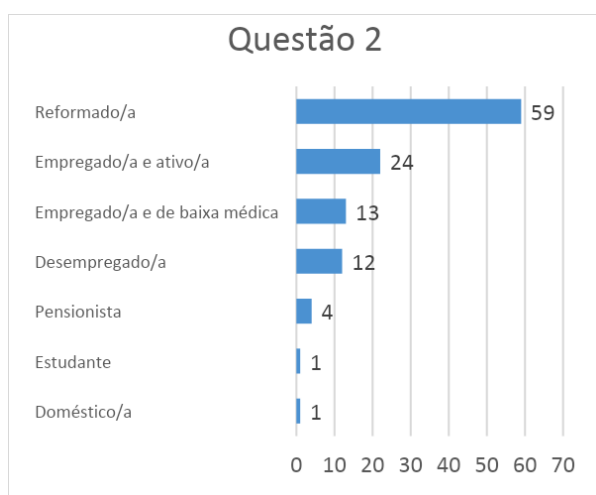


Figura 2: Qual é o seu estado laboral atual?

Relativamente à presença de dor aguda, da amostra em estudo, 25 dos doentes referiram dor no local de incisão no momento em que acordaram da cirurgia de transplante, o que corresponde a 22% da totalidade dos inquiridos. Este valor representa uma percentagem que se pode considerar significativa.

Dos 114 inquiridos, 26% afirmaram ter tido dor no local da incisão durante pelo menos 3 meses.

Para além disso, foi possível constatar que cerca de 60% dos indivíduos que referiam ter dor durante pelo menos 3 meses, responderam que apresentavam, no momento do contacto telefónico, dor no local da incisão. Tendo em conta o tempo decorrido desde a cirurgia, trata-se de um valor relativamente elevado e importante, considerando o impacto que a dor tem na qualidade de vida destes doentes.

Aproximadamente 28% dos doentes que reportaram ter dor crónica já não a referiam na semana anterior ao contacto telefónico. Para além disso, 7 dos inquiridos admitiram ter dor de intensidade média (3-5/10) no momento do questionário, comparativamente aos 9 doentes que reportaram a mesma intensidade de dor na semana anterior.

No que diz respeito às características da dor, a mais mencionada foi *dor do tipo picada*, tendo sido citada por 10 dos 18 doentes que referiram ter dor na semana anterior ao contacto telefónico. Para além disso, um número considerável de indivíduos também referiu que a dor surgia como *dormência*, *comichão* ou *queimadura*.

A esmagadora maioria dos doentes que apresentavam dor (93%) não foi encaminhada para Consulta de Dor Crónica. Apenas 2 doentes foram referenciados, sendo que somente 1 cumpriu a recomendação.

Sobre a necessidade de recurso a medicação para controlo da dor no local da incisão, 9 dos 29 indivíduos que responderam a esta questão admitiram a sua toma, tendo sido o paracetamol o mais comumente utilizado.

A maior parte dos doentes que referiu a toma de medicação para o alívio da dor revelou melhoria significativa, sendo que 7 em 9 dos doentes admitiram uma resolução da dor de 90 a 100%.



Discussão

Após a análise da informação obtida, verifica-se que aproximadamente 1/4 dos indivíduos inquiridos reportaram dor crónica, sendo que quase 2/3 desses tinham dor no local da incisão da cirurgia de transplantação no momento do contacto telefónico.

Sendo assim, após se identificarem os doentes com dor crónica, torna-se imperativo iniciar o seu seguimento e tratamento. No entanto, mais de 90% dos doentes que apresentaram dor crónica nunca foram encaminhados para a Consulta de Dor. Isto pode dever-se a:

- A dor ser de fácil resolução com um esquema analgésico simples, sem necessidade de investigação subsequente por um especialista.
- A dor crónica pós-cirúrgica ser desvalorizada pelo doente, à luz da agressividade do procedimento cirúrgico, de fatores socio-culturais e da relação médico-doente, levando a que o doente não reporte a dor sentida.
- Ou ainda, a possibilidade da dor ser desvalorizada pelo médico assistente, não se verificando o devido encaminhamento.

É também relevante referir que a dor crónica pós-cirúrgica motivou o recurso a analgesia em menos de 1/3 dos indivíduos. Para 80% destes doentes, o alívio resultante da terapêutica foi total ou quase total, sendo que, para a maioria dos inquiridos, o paracetamol foi suficiente para atingir um controlo adequado da dor. Desta forma, coloca-se a hipótese de que a resolução da dor com recurso a um esquema analgésico simples possa estar relacionada com a baixa/moderada intensidade da dor crónica, que nunca superou a intensidade 6/10. Este achado é intrigante, tendo em conta a complexidade da cirurgia e a considerável dimensão da ferida operatória.

Contudo, é de ressaltar a possível influência de alguns vieses nos resultados obtidos. A resposta à questão 3 “Recordar-se se tinha dor no local da incisão quando acordou da cirurgia de transplante hepático?” está sujeita a um viés de memória importante, dado que os doentes da amostra foram entrevistados 1 a 5 anos após serem transplantados. O mesmo viés aplica-se à questão 4 “A dor no local da incisão, se existente, prolongou-se por 3 meses ou mais?”, já que a pergunta remete para um período próximo à cirurgia de transplantação.

Na sequência do supracitado, e atendendo à dimensão da amostra, depreende-se que os resultados obtidos não são generalizáveis, sendo apenas representativos da amostra em estudo. Em adição, constatamos que, na impossibilidade de encontrar literatura previamente existente sobre este tema, não é possível comparar os resultados obtidos com resultados de outros estudos.

Agradecimentos

Queremos mostrar a nossa gratidão para com o Prof. Dr. José Romão, por todo o seu empenho e atenção durante a realização do trabalho, assim como ao Prof. Dr. Neves dos Santos, por nos dar a oportunidade de apresentar o trabalho nas Jornadas de Terapêutica e de concorrer ao Prémio Silva Araújo. Estes pequenos gestos mostram que o esforço investido na realização desta investigação não foi em vão e que o trabalho em equipa desenvolvido é valorizado pelos nossos docentes.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Carr DB, Morlion B. Pain After Surgery: What Health-Care Professionals Should Know [Internet]. Available from: <https://s3.amazonaws.com/rdcms->



iasp/files/production/public/2017GlobalYear/FactSheets/2.%20Health%20professionals.Carr-Arendt-EE_1485789510311_1.pdf?fbclid=IwAR3St4QCjDozZLSTS3LCucmq0oxMbfemgCeJxKfHhaFNeexbcLiHYce0VXM

[2] Lavand'homme P, r Pogatzki-Zahn E. Chronic Postsurgical Pain: Definition, Impact, and Prevention [Internet]. Available from: <https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/2017GlobalYear/FactSheets/4.%20Chronic%20Postsur>

gical%20Pain.LavandHomme-Zahn-EE_1485789834697_3.pdf?fbclid=IwAR0zrXX0aXz_CpOmmSVJ8PXbzSJGTQ5YyAEZKr-F-xQVaRb3H5Ak3PLk3ek

[3] Milan Z. Analgesia after liver transplantation [Internet]. 2015 [cited 2021Apr16]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4577640/?fbclid=IwAR0W_41til5BVvn-IIDoVoMjoXZSdzPbG92jFW2WZU8kNDudkcBrX1AyDwQ



Artificial intelligent model to predict Liver Transplantation Outcome

José Pedro Rodrigues

Abstract

Liver transplantation is a lifesaving therapy but also a challenge mainly due to the overwhelming disparity between the need for liver transplant and the shortage of donor organs. In this study, using artificial intelligence methods, a model was created to label of high-risk transplants, defined by patient death or graft failure within 1 year from the surgery. With 81.5% of accuracy and 81.5% of sensitivity it was possible to predict the outcome using only pre-operative variables; with an accuracy of 84.6% and a sensitivity of 85.2% it was possible to predict the outcome using pre and intra-operative variables. Similar results were obtained when the survival of the graft for less than one year; 82.1% of accuracy and 84.1% of sensitivity when only pre-op data were used and 81.1% of accuracy and 82.1% of sensitivity using pre and intra-operative data. Additionally, this model allowed the detection of individual variables that affect the patient and graft lifespan. The variables that proved to have a bigger impact on the survival of both, the patient, and the graft, were patient's sodium and bilirubin pre-operative, duration of surgery and the need of blood transfusion as well as donor characteristics, age and in-patients in ICU.

Keywords: Liver transplantation, Artificial intelligence models, Predictive factors, Outcomes for liver transplant, End-stage liver disease.

Introduction

Liver transplantation is a lifesaving therapy but also a challenge mainly due to the overwhelming disparity between the need for liver transplant and the shortage of donor organs. There is a need for a robust model to categorize high-risk transplants in order to identify those more prone to complications and those that will benefit the most from a specific graft. This will allow to further improve liver transplant selection criteria and follow-up of these high-risk transplants.

Objectives

The aim of this study was to develop a model, based on artificial intelligence, that could predict liver transplant success rate, defined by patient's overall survival and graft failure leading to re-transplantation after 1 year, using an established data

base. The impact of individual patient's variables on the outcome was also investigated.

Methods

A retrospective analysis of anesthetic records from adult patients that received liver transplant from June 2006 to August 2019 at Centro Hospitalar Universitário do Porto was the base for the development of the artificial intelligence model. As inputs, demographic characteristics (age, gender and IMC), pre-operative (MELD score, creatinine, albumin, bilirubin, sodium, lactate, hemoglobin, INR), intra-operative data (duration of surgery, blood transfusion, use of hemoderivatives and amines; lactate, hemoglobin and INR values, hemorrhage) and donor data (age, gender, weight and days as in-patients in ICU unit) were used. The study's outputs



were the patient's overall survival and graft lifespan after 1 year. Those outcomes were verified on the database and compared with the results of the predicting model. Individual patient's variables impact on the same outcomes, were also evaluated using the same model.

Results

During the study period, 811 transplants were performed in 690 patients. Only data from first transplant was included and analyzed. The developed model was able to predict patient survival with high accuracy (81.5% using pre-operative data and 84.6% using pre-operative combined with intra-operative data) and high sensitivity (81.5% using pre-operative data and 85.2% using pre-operative combined with intra-operative data). The model also predicts which grafts have a lifespan of more than 1 year with similar accuracy (82.1% using pre-operative data and 81.1% using pre-operative combined with intra-operative data) and sensitivity (84.1% using pre-operative data and 82.1% using pre-operative combined with intra-operative data).

The variables that proved to have a bigger impact on the survival of both, the patient, and the graft, were patient's sodium and bilirubin pre-operative, duration of surgery and the need of blood transfusion as well as donor characteristics (age and in-patients in ICU).

Discussion

The results obtained from our study are extremely promising and could help clinician to label high-risk patients for liver transplantation. High accuracy and sensitivity were obtained using only patient's intra-operative alone both on patient's survival and graft lifespan evaluation. Adding intra-operative variables to the pre-operative data to the model, does not represented a great

increase on its accuracy or sensitivity, suggesting that pre-operative variables have the most impact.

Similar results were achieved when predicting patient's survivor than graft lifespan. Donor data were often incomplete, which could impact on the discriminatory power of the test being a limitation of the study.

The developed model showed lower specificity value probably due to the difference in size of the population that survive after 1 year (84%) vs the population that died (16%); the same happened with the sample size in case of evaluation of graft lifespan above 1 year (79%) vs the ones that died (21%). More equilibrated populations will increase the specificity of the test.

Regarding the correlation of individual variables on clinical outcome, results agree with previous studies regarding the impact of creatinine, bilirubin and INR values (1). Intra-operative variables like the use of hemoderivates (blood and platelet transfusion) were shown to have a negative impact, similar to other studies (2–5). Longer time of surgery, fluid balance after surgery and hemorrhage were found to have an impact on patient/graft survival. Recipient variables were shown to be more relevant than any other donor characteristic (6) although, we found a negative impact on the age of the donor and number of days in ICU, as previously suggested (7). Further comparisons can be difficult since different clinical endpoints have been measured, recipients had different underlying liver disease and because donors are often selected based upon recipient characteristics (1,7–9). The lack transparency in ANN proved to be a limitation when trying to analyzed how the individual variables affected the outcome

Conclusion



The developed model was able to detect relevant implications between clinical variables and successful outcomes after 1 year, allowing stratification of patients and grafts in high-risk categories. We suggest that the use of artificial intelligence methodologies, as used here, will lead to better patient management and selection. Further studies are necessary to confirm these preliminary results.

References

1. Sánchez-Perez B, Santoyo J, Fernández-Aguilar JL, Suárez MA, Pérez JA, Jiménez M, et al. Preoperative factors and models predicting mortality in liver transplantation. *Transplant Proc.* 2005 Apr;37(3):1499–501.
2. de Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, van der Hilst CS, Hendriks HGD, Slooff MJH, et al. The Impact of Intraoperative Transfusion of Platelets and Red Blood Cells on Survival After Liver Transplantation: Anesthesia & Analgesia. 2008 Jan;106(1):32–44.
3. Real C, Sobreira Fernandes D, Sá Couto P, Correia de Barros F, Esteves S, Aragão I, et al. Survival Predictors in Liver Transplantation: Time-Varying Effect of Red Blood Cell Transfusion. *Transplantation Proceedings.* 2016 Dec;48(10):3303–6.
4. Rana A, Petrowsky H, Hong JC, Agopian VG, Kaldas FM, Farmer D, et al. Blood Transfusion Requirement During Liver Transplantation Is an Important Risk Factor for Mortality. *Journal of the American College of Surgeons.* 2013 May;216(5):902–7.
5. Ramos E, Dalmau A, Sabate A, Lama C, Llado L, Figueras J, et al. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: Influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. *Liver Transplantation.* 2003 Dec;9(12):1320–7.
6. Haddad L, Cassenote AJF, Andraus W, de Martino RB, Ortega NR de S, Abe JM, et al. Factors Associated with Mortality and Graft Failure in Liver Transplants: A Hierarchical Approach. Bueno V, editor. *PLoS ONE.* 2015 Aug 14;10(8):e0134874.
7. Cuende N, Miranda B, Cañón JF, Garrido G, Matesanz R. Donor characteristics associated with liver graft survival. *Transplantation.* 2005 May 27;79(10):1445–52.
8. Condrón SL, Heneghan MA, Patel K, Dev A, McHutchison JG, Muir AJ. Effect of donor age on survival of liver transplant recipients with hepatitis C virus infection. *Transplantation.* 2005 Jul 15;80(1):145–8.
9. Moore DE, Feurer ID, Speroff T, Gorden DL, Wright JK, Chari RS, et al. Impact of donor, technical, and recipient risk factors on survival and quality of life after liver transplantation. *Arch Surg.* 2005 Mar;140(3):273–7.



Risk factors for postoperative length of stay after abdominal hysterectomy: A cohort study

Autores: Pedro R Ponte

Orientadora: Sónia Duarte

Co-orientador: Humberto S Machado

Antidepressive Agents; Anti-Anxiety Agents; Hysterectomy; Postoperative Period; Pain Management

Abstract

Background: Post-operative hospital length of stay (LOS) is associated with worse clinical outcomes; thus, it is important to identify risk factors associated with its increase. The main goal was to evaluate a possible relationship between chronic use of antidepressant (AD) and anxiolytic (AN) medication and LOS as well as other risk factors in patients submitted to total abdominal hysterectomy (TAH). **Methods:** Retrospective study including all patients subjected to a TAH at our hospital centre between January 2018 and March 2019. Patients' information was gathered through electronic clinical chart. Patients were categorized by AD and AN medication usage; LOS data were compared; a multivariable linear regression model was constructed to identify LOS predictors. **Results:** 25% of the 260 patients included in the study were on AD medication prior to the surgery, and 25,8% on AN medication. LOS had a different distribution in patients with or without AD or AN medication. Only maximum post-operative pain score, complications and blood loss were risk factors for increased LOS. **Conclusion:** Complications and maximum post-op pain score were identified as risk factors for longer LOS. With this data we cannot conclude a direct influence of chronic AD or AN medication on LOS, despite a different distribution in the data.

Introduction: Prolonged hospital length of stay (LOS) has been associated with worse prognosis, by greater risk of infection and iatrogenesis. Studies show evidence of 10 years of muscle ageing for high-risk patients on a LOS greater than 10 days and functional and cognitive decline on older adults with longer LOS.¹ Hospital acquired infections are a possible consequence of prolonged LOS, increasing mortality rates.² Healthcare facilities in general would benefit from reducing bed occupancy, improving working and care environment. Identifying risk factors to prolonged LOS could prove beneficial as we try to manage them and

diminish their impact. Abdominal hysterectomy patients normally have a 2 to 4 days of LOS on benign pathology and 4 to 11 on malignant pathology, although there are other factors that can negatively influence their LOS.³ The use of antidepressant medication (AD) in Portugal has been rising and currently ranks fifth on the latest OECD and anxiolytic medication (AN) is proportionally the highest in Europe, benzodiazepines being the major contributor.^{4,5} On a multicentre retrospective study in New York, with non-cardiac surgical patients, there was an AD and AN use similar to Portuguese estimated prevalence from the OECD study, and a positive impact on



LOS.⁶ Antidepressants can also be used to treat chronic pain. Tricyclic antidepressants like amitriptyline can be prescribed for fibromyalgia and neuropathic pain, and studies have proven the efficacy of SSNRIs like duloxetine in managing diabetic neuropathic pain, fibromyalgia, and chronic musculoskeletal pain.⁷ Also, depressed and anxious patients are shown to be more susceptible to experience pain, ranging from facial pain and headaches to peripheral pain in the lower limbs and extremities.⁸ Finally, the Kudoh et al (2002) study showed a positive relation between chronic depression patients taking AD and post-operative pain scores, presenting as a possible mechanism the increased cortisol secretion in depressed patients.⁹ That said, current European guidelines do not recommend suspending antidepressants on the perioperative period.¹⁰

Our goal was to determine the relationship between antidepressant and anxiolytic medication and hospital length of stay in patients submitted to total abdominal hysterectomy and try to identify other possible risk factors for a prolonged hospital length of stay.

Methods: This observational study included every consecutive patient submitted to total abdominal hysterectomy (TAH) in our hospital, from January 2018 to March 2019. The study was approved by the Hospital Board and Ethics Committee. The main objective was to do an exploratory data analysis and test the assumption that taking antidepressant and anxiolytic medication increased the length of hospital stay (LOS) (primary outcome). Secondly, we investigated if other risk factors could also be associated with prolonged LOS.

We based the size of our sample on previous studies with similar focus and considered 10 patients per collected

variable, expecting a possible 25% loss of data.¹¹ Patient data was collected from the electronic clinical chart database. Demographic, clinical, surgical procedure, anaesthesia, recovery, and post-operative care information data was collected.¹² Post-operative pain was measured in 8 hour intervals on post-operative care on a verbal numeric scale from 0 to 10. Conventional analgesia was defined as common intravenous analgesia excluding major opioids, according to hospital protocol. Patients were separated into two main groups, those who were on AD or AN and those who were not (no medication group), and their LOS was compared. The first group was subdivided in two, separating AD and AN in order to analyse their effect on LOS.

Firstly, LOS descriptive statistics were calculated for both groups. The non-parametric U -Mann-Whitney test for independent samples was used to compare LOS distribution.

A multivariable linear regression model (Feedforward Stepwise method, missing values treated using casewise exclusion) was constructed to predict LOS using as dependent variables: age, BMI, pre-op Hgb, smoking habits, alcohol consumption, uterine pathology, uterine weight, estimated blood loss, minimum MAP, minimum heart rate, surgical Apgar, minor and major complications, 30 day readmission, ASA score, anaesthesia type, post-operative analgesia, maximum post-operative pain, antidepressant and anxiolytic medication as predictive factors. Minor and major complication criteria were based on previous studies.¹³ The results for the multivariable linear regression are presented with coefficient of determination (R^2), parameters and their 95% confidence interval (CI), and significance. Data are presented as median (interquartile range, IQR) or mean $\pm$ standard deviation (SD), minimum and maximum values may also



be presented. A p- value lower than 0.05 was defined as the limit for statistical significance.

Results: There were 260 patients that underwent total abdominal hysterectomy and were included in this study (none excluded). The median hospital length of stay (LOS) was 4 days (minimum 2, maximum 38). During post-operative care, median pain score was 4 (minimum 0, maximum 10) with conventional analgesia being the most common technique. There were 23 surgical complications (8,8%), of those, 7 were major (2,7%). The readmission rate at 30 days was 5,4% (14 patients). The median LOS in the AD or AN group was 4(1) days (minimum 3, maximum 22) versus a median of 4(0) days (minimum 2, maximum 38) in the no medication group. LOS distribution was significantly different between AD or AN group and the no medication group ($p < 0,001$, Mann-Whitney test).

Considering AD and AN medication independently, yielded similar results. Patients taking AD had a median LOS of 4(1) days (minimum 3, maximum 18) and patients not taking AD a median LOS of 4(0) days (minimum 2, maximum 38). LOS distribution was significantly different between patients taking AD and patients not taking AD ($p = 0,006$, Mann-Whitney test). Patients taking AN had a median LOS 4(1) days (minimum 3, maximum 22) and those not taking AN had a median of LOS 4(0) days (minimum 2, maximum 38). LOS distribution was significantly different between patients taking AN and patients not AN ($p = 0,002$, Mann-Whitney test).

The multivariable linear regression model to predict LOS had an $R^2 = 0,289$, the identified risk factors for increased LOS were estimated blood loss, complications (minor and major) and maximum post-operative pain score.

According to the model predictions, LOS increases by 0.765 days (95% CI [0.414-1.116]) when Maximum Post-operative Pain Score increases by one. When a Complication occurs, LOS increases by 2.470 days (95% CI [0.728-4.212]). LOS increases by 5.959 days (95% CI [2.966-8.853]) when Major Complications occur. Complications and major complications were the risk factors identified by the multivariable linear regression as having the most impact on LOS. The patients with complications present a higher median LOS and a wider IQR.

Discussion: From the 2019 OECD report, the 104 DHD antidepressant and 120 DHD anxiolytic value provide a rough estimate of 10,4% of the Portuguese population on AD, as well as 12,0% on AN. Despite having reported a much higher prevalence with 25,0 % AD use and 26,2% AN use, our study focused on hysterectomy patients, an all-female population with and age range starting at 32 years. A 2016 study on the northern Portugal population showed a 15,1 % prevalence of AD use, which is 5% higher than our estimate for the general population, and females as the main consumers (77,6%).¹⁴ Also, the Lewer et al. (2015) study which included 27 European countries, showed a 15,7% AD use prevalence in Portugal (the highest of the 27 countries) and an increased antidepressant use on women and people aged 40-54, supporting this difference.¹⁵ Our median LOS was 4 days, which stands in between the expected LOS for abdomen hysterectomy patients with benign and malignant pathology 2 to 4 days and 4 to 11 days, respectively. Malignant pathology accounted for 16,9% of accounted procedures, possibly increasing the LOS mean.

The data distribution of LOS on the groups on AD or AN medication and on the groups independently tested for AD and AN show



a slight increase in LOS, but the impact on the LOS value is not clear and is not reflected in the multivariable model results. In a future prospective study, we will have the possibility to record the dosage of AD and AN and the duration of this medication, which could be very important to determine its impact on LOS. Some studies, like the Sutherland et al. (2013) show similar results, although the two groups were not similar.⁸ Other studies find positive correlation between chronic use of AD and AN and LOS like the Vashishta et al. (2018).⁶ The aforementioned study was a retrospective multicentre study including all non-cardiac surgery specialties with a large sample, although the authors consider the possibility of missing confounders that could affect the results, including analgesic consumption. Other studies focused their investigation on depression as a risk factor itself for prolonged LOS using questionnaires and scales to evaluate it.^{16,17}

On this study, estimated blood loss, complications, major complications, and maximum post-operative pain were shown to be significant predictors of LOS with different order of impact. Complications, specifically major complications, were shown to have greatest impact on LOS in our analysis. BMI, malignant disease, surgery duration and surgical Apgar score did not correlate with LOS on our statistical model.

Despite not correlating with LOS, BMI values were consistent with expected for the Portuguese population with more than 50% of our patients being overweight (BMI>25). Only 44 of 260 (16,9%) patients included in the study suffered from malignant disease, which could account for not correlating with LOS. Also, surgery duration values were relatively low with 75% of surgeries shorter than 100 minutes. Although estimated blood loss

was significant in the multivariate model, neither surgical Apgar score nor its other variables were related to LOS. Uterine weight had been shown as a LOS predictor on the Lonky et al. (2017) although with a much larger sample and excluding malignant pathology.³

Limitations in our study include the size of the sample, possible reason for not establishing correlation between some expected risk factors and for the difference in distribution among the main groups compared in the study. The same factor rendered us unable to test specific medication classes as was one of the initial goals. A possible reason for confounding results regarding this hypothesis on various studies is the fact that in a retrospective study it is difficult to evaluate separately the effects of AD and AN and the underlying psychiatric or psychological conditions. An advantage of this study is its identical sample, focused on one specific surgical speciality and procedure, same sex and relatively identical age range which eliminates a variety of confounding variables.

Therefore, we propose a follow-up prospective study to differentiate between the physiological impact of antidepressant medication and anxiolytic medication and the underlying psychiatric conditions. This could be achieved with mental health questionnaires like the PHQ-2, the HADS or the CES-D or with clinical psychiatric evaluation on the pre-operative period. If indeed, pre-operative well-being and mental state could have an impact on LOS, we suggest considering it a priority on perioperative patient assessment and care as well as post-operative pain management, which was identified as a LOS predictor on this study. Minimum post-operative pain should be obtained, while pondering the cost-benefit relation of higher analgesic doses. Pre-operative conditioning could be a strong ally on



higher ASA scores on reducing the consequences of surgical trauma and their systemic effects. Physical and nutritional conditioning on the pre-operative period have shown significant improvements on mental and physical stress on the post-operative period.¹⁸

Although there are known surgical adverse effects caused by some antidepressants, including tricyclic and SSRI, like increased bleeding risk and arrhythmia, guidelines do not recommend their suspension on basis of potential withdrawal syndrome.^{10,19} Studying and identifying the risk factors responsible for prolonged hospital length of stay in surgical patients could prove useful. Managing these risk factors could result in a lower probability of infection and less iatrogenesis. As well as a reduction of the cost, either to the patient or for the healthcare provider, and the dissatisfaction that naturally comes with it.

References

1. NHS Improvement. Guide to reducing long hospital stays. 2018;(June):1–49.
2. Zhou Q, Fan L, Lai X, Tan L, Zhang X. Estimating extra length of stay and risk factors of mortality attributable to healthcare-associated infection at a Chinese university hospital: a multi-state model. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):975.
3. Lonky NM, Mohan Y, Chiu VY, Park J, Kivnick S, Hong C, et al. Hysterectomy for benign conditions: Complications relative to surgical approach and other variables that lead to post-operative readmission within 90 days of surgery. *Women's Heal.* 2017;13(2):17–26.
4. OECD. Health at a Glance 2019. Health at a Glance 2019. OECD; 2019.
5. Infarmed. Utilização de Benzodiazepinas e análogos. Vol. 2. 2017.
6. Vashishta R, Kendale SM. Relationship Between Preoperative Antidepressant and Antianxiety Medications and Postoperative Hospital Length of Stay. *Anesth Analg.* 2019 Feb;128(2):248–55.
7. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane database Syst Rev.* 2015 Jul;2015(7):CD008242.
8. Sutherland AM, Katznelson R, Clarke HA, Tait G, Beattie WS. Use of preoperative antidepressants is not associated with postoperative hospital length of stay. *Can J Anesth.* 2013;61(1):27–31.
9. Kudoh A, Katagai H, Takazawa T. Increased postoperative pain scores in chronic depression patients who take antidepressants. *J Clin Anesth.* 2002;14(6):421–5.
10. De Hert S, Staender S, Fritsch G, Hinkelbein J, Afshari A, Bettelli G, et al. Pre-operative Evaluation of Adults Undergoing Elective Noncardiac Surgery: Updated Guideline From the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2018;35:407–65.
11. Potretzke AM, Kim EH, Knight BA, Anderson BG, Park AM, Sherburne Figenshau R, et al. Patient comorbidity predicts hospital length of stay after robot-assisted prostatectomy. *J Robot Surg.* 2016;10(2):151–6.
12. Terzi H, Hasdemir PS, Biler A, Kale A, Sendag F. Evaluation of the surgical outcome and complications of total laparoscopic hysterectomy in patients with enlarged uteruses. *Int J Surg.* 2016;36:90–5.
13. Garry R, Fountain J, Mason S, Howe J, Napp V, Abbott J, et al. The eVALuate study: two parallel randomised trials, one comparing laparoscopic with abdominal hysterectomy, the other comparing laparoscopic with vaginal hysterectomy. *BMJ.* 2004 Jan;328(7432):129.
14. Pereira OR, Remelhe A, Fernandes L, Ferreira M, Silva VC, Coelho JCMM. Use of antidepressants in Porto, Braga and



Bragança regions. Antencion Primaria. 2016;48:87–87.

15. Lewer D, O'Reilly C, Mojtabai R, Evans-Lacko S. Antidepressant use in 27 European countries: Associations with sociodemographic, cultural and economic factors. *Br J Psychiatry*. 2015;207(3):221–6.

16. Kerper LF, Spies CD, Buspavanich P, Balzer F, Salz A-L, Tafelski S, et al. Preoperative depression and hospital length of stay in surgical patients. *Minerva Anesthesiol*. 2014;80(9):984–91.

17. Aburuz ME. Pre-operative depression

predicted longer hospital length of stay among patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Risk Manag Healthc Policy*. 2019;12:75–83.

18. Awad S, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN. A meta-analysis of randomised controlled trials on preoperative oral carbohydrate treatment in elective surgery. *Clin Nutr*. 2013;32(1):34–44.

19. Garcez J, Sousa L, Novais MN, Maia F, Araújo F. Principais recomendações em cuidados pré-operatórios. *Rev Med UFC*. 2019;59(1):53–60.



Alterações comportamentais após Anestesia Pediátrica em Cirurgia de Ambulatório: estudo observacional prospetivo

Autores: Alice Alves, Beatriz Dias, Bruno Cancela, Catarina Domingues, Catarina Fernandes, Diogo Almeida, Gonçalo Silva, Jorge Gonçalves, Patrícia Bandarrinha, Ricardo Rodrigues, Rita Amorim, Vera Couto

Orientação: Mariana Pinto, Sónia Duarte

Resumo:

Introdução: As alterações de comportamento após anestesia pediátrica são frequentes (15-40% duas semanas após a cirurgia). O *Post-Hospitalization Behavior Questionnaire* (PHBQ) é um instrumento que permite fazer essa avaliação, tendo uma versão adaptada para a cirurgia de ambulatório (PHBQ-AS). Em Portugal, não existem estudos que avaliem a incidência. O principal objetivo foi avaliar a incidência dessas alterações em Cirurgia de Ambulatório.

Metodologia: Descreve-se um estudo prospetivo, observacional, em crianças dos 6 meses aos 18 anos, ASA 1 e 2, submetidas a cirurgia de ambulatório, entre fevereiro e março de 2020. Após uma semana, foi aplicada uma versão adaptada do PHBQ-AS aos pais por via telefónica.

Resultados: Foram incluídas 87 crianças, das quais 48,3% apresentavam pelo menos uma mudança comportamental negativa e 25,3% mais de uma, uma semana após o procedimento. As alterações mais comuns foram “dificuldade em adormecer” e “perda de apetite” (cerca de 20% das crianças). Das variáveis analisadas, foi encontrada relação estatisticamente significativa com a dor após uma semana, dor máxima durante a semana, náuseas, necessidade

de analgesia na unidade de cuidados pós-anestésicos e pernoita ($p < 0,05$).

Discussão: Verificou-se uma alta incidência de pelo menos uma alteração comportamental negativa, uma semana após o procedimento anestésico-cirúrgico. A intensidade da dor durante a semana, a necessidade de analgesia na unidade de cuidados pós-anestésicos, náuseas e pernoita relacionaram-se com essas alterações, o que revela a importância da otimização analgésica e profilaxia de náuseas e vômitos nas crianças.

Conclusão: A incidência de pelo menos uma alteração comportamental negativa após cirurgia pediátrica em regime de ambulatório é alta e deverá ser diminuída pela otimização analgésica e profilaxia de náuseas e vômitos.

Abstract

Introduction: Behavioral changes after pediatric anesthesia are frequent (15-40% two weeks after surgery). The *Post-Hospitalization Behavior Questionnaire* (PHBQ) is an instrument that makes this assessment, with a version adapted for ambulatory surgery (PHBQ-AS). In Portugal, there are no studies that assess the incidence. The main objective was to evaluate these changes in Ambulatory Surgery.



Methodology: A prospective, observational study of children aged 6 months to 18 years, ASA 1 ou 2, undergoing ambulatory surgery, from February to March 2020, is described. After one week, the PHBQ-AS was applied to parents by phone.

Results: There were included 87 children, of which 48.3% had at least one negative behavioral change and 25.3% more than one, one week after the surgery. The most common changes were “difficulty falling asleep” and “loss of appetite” (about 20% of patients). Of the variables analyzed, there was statistically significant relationship with pain level after one week, maximum pain during the week, nausea, need for analgesia at post anesthetic care unit and overnight stay ($p < 0.05$).

Discussion: There was a high incidence of at least one negative behavioral change, one week after the anesthetic-surgical procedure. The intensity of pain during the week, the need for analgesia in the post-anesthetic care unit, nausea and the need for overnight stay were related to these changes, which reveals the importance of analgesic optimization and nausea and vomiting prophylaxis in pediatric population.

Conclusion: The incidence of at least one negative behavioral change on children after ambulatory surgery is high and would be decreased by analgesic optimization and prophylaxis of nausea and vomiting.

Palavras-chave: pós-operatório, comportamento, anestesia, cirurgia de ambulatório, pediatria

Kew-words: *postoperative, behavioral, anesthesia, ambulatory surgery, pediatric*

Bibliografia / Bibliography

Stargatt R, et al. A cohort study of the incidence and risk factors for negative behavior changes in children after general anesthesia. *Paediatr Anaesth.* 2006; 16(8):846–59.

Keaney A et al. Postoperative behavioral changes following anesthesia with sevoflurane. *Paediatr Anaesth.* 2004 Oct;14(10):866-70.

Karling M, Stenlund H, Hagglof B. Behavioural changes after anaesthesia: validity and liability of the Post Hospitalization Behavior Questionnaire in a Swedish paediatric population. *Acta Paediatr.* 2006; 95(3):340–6.

Jenkins et al. Revisiting a Common Measure of Child Postoperative Recovery: Development of the Post Hospitalization Behavior Questionnaire for Ambulatory Surgery (PHBQ-AS). *Paediatr Anaesth.* 2015; 25(7): 738–745.

Vernon DT, Schulman JL, Foley JM. Changes in children's behavior after hospitalization. *Am J Dis Child.* 1966; 111:581–593.

Lopez U, Habre W. Evaluation of intraoperative memory and postoperative behavior in children: are we really measuring what we intend to measure? *Pediatr Anesth.* 2009;19(12):1147-1151.

Nilsson U et al. Psychometric evaluation of the Post Hospitalization Behavior Questionnaire for Ambulatory Surgery and postoperative behavior and recovery in children undergoing tonsil surgery. *Journal of Perioperative Practice.* 2019;29(4),94–101.

Bramhagen A et al. Self-reported post-operative recovery in children: development of an instrument. *J Eval Clin Pract.* 2016;22(2):180-8.

Lopez U et al. Classification of postoperative behavior disturbances in preschool children: a qualitative study. *Pediatric Anesthesia.* 2019; 29:712–720.



- Kotiniemi L, Ryhänen P, Moilanen I. Behavioural changes in children following day-case surgery: a 4-week follow-up of 551 children. *Anaesthesia*. 1997;52(10):970-976.
- Cohen-Salmon D. Perioperative psychobehavioural changes in children. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2010;29:289-300.
- Beringer RM, et al. Observational study of perioperative behavior changes in children having teeth extracted under general anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2014; 24(5):499–504.
- Karling M, H Stenlund, B Hagglof (2007), Child behaviour after anaesthesia: associated risk factors. *Acta Paediatr*. 2007;96(5):740-7.
- Fortier MA, et al. Beyond pain: predictors of postoperative maladaptive behavior change in children. *Paediatr Anaesth*. 2010; 20(5):445–53.
- Eriksson M, et al. Self-reported postoperative recovery in children after tonsillectomy compared to tonsillotomy. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2017; 96:47–54.
- Aguilera IM, et al. Perioperative anxiety and postoperative behavioural disturbances in children undergoing intravenous or inhalation induction of anaesthesia. *Paediatr Anaesth* 2003 Jul; 13: 501–7.



Chronic pain, functionality and quality of life in cancer survivors

Author: João Poço Gonçalves

Tutors: Dalila Veiga and António Araújo

Abstract

As a result of medical technological breakthroughs in Oncology and a longer average life-span, there has been an increase in both the number of cancer survivors and the number of life years after diagnosis. Hence, long-term side effects have also increased in prevalence. Chronic pain is one of the most prevalent and has a great impact on patients' quality of life and functionality. With this study, we intended to evaluate the prevalence of chronic pain and its impact on cancer survivors' quality of life and functionality through a telephone interview and set of questionnaires. We concluded that after discharge these patients lack proper long-term follow-up and medical care, as the focus has always been on treating cancer rather than treating the long-term deleterious effects of oncological disease and its treatment.

Keywords (MeSH Terms): Cancer Survivor; Chronic Pain; Disability; Functionality; Quality of Life.

Introduction

The increasing number of cancer survivors associated to a longer average life-span after diagnosis of an oncological disease facilitates the observation of deleterious long-term effects of both oncological disease and its treatment. Among these effects, chronic pain emerges as one of the most prevalent and, with its onset, there is a decrease in these patients' functionality and quality of life. The main focus in oncological disease treatment has been tumour eradication and average life expectancy extension after diagnosis, neglecting these deleterious long-term effects.

This study aims at assessing the prevalence and characteristics of chronic pain in cancer survivors, as well as pain interference in their quality of life and functionality.

Methods

The study selected cancer survivors (n=85) after dismissal from oncology service to assess the presence and characteristics of chronic pain, their health-related quality of life and pain related disability through a combination of different questionnaires, including 'EuroQoL five dimensions questionnaire' (EQ-5D), 'Brief Pain Inventory (BPI)' (adapted), "Pain Disability Index (PDI)" and "Specific questionnaire for screening of Neuropathic Pain - *Douleur Neuropathique en 4 Questions* (DN4)" (adapted), all validated for the Portuguese language.

Results

Chronic pain prevalence was 23.5%. 85% of patients reported neuropathic pain descriptors and 45% presented diagnostic criteria for neuropathic pain. Of these patients, 45% were followed-up for pain surveillance and 35% underwent analgesic medication. There was a



median Pain Disability Index of 20.50 (14.50-35.00) with Family / Home Responsibilities and recreation being the most affected. Through EQ-5D we calculated an average HRQoL of 0.5338 in chronic pain patients and 0.8872 in patients without pain. We found that chronic pain was the main negative predictor of HRQoL and was associated with decreased functionality. Aside from pain, only age had a negative impact on HRQoL with all the other variables related to the patient or the disease having only a residual impact. This study also concluded that these patients often were not offered the appropriate long-term medical follow-up.

Discussion/Conclusion

These findings highlight a need to raise awareness among health professionals to the importance of timely diagnosis and treatment of pain and its impact on HRQoL and functionality of long-term cancer survivors, as well as the need to change clinical practice in order to improve healthcare provided to these patients.

References

1. Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, Campbell T, Cheville A, Citron M, et al. Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *JCO*. 2016 Sep 20;34(27):3325–45.
2. van den Beuken-van Everdingen M. Chronic Pain in Cancer Survivors: A Growing Issue. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*. 2012 Dec 5;26(4):385–7.
3. van Leeuwen M, Husson O, Alberti P, Arraras JI, Chinot OL, Costantini A, et al. Understanding the quality of life (QOL) issues in survivors of cancer: towards the development of an EORTC QOL cancer survivorship questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2018 Dec;16(1):114.
4. Wiltink LM, White K, King MT, Rutherford C. Systematic review of clinical practice guidelines for colorectal and anal cancer: the extent of recommendations for managing long-term symptoms and functional impairments. *Support Care Cancer*. 2020 Jun;28(6):2523–32.
5. Cox-Martin E, Anderson-Mellies A, Borges V, Bradley C. Chronic pain, health-related quality of life, and employment in working-age cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2020 Apr;14(2):179–87.
6. Kurita GP, Sjøgren P. Pain management in cancer survivorship. *Acta Oncologica*. 2015 May 28;54(5):629–34.
7. Jemal A, Torre L, Soerjomataram I, Bray F, editors. The cancer atlas. Third edition. Atlanta: American Cancer Society; 2019. 69 p. Available from: <https://canceratlas.cancer.org/>
8. Glare PA, Davies PS, Finlay E, Gulati A, Lemanne D, Moryl N, et al. Pain in Cancer Survivors. *Journal of Clinical Oncology*. 2014 Jun;32(16):1739–47.
9. Brown MR, Ramirez JD, Farquhar-Smith P. Pain in cancer survivors. *British Journal of Pain*. 2014 Nov;8(4):139–53.
10. Kline-Quiroz C, Nori P, Stubblefield MD. Cancer Rehabilitation. *Medical Clinics of North America*. 2020 Mar;104(2):239–50.
11. Leysen L, Adriaenssens N, Nijs J, Pas R, Bilterys T, Vermeir S, et al. Chronic Pain in Breast Cancer Survivors: Nociceptive, Neuropathic, or Central Sensitization Pain? *Pain Pract*. 2019 Feb;19(2):183–95.
12. Schreiber JA. Understanding the Cancer Pain Experience. *Curr Pain Headache Rep*. 2014 Aug;18(8):440.
13. Breivik H, Eisenberg E, O'Brien T. The individual and societal burden of chronic pain in Europe: the case for strategic prioritisation and action to improve knowledge and availability of appropriate care. *BMC Public Health*. 2013 Dec;13(1):1229.
14. Cramer JD, Johnson JT, Nilsen ML. Pain in Head and Neck Cancer Survivors: Prevalence, Predictors, and Quality-of-Life Impact. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Nov;159(5):853–8.
15. Everdingen MHJ van den B, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, Tjan-Heijnen VCG, Janssen DJA. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis.



- Journal of Pain and Symptom Management. 2016 Jun 1;51(6):1070-1090.e9.
16. Boland EG, Ahmedzai SH. Persistent pain in cancer survivors: Current Opinion in Supportive and Palliative Care. 2017 Sep;11(3):181–90.
 17. Nori P, Kline-Quiroz C, Stubblefield MD. Cancer Rehabilitation: Medical Clinics of North America. 2020 Mar;104(2):251–62.
 18. Bouhassira D, Luporsi E, Krakowski I. Prevalence and incidence of chronic pain with or without neuropathic characteristics in patients with cancer: PAIN. 2017 Jun;158(6):1118–25.
 19. Lowery AE, Starr T, Dhingra LK, Rogak L, Hamrick-Price JR, Farberov M, et al. Frequency, characteristics, and correlates of pain in a pilot study of colorectal cancer survivors 1-10 years post-treatment. Pain Med. 2013 Nov;14(11):1673–80.
 20. World Health Organization. International Classification of Diseases for mortality and morbidity statistics (11th Revision). 2018. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
 21. Bennett MI, Kaasa S, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede R-D. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain. PAIN. 2019 Jan;160(1):38–44.
 22. Mifflin KA, Kerr BJ. The transition from acute to chronic pain: understanding how different biological systems interact. Can J Anesth/J Can Anesth. 2014 Feb;61(2):112–22.
 23. Feizerfan A, Sheh G. Transition from acute to chronic pain. Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain. 2015 Apr;15(2):98–102.
 24. Latremoliere A, Woolf CJ. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. The Journal of Pain. 2009 Sep;10(9):895–926.
 25. Nijs J, Leysen L, Adriaenssens N, Aguilar Ferrándiz ME, Devoogdt N, Tassenoy A, et al. Pain following cancer treatment: Guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive and central sensitization pain. Acta Oncologica. 2016 Jun 2;55(6):659–63.
 26. Peuckmann V, Ekholm O, Rasmussen NK, Groenvold M, Christiansen P, Møller S, et al. Chronic pain and other sequelae in long-term breast cancer survivors: nationwide survey in Denmark. Eur J Pain. 2009 May;13(5):478–85.
 27. Feddern M-L, Jensen TS, Laurberg S. Chronic pain in the pelvic area or lower extremities after rectal cancer treatment and its impact on quality of life: a population-based cross-sectional study. Pain. 2015 Sep;156(9):1765–71.
 28. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. Pain. 2014 Dec;155(12):2461–70.
 29. Lee E, Takita C, Wright JL, Reis IM, Zhao W, Nelson OL, et al. Characterization of risk factors for adjuvant radiotherapy-associated pain in a tri-racial/ethnic breast cancer population. Pain. 2016 May;157(5):1122–31.
 30. Logan HL, Bartoshuk L, Fillingim R, Tomar SL, Mendenhall WM. Metallic Taste Phantom Predicts Oral Pain among 5-year Survivors of Head and Neck Cancer. Pain. 2008 Nov 30;140(2):323–31.
 31. Curtis SA, Pirie KI. Chronic pain, loss and the future – Development and evaluation of an innovative, interactive pain education tool. British Journal of Pain. 2018 Aug;12(3):136–44.
 32. Manfuku M, Nishigami T, Mibu A, Tanaka K, Kitagaki K, Sumiyoshi K. Comparison of central sensitization-related symptoms and health-related quality of life between breast cancer survivors with and without chronic pain and healthy controls. Breast Cancer. 2019 Nov;26(6):758–65.
 33. The British Pain Society, Healthcare Quality Improvement Partnership. National Pain Audit Final Report. 2013.
 34. Burton AW, Fanciullo GJ, Beasley RD, Fisch MJ. Chronic Pain in the Cancer Survivor: A New Frontier. Pain Med. 2007 Mar;8(2):189–98.
 35. Fathers E, Thrush D, Huson SM, Norman A. Radiation-induced brachial plexopathy in women treated for carcinoma of



- the breast. *Clin Rehabil.* 2002 Mar;16(2):160–5.
36. Breivik H, Cherny N, Collett B, de Conno F, Filbet M, Foubert AJ, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Annals of Oncology.* 2009 Aug;20(8):1420–33.
 37. Bruera E, Kim HN. Cancer Pain. *JAMA.* 2003 Nov 12;290(18):2476–9.
 38. Agualusa L, Castro Lopes J, Vaz Patto T, Vaz Serra S, Volume monotemático sobre Questionários sobre Dor Crónica, *Revista da Dor*, 2007; 4
 39. Greiner W, Weijnen T, Nieuwenhuizen M, Oppe S, Badia X, Busschbach J, et al. A single European currency for EQ-5D health states. *The European Journal of Health Economics.* 2003 Sep 1;4(3):222–31.
 40. Szende A, Oppe M, Devlin NJ, EuroQol Group, editors. EQ-5D value sets: inventory, comparative review, and user guide. Dordrecht: Springer; 2007. 102 p. (EuroQol Group monographs).
 41. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L User Guide, 2018. Available from: <https://euroqol.org/publications/user-guides/>
 42. Blyth FM, March LM, Nicholas MK, Cousins MJ. Chronic pain, work performance and litigation: *Pain.* 2003 May;103(1):41–7.
 43. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain.* 2006 May;10(4):287–287.
 44. Duenas M, Ojeda B, Salazar A, Mico JA, Failde I. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *JPR.* 2016 Jun; Volume 9:457–67.
 45. Patel AS, Farquharson R, Carroll D, Moore A, Phillips CJ, Taylor RS, et al. The Impact and Burden of Chronic Pain in the Workplace: A Qualitative Systematic Review: Systematic review of chronic pain in work or employment. *Pain Practice.* 2012 Sep;12(7):578–89.
 46. Moulin DE, Clark AJ, Speechley M, Morley-Forster PK. Chronic Pain in Canada - Prevalence, Treatment, Impact and the Role of Opioid Analgesia. *Pain Research and Management.* 2002;7(4):179–84.
 47. Azevedo LF, Costa-Pereira A, Mendonça L, Dias CC, Castro-Lopes JM. Epidemiology of Chronic Pain: A Population-Based Nationwide Study on Its Prevalence, Characteristics and Associated Disability in Portugal. *The Journal of Pain.* 2012 Aug;13(8):773–83.
 48. Rowland JH, Baker F. Introduction: Resilience of cancer survivors across the lifespan. *Cancer.* 2005 Dec 1;104(S11):2543–8.



Discriminação de pessoas trans no serviço nacional de saúde (e barreiras ao seu acesso)

Autor: João Rodrigues

Orientadoras: Carolina Lemos; Zélia Figueiredo

Abstract:

Introdução: A população trans, quando necessita de tratamentos médicos, cirúrgicos e psicológicos, é confrontada com preconceito e estigma que limitam o acesso a cuidados de saúde. Este estudo pretende avaliar barreiras no acesso à saúde a pessoas trans em três contextos do SNS (urgência, medicina geral e familiar e cirurgia). **Métodos:** Para tal, inquiriu-se 71 pessoas trans. **Resultados:** Verificou-se que metade dos participantes percecionaram discriminação por um profissional de saúde. O uso de linguagem preconceituosa foi o episódio de discriminação mais frequente e o serviço de urgência o local com maior frequência. **Discussão:** A discriminação percecionada por pessoas trans foi semelhante à verificada na literatura, em contexto de urgência e medicina geral e familiar. O incumprimento e desconhecimento de guidelines de boas práticas clínicas, por profissionais de saúde, podem constituir barreiras de acesso a cuidados de saúde. Existe portanto, uma necessidade de estudar, a nível nacional, o impacto da discriminação na população trans, bem como de avaliar e promover a formação de profissionais de saúde nesta área.

Palavras-Chave: *Trans, Discriminação, Serviços de Saúde, Barreiras a cuidados de saúde*

Introdução

Consideramos **transgénero** ou **trans** um termo abrangente que engloba várias identidades de género que diferem das tradicionalmente estabelecidas. Incluem-se indivíduos que não se identificam com o sexo biológico atribuído à nascença e indivíduos que não se identificam com a classificação de género binária masculino-feminino (por exemplo, género *queer*, não-binário, género fluido).¹ O termo cisgénero (Cis) refere-se a pessoas que se identificam com o sexo atribuído à nascença.¹

O **Sexo** constitui uma característica atribuída ao nascer, que se reflete fisiologicamente nas gónadas, hormonas sexuais, órgãos reprodutivos internos e pela aparência dos órgãos genitais externos, e o **Género** constitui uma característica que engloba atitudes,

sentimentos e comportamentos, associados à experiência e expressão do seu sexo biológico, que podem ou não estar em conformidade.¹

O termo identidade de género (IG) atribui-se à perceção intrínseca pessoal relativa ao seu género, podendo ou não corresponder ao seu sexo biológico, não se reduzindo à classificação binária de género.¹

Expressão de género (EG) é definida pela manifestação física e externa da identidade de género, englobando aparência física, modos de comunicar e interagir com outros.¹

Papel de género (PG) corresponde aos comportamentos, atitudes e reações que uma determinada sociedade, num determinado período histórico, atribui a determinado género.¹



A não-conformidade (variabilidade) de género (NCG) ocorre quando a identidade, expressão e/ou papel de género do indivíduo difere do padrão social e cultural atribuído ao seu sexo biológico.¹

No DSM-5 a disforia de género (DG) é classificada como o sofrimento psicopatológico desenvolvido na NCG por um período superior a 6 meses². A transexualidade – desejo de viver no género oposto – foi retirada da categoria de doenças de saúde mental, no CID-10³, fortalecendo o caminho da despatologização desta condição, codificando-a no grupo de condições relacionadas com a saúde sexual, sob o nome de Incongruência de Género, no CID-11.⁴

Historicamente, a população trans tem vivenciado múltiplas formas de discriminação, isolamento, marginalização ou dificuldades económicas. Estas podem influenciar negativamente a sua saúde mental e um maior risco de episódios de violência e vitimização, incluindo abuso psicológico, físico e sexual.⁵

Os serviços de saúde não estão isentos de poder contribuir para vivências de discriminação, existindo vários relatos de iniquidade na abordagem a pessoas trans.⁵ Recorrentemente, pessoas trans encontram obstáculos aquando da procura de serviços de saúde, seja por um desadequado fornecimento de cuidados de saúde, dificuldade em obter encaminhamento médico correto, desconhecimento de *guidelines* pelos profissionais de saúde que os acompanham, uso de linguagem e comportamentos desadequados, bem como, uso de pronomes e nome social desatualizado.⁵

Por outro lado, recai sobre a população trans uma responsabilidade acrescida de procura e preocupação ativa pela sua

saúde, podendo existir, na relação médico/doente, momentos em que tem de ser a própria pessoa trans a transmitir informação ao médico.⁵

Uma pessoa trans que pretenda e tenha indicação clínica para alterar a expressão física dos seus caracteres sexuais irá recorrer a um tratamento de reafirmação de sexo (TRS).

Este estudo tem como objetivos avaliar vivências de discriminação que podem constituir barreiras à saúde de pessoas trans, em três ambientes distintos do SNS (urgência, medicina geral e familiar e cirurgia), e o impacto no recurso a cuidados de saúde.

Material E Métodos

Realizou-se um estudo transversal com 71 indivíduos adultos trans, utentes em consulta de Sexologia.

Os entrevistados que aceitaram participar, responderam a um conjunto de perguntas demográficas, sobre a sua experiência de TRS e experiência no SNS.

Obtivemos dados relativos à perceção de discriminação, em contexto de urgência, medicina geral e familiar e cirurgia, através de perguntas adaptadas de questionários do *Trans Pulse Project* e *2015 US Transgender Survey*.

Realizamos a análise estatística com recurso ao *software IBM® SPSS® Statistics* versão 26.

Resultados

Este estudo é composto por uma amostra de 71 indivíduos trans, adultos e seguidos na consulta de Sexologia.

Dos inquiridos, 68 indivíduos estiveram presentes em contexto de serviço de urgência (SU), medicina geral e familiar (MGF) ou cirurgia, sendo que 50% dos trans passaram por, pelo menos, um episódio de discriminação. Relativamente a barreiras à informação,



32,4% dos participantes reportam que o “profissional de saúde (PS) referiu não ter conhecimento suficiente acerca de saúde da pessoa trans (ST), sendo incapaz de aconselhar”, e 69,1% teve de ceder informações sobre ST, a um PS, pelo menos uma vez.

Dos episódios de discriminação questionados, o “uso de linguagem

preconceituosa ou insultuosa” foi o episódio mais frequente (27,9%).

Dos participantes entrevistados, 11,3% referiu que se encontra muito desconfortável para discutir assuntos relacionados com a ST; 23,9% desconfortável; 12,7% é indiferente à situação; 36,6% está confortável e 15,5% muito confortável

Tabela I - Frequências relativas de episódios de discriminação sentidos pelos participantes, nos três contextos estudados.

Episódios de Discriminação	Nos três contextos (N=68)		No SU (N=38)		Em MGF (N=65)		Em contexto cirúrgico (N=31)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Recusa de assistência ou término de cuidados	12	17,6	5	13,2	6	9,2	3	9,7
Uso de linguagem preconceituosa ou insultuosa	19	27,9	11	28,9	7	10,8	4	12,9
Ridicularização ou inferiorização	11	16,2	6	15,8	4	6,2	3	9,7
Recusa de discussão ou referência a assuntos relacionados com condições ST	10	14,7	2	5,3	7	10,8	1	3,2
Negação da IG	14	20,6	10	26,3	6	9,2	0	0
Afirmção de que o sexo alterado no seu CC estaria incorreto	7	10,3	7	18,4	0	0,0	0	0
Desencorajamento da exploração da IG	13	19,1	4	10,5	10	15,4	0	0
Recusa à realização de exame físico a alguma parte do corpo	2	2,9	0	0,0	2	3,1	0	0
Pelo menos um dos episódios	34	50	17	44,7	20	30,8	6	19,4
Lacunas de conhecimento de orientações de Saúde Trans (ST)								
Profissional de saúde (PS) referiu não ter			5		17		3	9,7



conhecimento suficiente acerca de saúde trans (ST), sendo incapaz de aconselhar	22	32,4		7,9		26,2		
Conhecimento do médico, com que contactou, acerca de ST	-	-	-	-	-	-	30	96,8
Nenhum	-	-	-	-	9	13,8	4	13,3
Pouco	-	-	-	-	20	30,8	8	26,7
Algum	-	-	-	-	27	41,4	2	6,7
Muito			-	-	9	13,8	16	53,3
Informou o PS sobre <i>guidelines</i> de ST, pelo menos uma vez	47	69,1	17	44,7	34	52,3	6	19,4
Não tentou	-	-	-	-	5	7,7	-	-
Nunca	21	30,9	21	55,3	26	40,0	25	80,6

Aquando da entrevista, 93% dos inquiridos estavam a realizar TRS, 69% alterou o nome/gênero nos documentos administrativos em conformidade com a sua IG, 36,6% realizou pelo menos uma cirurgia de alteração dos caracteres sexuais e 80,3% realiza terapia hormonal (TH).

A maioria dos participantes já obteve o TH através de prescrição médica em consulta de sexologia (82,5%), porém, uma minoria obteve TH sem prescrição, por amigos/familiares (15,8%) ou desconhecidos (12,3%).

Dos inquiridos, 38 (53,5%) já necessitaram de recorrer ao SU, sendo

que 22,5% evitou-o pelo menos uma vez, pela sua IG.

Dos inquiridos, 65 já tiveram contacto com um PS, em MGF, porém, apenas 22,5% mantém seguimento.

As frequências de vivências de discriminação dos contextos podem ser consultadas na Tabela I.

Discussão:

Neste estudo é feita uma análise descritiva às barreiras no acesso aos cuidados de ST no SNS, avaliadas por vivências de discriminação e de conhecimento sobre ST e potencial impacto na procura de serviços de saúde, em três contextos do SNS.



No presente estudo, metade dos participantes que frequentaram o SNS percecionaram vivências de discriminação. Ao contrário do que pode ser observado em Vermeir⁶, que refere que episódios de transfobia afetam negativamente o recurso aos serviços de saúde, no presente estudo, a metodologia não permitiu estudar esta relação. Ainda assim, é de considerar, que vários participantes referiram não confiar totalmente na confidencialidade dos seus dados, que não se sentem confortáveis para os discutir com um médico, que avaliam qualitativamente o SNS com uma pontuação inferior a 3, ou que referem não terem obtido cuidados de saúde apesar de acreditarem necessitar deles.

O conhecimento de *guidelines* nacionais e internacionais, por parte dos PS, é percecionado como insuficiente pelos participantes, por serem os próprios a dar informação sobre essas orientações, e pela frequência elevada dos que percecionaram não terem sido devidamente orientados, por assumida falta de informação ST.

Num estudo do Canadá⁷, 21% dos trans inquiridos evitou o SU, pelo menos uma vez, devido à sua IG, semelhantemente aos 22,5% dos inquiridos.

Cuidados de saúde insuficientes ou episódios anteriores de transfobia podem ser a causa para a não utilização do SU⁷, relação que não foi possível estabelecer. Ainda assim verificamos que o SU, dos três contextos analisados, detém a maior frequência de episódios de perceção de discriminação (44,7%), semelhante à bibliografia⁷.

À semelhança da bibliografia⁷, em que a maioria dos trans que recorreram a um SU teve de fornecer algum tipo de informação de ST a um PS, no presente estudo, uma percentagem considerável (44,7%) esteve na mesma situação.

Esta circunstância sai reforçada por Chisolm-Straker⁸, onde 82,5% dos PS inquiridos referem não ter formação relativa à população trans. Isto levanta questões sobre a necessidade de maior formação e o conhecimento dos PS para fornecer cuidados de saúde informados e livres de discriminação (ainda que não intencional).

Observamos que cerca de um quarto daqueles que recorreram a MGF percecionou, pelo menos, um episódio de discriminação, resultado ligeiramente inferior ao relatado⁹.

Por um lado, a perceção de desconhecimento de *guidelines* de boas práticas clínicas e o conhecimento prévio da IG do utente trans podem ser fatores que influenciam possíveis episódios de discriminação⁹, relação que não foi verificada. Por outro lado, episódios prévios de discriminação, parecem ter impacto no nível de desconforto que o trans tem na discussão da sua saúde com o médico de MGF, relação que foi observada, à semelhança da bibliografia⁹.

A existência de participantes que relataram episódios em que o PS admite não ter conhecimento de ST e de episódios de passagem de informação do utente ao PS, à semelhança da bibliografia⁹, realça mais uma vez a necessidade que o trans tem de conhecer algumas *guidelines* para que possa, ativamente, obter cuidados de saúde adequados.

Contexto Cirúrgico:

Observamos a menor frequência de perceção de discriminação dos três contextos, avaliando-se a influência do conhecimento médico, acerca de questões trans, neste facto, visto que, foi também aqui que se verificou uma maior perceção de conhecimento médico, porém não se estabeleceu essa relação.



O estudo tem como limitações a metodologia utilizada, que deixa espaço à subjetividade na interpretação de perguntas, e na comunicação de respostas e todas as questões baseiam-se na percepção de vivências das pessoas trans.

O número de participantes, inferior ao proposto, também constituiu uma limitação que pode ter condicionado o estudo estatístico.

Seria pertinente, por um lado, alargar o estudo de modo a comprovar os resultados, estabelecendo um grupo de controlo, perceber que fatores implicam a vivência ou não de discriminação e a sua percepção.

Por outro lado, também se verifica importante avaliar a percepção dos profissionais de saúde acerca da sensibilidade, empatia e literacia trans e a adequação de programas de formação académicos e profissionalizantes.

A contabilização de vivências de discriminação pode também ter tido um impacto estatístico, visto que catalogou os episódios de transfobia, não contabilizando outros mais graves. O impacto da discriminação social como um todo, não foi avaliado, desconhecendo-se a influência nas relações estudadas.

Conclusão

Neste estudo constatou-se que metade dos inquiridos que recorreram ao SNS vivenciaram episódios de discriminação, sendo o uso de linguagem preconceituosa o episódio mais recorrente e o SU o contexto onde ocorrem com maior frequência.

As lacunas na formação dos profissionais de saúde nesta área podem contribuir para estas vivências sendo, por isso, importante uma maior divulgação e implementação das *guidelines* internacionais.

Todos estes fatores podem constituir barreiras de acesso a cuidados de saúde da população trans, condicionando a sua qualidade e aumentando as dificuldades desta população que, pela sua condição, já é alvo de estigma social, económico e familiar.

Revela-se necessária a extensão de estudos semelhantes a nível nacional, fomentando a formação dos profissionais nesta área, como forma de combater a discriminação e a desinformação.

Bibliografia

1. World Professional Association for Transgender Health (WPATH). Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender Nonconforming People (7th version). 2009:120.
2. Association AP. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5. (Artmed Editora LTDA, ed.); 2014.
3. World Health Organization. (2015). International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision, Fifth edition, 2016
4. World Health Organization. (2018). International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11th Revision). Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
5. Safer JD, Coleman E, et al. Barriers to healthcare for transgender individuals. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2016; 23(2):168-71.
6. Vermeir E, Jackson LA, Marshall EG. Barriers to primary and emergency healthcare for trans adults. *Cult Health Sex.* 2018; 20:232–246. Doi: 10.1080/13691058.2017.1338757



7. Bauer GR, et al. Massarella C. Reported emergency department avoidance, use, and experiences of transgender persons in Ontario, Canada: results from a respondent-driven sampling survey. *Ann Emerg Med.* 2014;63(6):713-20.e1.
8. Chisolm-Straker M, et al. Transgender and Gender-Nonconforming Patients in the Emergency Department: What Physicians Know, Think, and Do. *Ann Emerg Med.* 2018; 71(2):183-188. 23(2):168-71.
9. Bauer G, et al. Factors Impacting Transgender Patients' Discomfort with Their Family Physicians: A Respondent-Driven Sampling Survey. *PLoS ONE.* 2015; 10(12)



Avaliação da população de dadores de sangue total no CHUP: das motivações ao comportamento

Autores: Beatriz Sardão; Diogo Silva; Dina Salgueiro; Inês Araújo; Maria Batista; Nádia Costa; Sara Bastos; Sofia Neto; Telmo Vieira; Tiago Brito; Vânia Glória; Victor Mendes

Orientadores: Dra. Marika Antunes; Dr. Marco Sampaio

Palavras-chave

Dadores de sangue; Motivações; Comportamento; Sensibilização; CHUP

Abstract

O presente estudo tem como objetivo avaliar as motivações e satisfação dos dadores de sangue do CHUP, de modo a definir possíveis medidas para sensibilizar e aumentar o número de dádavas neste hospital. Foram aplicados inquéritos aos dadores de sangue do CHUP e feita análise estatística em Excel®. A percentagem de dadores, nomeadamente jovens, tem vindo a diminuir. Além de angariação de novos dadores, é também muito importante a fidelização dos já existentes. É, também, importante adotar medidas que ultrapassem a barreira da inconveniência e melhorar o espaço físico e acolhimento do serviço.

Introdução

A dádava de sangue assume uma importância fulcral na prática da Medicina. Ao longo dos últimos anos, tem-se assistido a uma diminuição mundial do número de dadores de sangue e do número de dádavas totais, dificultando o asseguramento de reservas de sangue suficientes para suprimir as necessidades da população. Em Portugal, e no CHUP o panorama não é diferente. Assim, assume-se como necessidade estabelecer estratégias que promovam a dádava de sangue, de modo a aumentar o número de novos dadores, e que motivem os atuais a dádavas regulares, para aumentar o número total das mesmas.

Objetivos

O presente estudo tem como objetivo avaliar as motivações e satisfação dos dadores de sangue do CHUP, de modo a definir possíveis medidas para sensibilizar e aumentar o número de dádavas neste hospital;

Materiais e Métodos

Procedeu-se à aplicação de inquéritos aos dadores de sangue do CHUP, no período trimestral de dezembro de 2019 a fevereiro de 2020, seguida de análise estatística em Excel®.

Resultados

A amostra total deste estudo foram 508 indivíduos, 55% do género masculino e 44% são do género feminino. 83,3% dos indivíduos inquiridos são dadores de repetição. Quanto aos motivos que levam à doação, 76,8% refere motivação pró-social, já a inconveniência é o fator mais limitante para 47,4% dos inquiridos. A satisfação com o serviço de dadores do CHUP ronda os 72% e 98% dos dadores tenciona voltar a doar.

Discussão

A percentagem de dadores, nomeadamente jovens tem vindo a diminuir, além do envelhecimento da população existem outros fatores como a falta de divulgação e promoção que contribuem para os baixos números. Além



de angariação de novos dadores, é também muito importante a fidelização dos já existentes, para isso seria importante a divulgação dos benefícios do dador, dado que muitos dos inquiridos os desconheciam. Por fim, é importante adotar medidas que ultrapassem a barreira da inconveniência e melhorar o espaço físico e acolhimento do serviço.

Bibliografia

1. Global Status Report on Blood Safety and Availability 2016. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. Masser BM, White KM, Hyde MK, Terry DJ. The psychology of blood donation: current research and future directions. *Transfus Med Rev.* 2008;22(3):215-33.
3. Marantidou O, Loukopoulou L, Zervou E, Martinis G, Egglezou A, Fountouli P, et al. Factors that motivate and hinder blood donation in Greece. *Transfus Med.* 2007;17(6):443-50.
4. Godin G, Conner M, Sheeran P, Belanger-Gravel A, Germain M. Determinants of repeated blood donation among new and experienced blood donors. *Transfusion.* 2007;47(9):1607-15.
5. IPST. <http://ipst.pt>.
6. Glynn S, Kleinman S, Schreiber G, Zuck G. Motivations to donate blood: demographic comparisons. *Transfus Med.* 2002;42:216-25.
7. Harrington M, Sweeney MR, Bailie K, Morris K, Kennedy A, Boilson A, et al. What would encourage blood donation in Ireland? *Vox Sang.* 2007;92(4):361-7.
8. B. S, P. S. The blood donation experience: self-reported motives and obstacles for donating blood. *Vox Sang.* 2007;94:56-63.
9. Escoval M. Dados Chave em Hemovigilância 2018. Instituto Português do Sangue e Transplantação; 2019.
10. Escoval MA, Condeço J, Sousa AP, Ramoa A, Caeiro C, Loco I, et al. Relatório de Atividade Transfusional e Sistema Português de Hemovigilância 2018. 2018.
11. Instituto Nacional de Estatística. Censos 2011 Resultados Definitivos. Censos 2011. 2012;26:1-41. Available from: http://www.inr.pt/uploads/docs/recursos/2013/20Censos2011_res_definitivos.pdf.
12. Taxa de desemprego: total e por sexo (%). Pordata. 2018.
13. Lei do Orçamento de Estado para 2016.



Clinical re-audit to the medication circuit and look alike sound alike medication

Débora Cavalheiro Costa Domingues Marques, Interna de Formação Geral no CHUP
 Isabel Alexandra Santos, Assistente Graduada de Anestesiologia no CHUP
 Idalina Brandão de Melo Beirão, Assistente Graduada de Nefrologia no CHUP

Abstract

Background: The need to reduce errors associated with medication is a growing concern, since they are major causes of avoidable harm. Preventing Look Alike Sound Alike medication errors is an important part of it. **Methods:** A cross-section study held in two different times in a tertiary hospital in Portugal, between 2015 (T0) and 2019 (T1), used a clinical audit to determine knowledge of healthcare professionals about LASA medication, safe practices and to analyze the hospital reporting system. **Results:** Of 890 participants, 62.9% knew about LASA medication, with an increase in this knowledge ($p < 0.001$) in T1, associated with several factors such as recognition of

Tall Man Lettering, learning through hierarchical superior, institutional and academic education. Factors with a positive impact on safe practices include, being in T1 group, being a nurse, belonging to surgical departments, having knowledge of LASA. Regarding LASA events (4.51% in T1 / 4.86% in T0) their risk was worse in T1. **Discussion and Conclusion:** These illustrate the impact that continuous training has in the acquisition of knowledge and changes in behavior.

Key-words: Clinical Audit, Medication circuit, Look Alike Sound Alike, LASA, Quality, Safety.

Background

The third challenge issued by the World Health Organization (WHO) “Medication without harm” aims to promote patient safety and to improve quality in healthcare. It praises the importance to reduce errors with medication, minimizing its impact and harm to the patient.

The term “quality” is of great importance mainly due to its link to safety. The evidence that a healthcare system or hospital lacks quality is that patients suffer from any kind of harm associated with its care. It is possible to measure quality, and there are different assessment tools to choose from. Clinical audit is one of the most used and allows for an organized

review of clinical procedures and a comparison to the pre-defined standards/guidelines. Audit subjects should be based on high risk, high volume and/or high-cost situations. The topic “Medication circuit and Look Alike Sound Alike medication” takes into account these three criteria. The medication circuit is a complex structure with several stages and players. LASA medication are by definition visually similar drugs in physical appearance or packaging and/or with similar phonetics. So, they have a greater likelihood of confusion, exchange and error.

This study aims to assess the evolution of healthcare professional (HCP) knowledge about LASA medication and its influencing



factors, and factors that influence the adoption of preventive attitudes.

Methods

Study setting and population

This study is based on a clinical audit concerning LASA medication and it is a cross-section study held in two different times. The first clinical audit was conducted from October 2015 to March 2016 (T0) and its set up was Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP), which includes Hospital Santo António and Centro Materno-Infantil do Norte (CMIN). Between October 2019 and March 2020 (T1) a re-audit with the same set up and aims was carried out.

Both clinical audits were divided in two phases: a self-administered questionnaire to HCP (nurses, physicians, pharmacists and pharmacy technicians); and an analysis of adverse events reported on CHUP event reporting system.

The clinical departments were selected through a process of simple randomization. Considering the total number of HCP and the proportion of knowledge obtained in the Moreno, J. study in 2015 (T0), a cluster dimension of 12 with a minimum n of 30 individuals was calculated, being this number the minimum of questionnaires to be answered in each department. The number of nurses and physicians to be interviewed was based on their proportion within the total of HCP, in each service.

Ethical approval for this study (Ref.^a: 2019.268) was provided by the Ethical Committee of CHUP/ICBAS, Porto, Portugal on 18 December 2019.

Questionnaire

The questionnaire used in T1 was the same used by Moreno, J. in T0. It was distributed in 17 different clinical departments. It was structured to have four parts and contained a total of twelve

questions, including: (1) sociodemographic information (such as, age, gender, years of experience, hospital service and professional group); (2) four questions for general knowledge about LASA medication; (3) one question about adopted attitudes HCP to prevent LASA medication errors; (4) two questions regarding type of errors involving medication (including LASA but not exclusively).

Event report analysis

For the second part of the clinical audit an analysis of the CHUP's event reporting system for adverse events was performed. A comparison of both T0 and T1 groups was made attending to frequency and typology of adverse events while also categorizing them accordingly to their degree of risk (as acceptable, moderate, severe or very severe).

Statistical Analysis

The sociodemographic characteristics were analyzed through measurements of central tendency and dispersion, if continuum, or absolute or relative frequencies, if categoric. The multiple variables regarding knowledge and attitudes were compared by year of study. For this comparison, a Chi-Square test (or Fisher's Exact Test) and Student's t-test (or Mann-Whitney test) were used.

Two logistic regression models were developed to identify factors associated with knowledge of LASA medication and the adoption of safe attitudes. The dependent variables were constructed as a dichotomous yes/no variables. Results were expressed as Odds Ratio (OR) and its 95% confidence interval (95% CI).

A confidence level of 0.05 was established. The statistical analysis was conducted using SPSS 26.0 and STATA V.15 for Mac.



Results

Sociodemographic characteristics

Of the 890 answered questionnaires, 448 were obtained in 2015 (T0) and 442 in 2019 (T1). The median age of the participants was 37 years (P25-P75: 30-47 yrs), with a median of 12 years of experience (P25-P75: 6-22 yrs) and a predominant sex was female (72.8%).

Evolution of knowledge, CHUP implemented measures and acquired safe practices

In T1, 75.5% of HCP knew what LASA medication is and 75.7% identified correctly the meaning of LASA acronym. Regarding source of information, 29.4% identified institutional education as the main source, 21.7% personal research and 12.9% information provided by hierarchical superior. Also, in T1 group, concerning the recognition of implemented measures in CHUP: 62.4% of HCP recognized the graphism alteration in medication labels (the use of Tall Man Lettering technique), 48.1% recognized the posters with information about LASA medication, 46.5% recognized the list with the names of LASA medication and 48.8% recognized that LASA medication is kept in distant locations from each other ($p < 0.001$).

Of the total, 243 (27.30%) HCP did not identify a specific measure to avoid errors evolving LASA medication; 591 (66.40%) claimed to use some type of action (406 in T1 and 185 in T0, $p < 0.001$).

Also, 179 (44.41%) physicians never made a prescription error and 572 (66.82%) physicians and nurses never made an error in administration. In both groups the main prescription error was with dosage and in administration with the name of the drug. There was no significant difference between T0 and T1 regarding all types of error.

Taking pharmaceutical services into account, the most common mistake within preparation and/or storage was finding medication in the wrong storage. Concerning dispensing errors, switch the medication's name was the most frequent.

Independent factors that influence knowledge and the decision to assume preventive attitudes

Being in T1 group was associated with higher knowledge (OR 2.13, 95% CI 1.35-3.37) and there was no association between age, sex, years of experience, professional group or clinical department and higher knowledge. Increased knowledge was independently associated with recognition of Tall Man Lettering use (OR 4.74, 95% CI 3.12-7.19), awareness of informational posters (OR 2.30, 95% CI 1.27-4.17), learning through hierarchical superior (OR 4.70, 95% CI 2.17-10.15), and through academic (OR 22.87, 95% CI 5.17-101.13) or institutional education (OR 2.50, 95% CI 1.40-4.46).

Being in T1 group (OR 36.56, 95% CI 16.49-81.94), being a nurse (OR 6.51, 95% CI 3.14-13.52), working in surgical departments (OR 2.73, 95% CI 1.51-4.93), having knowledge about LASA medication (OR 8.19, 95% CI 4.80-13.97) and having made at least one prescription error (OR 2.08, 95% CI 1.07-4.06) were associated with increased adoption of preventive attitudes. There was no association with age, sex, years of experience or administration errors.

Event reporting system analysis

In T1, 155 notifications were related to medication. Of those, 65 (41.9%) were errors/ adverse events. Infectiology, cardiology, pharmaceutical services and emergency room reported the most events. A total of 7 were LASA related (with 57.1% classified as moderate). In T0, 114 events related to medication were



reported. Pharmaceutical services, cardiology and emergency room reported the majority of them. Of the 114, 40 (35.1%) were medication errors/ adverse events and 7 were LASA (5 had acceptable harm risk associated).

Discussion

In T1 group, HCP showed an improvement of knowledge regarding LASA medication and knowledge of measures adopted by CHUP to prevent LASA errors. Age, sex, years of experience, professional group and clinical department did not seem to be associated with higher knowledge. Academic education was one of the main sources of information and was associated with increased knowledge, highlighting the role of education in safer clinical practices. Learning through a hierarchical superior, recognition of Tall Man lettering and awareness of informational posters were independently associated with increased knowledge. Also, the number of professionals in T1 study who never knew about this subject is significantly lower, underlining the continuous transmission of information.

It was verified a significative increase of HCP reporting at least one attitude adopted to reduce LASA errors in T1 group compared to T0. Knowledge of LASA medication in T1 was higher and was also associated with increased adoption of those preventive attitudes. Improving and consolidating knowledge throughout the years and investment in education even after academic formation can lead to better and safer practices. Working in surgical departments (operating room included) were also associated with a greater number of preventive actions, mostly because in these departments they handle medications more often (especially in the operation room), mostly during administration.

These results reinforce the importance of the hospital as a training and education center to prevent medication misuse and promote patient safety. Therefore, the clinical audit conducted in 2015 was important to identify problematic areas and to promote improvement initiatives, which contribute to the results achieved in 2019. In fact, most of the factors associated with the increase of knowledge and/or highlighted by HCP in the questionnaire were working points after 2015 audit results such as: reinforce institutional education on the topic of LASA medication and the importance of notifying adverse events; encourage the report of all adverse events and errors related to medication; promote LASA drugs list to the HCP; display posters with LASA information; extend the application of "Tall Man Lettering" in LASA medication labels and in the electronic prescription platform; adapt the electronic prescription platform in order to a visual warning sign appear every time LASA drug is electronically prescribed; storage LASA and/or high-risk medication separated.

Estimate medication errors is difficult because it is a delicate subject and answers obtained might be underestimated. There were not significative differences between T0 and T1 groups according to prescription and administration errors, maybe due to the fact that question was about errors during the entire career. The proportion of administration errors was higher in nurses probably due to the fact that nurses spend more of their working time administering medication when compared to physicians. No significant difference was found between types of medication error. In both T0 and T1 group, the main prescription error was in dosage and in choosing the right drug. The purpose of Tall Man lettering is to reduce this type of error and it is already being implemented in CHUP.



In T1, there was a higher number of reported events. This increase can be explained by the promotion of fair blame environment implemented as one of the improvement measures after the 2015 audit. This may have led to an increase in reported events and not necessarily an increase in their occurrence.

The number of LASA events reported between the T0 and T1 group was similar but the harm risk associated with them was worse in T1. Knowing the characteristics of adverse events is essential to develop strategies towards their reduction or elimination. There was also no difference between the T0 and T1 concerning reporting clinical department, being cardiology, pharmaceutical services and emergency room the ones that most report errors. Some studies consider that working environment plays as an important role in the outcome of adverse events as does organization, training and experience, which may suggest the need for more directly interventions in these departments with specific measures adapted to their needs.

In T1 study, besides delay on medication delivery, the most frequent errors were related with “the 5 Rights of medication”: the right patient, the right drug, the right dose, the right route, and the right time. Considering the growing need to draw attention to other important moments in the medication circuit, “the 5 Rights of medication” have now evolved and other aspects have emerged: “right documentation and right reason”, and can currently go up to the “10 rights”. This shows how complex the process of handling medication is and how easily it can result in harm to the patient.

The third WHO challenge “Medication without harm” besides promoting education and training of HCP also intends to implement safe systems and practices. Clinical audits is just one of many available

tools that can be used to assess quality and determine the baseline knowledge and compliance with the requirements, so as to identify the necessary measures to be implemented to meet these goals.

Conclusion

Although in recent years, there has been a large technological investment to reduce errors these are not yet implemented in a systematic manner. In Portugal, the last national guideline to address the issue of medication safety was published in 2016 (before the third WHO challenge) and to date there have been no updated recommendations. On the other hand, the human factor has not experienced the same level of investment as the technological component. Institutions should assume the responsibility of effectively training their HCP in critical areas. Simultaneous and integrated investment in both components, technological and human, might be the key to improve safety levels in the medication circuit and reduce the number of severe adverse and associated unnecessary events associated.

References

1. World Health O. Medication without harm. Geneva: World Health Organization; 2017 2017. Contract No.: WHO/HIS/SDS/2017.6.
2. World Health Organization. The high 5s project: interim report. Geneva: World Health Organization; 2014 2014
3. Benjamin A. Audit: how to do it in practice. *BMJ*. 2008;336(7655):1241-5
4. Limb C, Fowler A, Gundogan B, Koshy K, Agha R. How to conduct a clinical audit and quality improvement project. *Int J Surg Oncol (N Y)*. 2017;2(6):e24
5. Direção Geral da Saúde. Norma de Orientação Clínica 014/2015: Processo de Gestão da Medicação. 2015 May 20. Available from:



<https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0142015-de-17122015-pdf.aspx>.

6. Direção Geral da Saúde. Norma de Orientação Clínica 020/2014: Medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhantes 2014 May 20. Available from:

<https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0202014-de-30122014-pdf.aspx>

7. Direção Geral da Saúde. Norma de Orientação Clínica 014/2015: Medicamentos de alerta máximo. 2015 May 20 2020. Available from: https://www.dgs.pt/departamento-da-qualidade-na-saude/ficheiros-anexos/noc_meds-alerta-maximopdf-pdf.aspx.

8. Moreno J. Auditoria Clínica ao uso dos medicamentos Look Alike Sound Alike [Medical and Health sciences]. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar: Universidade do Porto; 2016.

9. Direção Geral da Saúde. Norma 018/2016: Reconciliação da medicação 2016 May 20. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0182016-de-30122016-pdf.aspx>



Development of an application for analyzing glycemic variability in people with diabetes who use an intermittently scanned continuous glucose monitoring system

Autor: Bruno Miguel Matos Soares

Orientadora: Dra. Sofia Teixeira

Coorientadora: Professora Doutora Helena Cardoso

Abstract

With the definition of the metrics and targets that may be useful to use in clinical practice for continuous glucose monitoring data, there is the need to overcome the shortcomings in existing applications/software. This project consisted in the development of an application that processes the data and calculates the recommended metrics, using visual basic in an Excel Sheet; and in its validation, comparing the metrics obtained by the new application with the ones on the manufacturer program for the same 28 days of data from forty-eight files of forty-four patients with type 1 diabetes; and verifying the usefulness of linear interpolation in these systems and the Glucose Management Indicators formulae, comparing the latter with glycated hemoglobin. The developed application is an excellent tool to clinical practice and to promote research, as it is practical, intuitive, updated and validated. The results suggest that interpolation may introduce an element of confounding, however, further studies with larger samples are needed to confirm this. Bergenstal's Glucose Management Indicator formula, used in the new application, is closer to the glycated hemoglobin than Nathan's formula, used in the manufacturer program.

Keywords: Glycemic Variability; Continuous Glucose Monitoring; Diabetes mellitus; Glucose Management Indicator.

Introduction: Glycemic variability is a recognized problem in the everyday management of diabetes, contemplating an integrated picture of hyper and hypoglycemic patterns. Since 2019, with the definition of the 10 metrics that may be useful to use in clinical practice for continuous glucose monitoring data, there is the need to overcome bibliographic and computer-related shortcomings in existing applications/software.

This project aims to develop and validate an application that processes the data obtained from intermittently scanned continuous glucose monitoring, calculating the proposed metrics and verifying the usefulness of linear interpolation in these

systems and the Glucose Management Indicators formulae, comparing the latter with glycated hemoglobin.

Methods: The study was divided into two steps, one to develop the application using Visual Basic in an Excel sheet, calculating the metrics/graphic with and without interpolation; and the other to confirm its validity assessed through the comparison of the metrics obtained by the new application with the ones that were already available in the manufacturer program and with glycated hemoglobin.

From March 2019 to January 2020, forty-eight files with the raw data and the equivalent PDF files were downloaded from forty-four type 1 diabetic patients



under the care of the Endocrinology Department of Centro Hospitalar Universitário do Porto (Porto's University Hospital).

The glycated hemoglobin was collected from SClínico platform.

Results: The glycemic metrics calculated by the both new application versions and the manufacturer software showed great correlation and great agreement. Nevertheless, these were higher between the without interpolation version and the manufacturer program.

The t-test and the standardized differences between both the new application versions and the manufacturer program showed relevant differences for the Glucose Management Indicator.

When comparing the Glucose Management Indicators with glycated hemoglobin, the standardized difference was lowest when compared to the without interpolation version (17.35%) and highest when compared to the manufacturer version (30.33%).

Discussion: The developed application is practical, intuitive, updated to include all the most recent glycemic metrics and validated in type 1 diabetic population. It is an excellent tool to clinical practice and to promote research, attending that does not require nor internet connection or previous installation.

The results suggest that interpolation may introduce an element of confounding, however, further studies with larger samples are needed to confirm this.

Bergenstal's Glucose Management Indicator formula, used in the new application, is closer to the glycated hemoglobin than Nathan's formula, used in the manufacturer program.

References

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-986.
2. Loewen SL, Haas LB. Complications of diabetes: acute and chronic. *Nurse Pract Forum.* 1991;2(3):181-187.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2004;27 Suppl 1:S5-S10.
4. Nathan DM. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview | *Diabetes Care.* 2014; 37(1): 9-16.
5. Nathan DM. Long-Term Complications of Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 328(23):1676-85.
6. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care.* 2008;31(11):2198-2202.
7. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Mean blood glucose compared with HbA1c in the prediction of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2008;51(2):365-371.
8. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, et al. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial--revisited. *Diabetes.* 2008;57(4):995-1001.
9. Satya Krishna SV, Kota SK, Modi KD. Glycemic variability: Clinical implications. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(4):611-619.
10. Klonoff DC, Ahn D, Drincic A. Continuous glucose monitoring: A review of the technology and clinical use. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;133:178-192.
11. Bergenstal RM. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Simply Put, There Are Better Glycemic Markers! *Diabetes Care.* 2015;38(8):1615-1621.



12. Ceriello A, Monier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications - *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;7(3):161-241.
13. DeVries JH. Glucose variability: where it is important and how to measure it. *Diabetes*. 2013;62(5):1405-1408.
14. Nusca A, Tuccinardi D, Albano M, et al. Glycemic variability in the development of cardiovascular complications in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(8):e3047.
15. Rodbard D. Glucose Variability: A Review of Clinical Applications and Research Developments. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(S2):S25-S215.
16. Rodbard D. Interpretation of continuous glucose monitoring data: glycemic variability and quality of glycemic control. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11 Suppl 1:S55-67.
17. Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring | *Diabetes Care*. 2017; 40(12): 1631-1640
18. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18 Suppl 2:S3-S13.
19. Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006;295(14):1681-1687.
20. Lu J, Ma X, Zhou J, et al. Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(11):2370-2376.
21. Rama Chandran S, Tay WL, Lye WK, et al. Beyond HbA1c: Comparing Glycemic Variability and Glycemic Indices in Predicting Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(5):353-362.
22. Ceriello A, Ihnat MA. "Glycaemic variability": a new therapeutic challenge in diabetes and the critical care setting. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2010;27(8):862-867.
23. Kramer CK, Choi H, Zinman B, Retnakaran R. Glycemic variability in patients with early type 2 diabetes: the impact of improvement in β -cell function. *Diabetes Care*. 2014;37(4):1116-1123.
24. Lipska KJ, Warton EM, Huang ES, et al. HbA1c and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: the Diabetes and Aging Study. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3535-3542.
25. Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, et al. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2007;50(12):2553-2561.
26. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-1603.
27. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, et al. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13(4):614-626.
28. Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(2):81-85.
29. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, et al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2018;41(11):2275-2280.
30. Freestyle Diabetes - Abbott Diabetes Care. Chicago, Illinois, EUA. Abbott. Accessed May 26, 2020. <https://www.freestylediabetes.pt/>
31. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, et al. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1473-1478.
32. LibreView. Accessed May 31, 2020. <https://www.libreview.com/>
33. Liberate your diabetes data | Tidepool. Accessed May 27, 2020. <https://www.tidepool.org/>
34. EasyGV — Nuffield Department of Primary Care Health Sciences. Accessed May



- 27, 2020. <https://www.phc.ox.ac.uk/research/technology-outputs/easygv>
35. Stewart KW, Thomas F, Pretty C, et al. How should we interpret retrospective blood glucose measurements? Sampling and Interpolation. *IFAC-Pap.* 2017;50(1):874-879.
36. Stewart KW, Pretty CG, Shaw GM, et al. Interpretation of Retrospective BG Measurements. *J Diabetes Sci Technol.* 2018;12(5):967-975.
37. Fonda SJ, Lewis DG, Vigersky RA. Minding the Gaps in Continuous Glucose Monitoring: A Method to Repair Gaps to Achieve More Accurate Glucometrics. *J Diabetes Sci Technol.* 2013;7(1):88-92.
38. Austin PC, Grootendorst P, Anderson GM. A comparison of the ability of different propensity score models to balance measured variables between treated and untreated subjects: a Monte Carlo study. *Stat Med.* 2007;26(4):734-753.
39. Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, et al. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18 168 people with type 1 diabetes: observational study. *BMJ.* 2015;350.
40. Peyser TA, Balo AK, Buckingham BA, et al. Glycemic Variability Percentage: A Novel Method for Assessing Glycemic Variability from Continuous Glucose Monitor Data. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(1):6-16.
41. Peters AL, Ahmann AJ, Battelino T, et al. Diabetes Technology-Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy and Continuous Glucose Monitoring in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):3922-3937.
42. Hill NR, Oliver NS, Choudhary P, et al. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13(9):921-928.
43. Monnier L, Colette C, Wojtuszczyk A, et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(7):832-838.
44. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care.* 2019;42(3):400-405.
45. Kovatchev B, Cobelli C. Glucose Variability: Timing, Risk Analysis, and Relationship to Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(4):502-510.
46. JDRF group, Wilson MD, Xing D, et al. Hemoglobin A1c and Mean Glucose in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(3):540-544.
47. Guerci B, Floriot M, Böhme P, et al. Clinical Performance of CGMS in Type 1 Diabetic Patients Treated by Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Using Insulin Analogs | *Diabetes Care.* 2003;26(3):582-589
48. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2018;391(10128):1367-1377.
49. Beck RW, Connor CG, Mullen DM, et al. The Fallacy of Average: How Using HbA1c Alone to Assess Glycemic Control Can Be Misleading. *Diabetes Care.* 2017;40(8):994-999.



Auditoria: prescrição de anti-inflamatórios não esteróides no CHUP

Autores: Ana Moreira; Bianca Oliveira; Chenyi Zhu; Cláudia Meneses; Cristina Mendonça; Filipe Costa; Inês Vasconcelos; Joana Brandão Silva; M^a Teresa Durães; Mariana Fonseca; Marta Tomé; Rafaela Gaspar

Orientadores: Prof. Doutora Dalila Veiga; Prof. Dr. José Romão

Palavras-chaves: anti-inflamatórios não esteróides (AINE's); dor crónica; prescrição médica; efeitos adversos

Abstract:

O consumo de AINE's é muito comum para o alívio da dor aguda e crónica. Avaliamos a prevalência da prescrição de AINE's numa população de doentes do CHUP e a tendência para o seu uso crónico, num follow-up de dois anos através de um questionário.

Verificou-se uma diminuição do uso de AINE's após a sua prescrição, e uma propensão ao consumo crónico no sexo feminino e no grupo dos 60-74 anos. A maioria (76%) recorria aos AINE's por dor músculo-esquelética. A úlcera péptica representa metade dos efeitos adversos que 11,9% dos inquiridos reportaram

Introdução

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINE's) são um grupo farmacológico com uma elevada utilização a nível mundial, particularmente na população portuguesa, quer em regime de prescrição médica quer em regime de automedicação (1). Estes fármacos têm uma aplicabilidade clínica diversa, uma vez que apresentam propriedades analgésicas, anti-piréticas e anti-inflamatórias. No entanto, destaca-se a sua utilização no tratamento da dor. Observou-se num estudo transversal de uma farmácia comunitária (1), que a condição responsável pela maior prescrição de AINE's é a dor associada ao sistema musculoesquelético, seguindo-se de odontalgia e doenças renais (1). Na região centro de Portugal, constatou-se que os motivos primários para o consumo de AINE's eram as cefaleias, seguido de dor associada ao sistema musculoesquelético, e dor traumática. Em Portugal, de acordo com a Estatística do Medicamento e Produtos de Saúde de

2014, desenvolvido pela INFARMED, os AINE's formam o 8º subgrupo farmacológico de vendas de medicamentos.

A escolha de AINE's deve ser ajustada individualmente tendo em conta, não só o perfil de risco para hemorragia gastrointestinal, como também o perfil de risco para eventos cardiovasculares. Assim, é importante ter conhecimento sobre a existência de contraindicações ou história de efeitos adversos relativos à utilização destes fármacos.

A abordagem proposta para evitar ou minimizar os efeitos adversos associados ao uso crónico de AINE's é substituí-los por analgésicos alternativos, particularmente em idosos com hipertensão, doença renal crónica, insuficiência cardíaca e/ou úlcera péptica preexistentes, ou que tomam concomitantemente varfarina e corticosteroides (2).



Métodos

Trata-se de uma análise retrospectiva, baseada na consulta de processos clínicos e num questionário, a doentes com prescrição de AINE's após alta hospitalar do CHUP, em maio de 2017. Neste estudo, é considerado como uso crónico, o consumo de AINE's superior a 30 dias (3,4). O registo dos dados foi realizado em regime de anonimato. Posteriormente à recolha dos dados, foi utilizado o programa IBM SPSS Statistics 26 para o processamento e a análise estatística.

Nota: Foram excluídos os doentes com toma de aspirina com dose inferior ou igual a 150mg.

Resultados E Discussão

Numa amostra de 1894 doentes internados no CHUP no mês de maio de 2017, 22,2% (n=420) receberam prescrição de AINE's à data da alta. Relativamente à prevalência da prescrição de AINE's na população geral europeia, algumas estimativas publicadas são: 17,1% num estudo finlandês em 1997-2000 (5); 16,9% na Dinamarca em 1997-2005 (6); 14% em Espanha 2016 (3 primeiros meses) (7). Portanto, o resultado obtido pelo nosso trabalho apresenta um valor mais elevado, 22,2%, que, por se tratar de apenas o mês de maio de 2017, poderá apenas indicar um extremo da prevalência anual. Importa salientar que a prevalência da prescrição médica não prevê o consumo real de AINE's. Aliás, o estudo português de Nunes AP et al. revela que metade dos consumidores adquiriram AINE's sem prescrição médica (1).

No follow-up, após um ano, em 2018, verificou-se que a prevalência da prescrição de AINE's diminuiu para metade (11,2%, n= 213). No follow-up de dois anos, o inquérito aos pacientes selecionados e que aceitaram participar

no estudo (n=135), constatou-se que 37% (n=50) mantinham o consumo de AINE's, na altura da entrevista telefónica. Desta forma, observou-se um declínio do consumo de AINE's aos 2 anos de seguimento. Quase metade das mulheres que receberam prescrição em 2017 e 2018, continuam, na atualidade, a consumir AINE's (45,8%, n= 38). Por outro lado, apenas 23,1% (n= 12) dos homens tomam AINE's, aquando da chamada. No total dos inquiridos, 37% (n=50) encontravam-se a tomar AINE's. De facto, a literatura aponta que as mulheres dispõem de maior predomínio de consumo AINE's (5,8,9,10) o que é concordante com o nosso trabalho. As mulheres poderão ser mais suscetíveis à dor associada a doenças crónicas não malignas, como dor osteoarticular ou cefaleia, assim como, a dor associada ao período menstrual, poderá explicar parcialmente uma maior tendência na utilização destes fármacos nesta população. (8,10).

No que diz respeito à faixa etária, um ano após a data de alta, a maioria da população em estudo encontrava-se na faixa etária 60-74 anos, perfazendo um total de 77 doentes (36,2%). Na literatura, os dados sobre a distribuição etária associada ao consumo de AINE's são controversos. De acordo com os nossos resultados, estima-se que cerca de metade das pessoas que consomem AINE's de forma crónica têm idade igual ou superior a 60 anos (36,1% aos 60-74 anos; 14,1% aos 75 ou mais anos), corroborando com uma utilização aumentada com a idade (10, 11). Não obstante, no nosso trabalho, constatou-se um declínio ligeiro de consumo de AINE's a partir dos 75 anos.

Relativamente ao motivo da utilização de AINE's, dos 37% (n=50) pacientes que mantinham o seu consumo, a grande maioria (76%) tomava para alívio de dor



músculo-esquelética, 12% por dor pós-cirúrgica ($n=6$) e 8% por cefaleias/dor orofacial representando ($n=4$) da amostra. Quanto à posologia, 22% ($n=11$) referiu o uso de AINE's todos os dias enquanto que 28% ($n=14$) reportou consumos superiores a uma vez por semana. De facto, a literatura aponta que a dor músculo-esquelética é o principal motivo para o consumo de AINE's (1). De acordo com um estudo português, os dados sugerem que estados dolorosos agudos estão mais associados à automedicação, o que pode levantar problemas em relação à segurança da sua utilização sem uma prescrição e vigilância médica associadas. (1).

Na análise do tipo de AINE's prescritos, os AINE's não seletivos são mais frequentemente escolhidos (65,9%, $n=89$) comparativamente aos inibidores seletivos da COX-2 (34,1%, $n=46$). O maior consumo de inibidores seletivos de COX-2 no nosso estudo (34,1%), comparativamente à literatura (18,2%) (12), poderia ser explicado pela necessidade de prevenção de efeitos adversos gastrointestinais (provocados pelos AINE's não seletivos), face à sua maior incidência na população portuguesa.

Dos $n=135$ utentes que atenderam a chamada, conclui-se que 31,9% ($n=43$) foram informados acerca dos efeitos adversos da toma de AINE's, nomeadamente da sua administração crónica, aquando da sua prescrição. Tratando-se de um número reduzido, é importante que os profissionais de saúde forneçam informações aos doentes, em relação aos efeitos adversos do consumo de AINE's de maneira a sensibilizar e alertar os doentes para o risco associado à utilização crónica destes fármacos.

Dos 135 inquiridos, verificou-se que 16 doentes (11,9%) tiveram algum efeito

adverso que poderia estar relacionado com a toma de AINE's. Dos 16 doentes que referiram apresentar algum efeito adverso, a úlcera péptica foi o evento mais frequente (50%). O sistema gastrointestinal é o mais frequentemente acometido, no entanto, a frequência encontrada no nosso estudo é superior ao da literatura (44,43%), o que pode traduzir o elevado risco gastrointestinal que os AINE's evidenciam na população portuguesa. Relativamente aos restantes efeitos adversos identificados pelos inquiridos, 25% dos doentes referiram ter tido um AVC, 12,5% enfarte agudo do miocárdio, e 12,5% insuficiência renal, realçando o facto dos efeitos adversos renais serem mais incomuns que os gastrointestinais e cardiovasculares (13). Se a ausência de alívio da dor é um fator que contribui para o consumo excessivo destes fármacos, é necessário identificar estratégias de tratamento da dor mais apropriadas e com menor probabilidade de causar eventos adversos.

Agradecimentos

Queremos agradecer a todos aqueles que de alguma forma contribuíram e colaboraram para a concepção e realização deste trabalho.

Em primeiro lugar, aos nossos orientadores, a Prof. Doutora. Dalila Veiga e o Prof. Dr. José Romão, pela oportunidade e confiança que nos depositaram, por toda a paciência, disponibilidade, intervenção e incentivo, foram incansáveis, ajudando-nos a ultrapassar todas as adversidades.

Por fim, a todos os participantes, pelo interesse, dedicação e empenho, porque sem a criação desta união e sinergismo, não teria sido possível. A nossa dinâmica, foi sem dúvida, um ponto fundamental.



Referência Bibliográficas

1. Nunes AP, Costa IM, Costa FA. Determinants of self-medication with NSAIDs in a Portuguese community pharmacy. *Pharmacy practice*. 2016;14(1):648-.
2. Marcum ZA, Hanlon JT. Recognizing the Risks of Chronic Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use in Older Adults. *The annals of long-term care : the official journal of the American Medical Directors Association*. 2010;18(9):24-7.
3. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Di Mario F. NSAID and Aspirin Use by the Elderly in General Practice. *Drugs & Aging*. 2003;20(9):701-10.
4. García Rodríguez LA, González-Pérez A. Long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *BMC medicine*. 2005;3:17-.
5. Helin-Salmivaara A, Klaukka T, Huupponen R. Heavy users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nationwide prescription database study in Finland. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59(5-6):477- 82.
6. Fosbol EL, Gislason GH, Jacobsen S, Abildstrom SZ, Hansen ML, Schramm TK, et al. The pattern of use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) from 1997 to 2005: a nationwide study on 4.6 million people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(8):822-33.
7. Aranguren I. EG, Azparren A. Consideraciones de Seguridad de los AINE. *Boletín de informacion farmacoterapeutica de navarra*. 2016(24(2)):1-13.
8. Gomez-Acebo I, Dierssen-Sotos T, de Pedro M, Perez-Gomez B, Castano-Vinyals G, Fernandez-Villa T, et al. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs consumption in Spain. The MCC-Spain study. *BMC Public Health*. 2018;18(1):1134.
9. Bartlett C, Doyal L, Ebrahim S, Davey P, Bachmann M, Egger M, et al. The causes and effects of socio-demographic exclusions from clinical trials. *Health Technol Assess*. 2005;9(38):iii-iv, ix-x, 1-152.
10. Davis JS, Lee HY, Kim J, Advani SM, Peng H-L, Banfield E, et al. Use of non-steroidal antiinflammatory drugs in US adults: changes over time and by demographic. *Open Heart*. 2017;4(1):e000550.
11. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatology international*. 2012;32(6):1491-502.
12. Sooriakumaran P. COX-2 inhibitors and the heart: are all coxibs the same? *Postgraduate medical journal*. 2006;82(966):242-5.
13. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A Comprehensive Review of NonSteroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging and disease*. 2018;9(11):143-50



Pregnancy in very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: maternal-fetal risk (case report)

Authors: Ana Oliveira

Tutors: Esmeralda Martins, Ana Cunha

Keywords: Pregnancy; very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCADD); long-chain fatty acid β -oxidation disorders; maternal-fetal risk

Abstract: Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency is characterized by an impaired mitochondrial β -oxidation of very long-chain fatty acids. Pregnancy demands significantly increased metabolic requirements and may represent a challenging physiological stressful event to patients with this disorder. This report presents the case of a young primiparous woman with the myopathic form of the disease, whose pregnancy and delivery were uneventful. Metabolic improvements were observed. The multidisciplinary plan of care is described, as well as the therapeutic approach during gestation, delivery, and the puerperium. It is also outlined the early development of the child that was born. We support that rhabdomyolysis can be prevented during pregnancy by eliminating ordinary triggers and by providing adequate nutritional support. Levocarnitine supplementation might contribute to metabolic profile maintenance during pregnancy.

Introduction:

Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) is one of the enzymes responsible for the initial step of long (C20) to medium (C14) chain fatty acids β -oxidation.¹ Its deficiency (VLCADD) constitutes one fatty acid oxidation disorder (FAOD), transmitted in an autosomal recessive pattern and characterized by an impaired mitochondrial β -oxidation of very long-chain fatty acids.

In the myopathic form of the disease, manifestations can be prevented by avoiding common triggers like intense physical activity, fasting, trauma, infections, the use of certain medications or toxic substance's consumption.^{2,3}

VLCADD requires a fat-restricted diet and supplementation with alternative energy substrates, such as maltodextrin and

medium-chain triglycerides (MCT, as a substrate for β -oxidation). Supplementation with carnitine can be used, if necessary, to prevent secondary carnitine deficiency that may develop as a result of fatty acids conjugation with carnitine into acylcarnitines that are posteriorly excreted.^{4,5}

For an unknown reason, plasma carnitine concentrations radically decrease during gestation, reaching its lowest level at the time of delivery. Supplementation with L-carnitine can protect pregnant women from this decline in plasma carnitine concentration⁶ and simultaneously enhance long-chain acylcarnitine removal.⁵

Pregnancy demands greater metabolic requirements and may represent a challenging physiological stressful event. Parturition and puerperium are, as well, periods of catabolism, during which the



likelihood of maternal decompensation is even higher.⁷ Successful pregnancies have been reported^{3,8-11} but important challenges persist, given the biological stresses inherent to it.⁷

The effect of the maternal disease on her baby is not entirely studied either and the long-term outcome of these children is unknown.

In this report, we present the case of a young primiparous woman with VLCADD whose pregnancy and delivery were uneventful. It is also described the early development of the child that was born. The patient has given written informed consent for publication.

Case report:

A 21-year-old female primiparous patient was referred to the Maternal-Fetal Medicine department after soliciting prenatal care with a 6 weeks gestation.

She had been diagnosed with VLCADD at the age of 13, presenting with myalgia and dark urine after vigorous exercise at school. Positive family history was confirmed with an older brother also affected and recently diagnosed. The diagnosis was suggested based on clinical presentation, positive family history and suggestive plasma acylcarnitine profile. Molecular studies identified a homozygous mutation (c.1500_1502delCCT) and VLCADD diagnosis was finally established.

The patient had her pregnancy confirmed in the previous weeks during hospitalization in another hospital for an episode of rhabdomyolysis after working overnight (Creatine Kinase 30000 U/L). She had developed complaints of morning sickness with associated nausea and reported long periods of nocturnal fasting. Prenatal care was initiated at gestational week 14 and a customized plan of care was established by a multidisciplinary

team. The main goals were the avoidance of acute metabolic decompensation and adequate fetal development.

The therapeutic strategy implemented included restriction in the long-chain fatty-acids intake and levocarnitine supplementation, which was started at the third trimester, after proper discussion of its benefits (escalating progressively from 500mg to 2000mg, orally per day).

Excessive weight gain during pregnancy was verified, with an initial body mass index of 20,4 kg/m² and a 27kg gain from the 5th to the 40th week of pregnancy. Serial prenatal ultrasound revealed adequate fetal growth with a normal morphological assessment.

Prenatal blood tests and serologies were unremarkable throughout pregnancy. The oral glucose tolerance test was not completed to avoid fasting stress. In addition, serum acylcarnitine profile (Figure 1), creatine kinase (Figure 2) and plasma free carnitine were regularly monitored. Free carnitine stood below the reference (19,24 - 48,48 µM) despite supplementation, reflecting the normal decrease related to the disease and to pregnancy itself, reaching its lowest level at the time of delivery (5,46 µM).

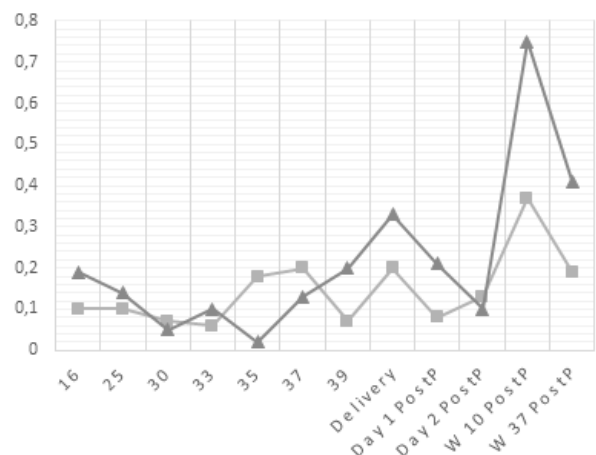


Figure 1: Acylcarnitine profile evolution during pregnancy (16-39 weeks), delivery and post-



partum (PostP day 1, day 2, week 10 and week 37). Plasma concentration of acylcarnitines C14 (■) and C14:1 (▲) normalized from the second trimester until delivery. After delivery, recurrence of the abnormalities was verified. Reference range: C14 0,06 - 0,24 μM ; C14:1 0,03 - 0,18 μM .

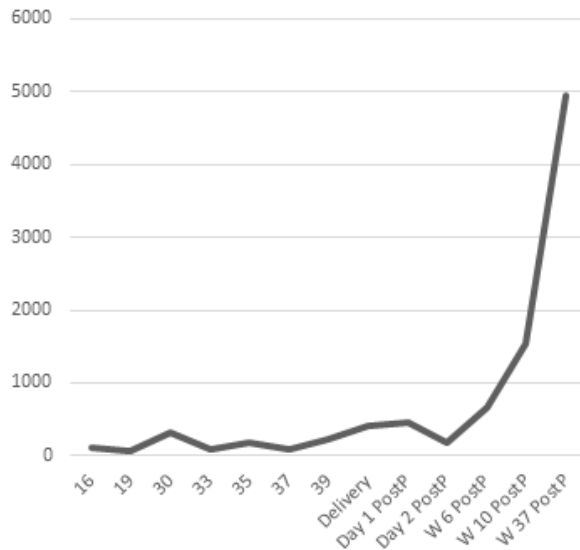


Figure 2: Creatine Kinase evolution during pregnancy (16-39 weeks), delivery and postpartum (PostP day 1, day 2, week 10 and week 37). CK was constantly held throughout pregnancy in levels considered acceptable for this disease. A mild rise occurred during delivery but, some weeks after, a drastic increase was detected. Reference range: 24 – 173 U/L.

A detailed action protocol for labour, delivery and puerperium was discussed and outlined. An estimated amount of 2000 kilocalories was calculated as the desirable energy intake during active labour and the postpartum period to avoid fasting. The plan allowed her to consume a maximum amount of 100ml of fruit juices every 4 hours, supplemented with 15g of maltodextrin, and 10g of MCT every 8 hours during early labour. It also contained clear indications for glucose 10% intravenous (i.v.) perfusion (2ml/kg/h) and assured critical care response if needed. The patient went into spontaneous labour at the 40th week of gestation and the outlined protocol was activated. Epidural

analgesia was performed with 4 centimeters of cervical dilation and administration of oxytocin was initiated thereafter (avoiding excessive i.v. perfusion and hyponatremia).

Hepatic and renal function, biochemical markers of rhabdomyolysis as well as electrolytic balance were assessed every 6 hours to evaluate any possible function deterioration.

Electrocardiography monitoring was set for labour. An eutocic delivery occurred 16 hours later, of a healthy 2910g female infant, with APGAR 9, 10. There were no complications during labour or postpartum period and all analytic results remained stable.

During the first day postpartum, glucose perfusion was maintained at a decreasing rate, until a complete oral diet was feasible. Maltodextrin and MCT supplements were continued during the hospital stay. Expanded newborn screening was completed on the 3rd day of life and results were normal.

The mother was re-evaluated 4 weeks later with normal puerperal evolution and no complaints of myalgia or muscle weakness. Subsequent medical surveillance was conducted by the Metabolic Disease unit.

During the first three months, the neonate had regular surveillance of free carnitine concentrations to prevent secondary carnitine deficiency, while having exclusive breastfeeding. Confirmatory molecular tests were performed, and the newborn was found to be unaffected.

The child is being followed by metabolic pediatric specialists. Currently she presents a normal growth and appropriate neurodevelopment for her age. Long-term follow-up is indicated.



Discussion:

This case report consists of a myopathic form of VLCADD because her clinical presentations are rhabdomyolysis crisis with myoglobinuria.

As shown in this case, stressful and grueling situations may easily lead to disease exacerbations and consequent myopathic manifestations. Due to excessive fasting periods along with early pregnancy emesis, our patient had a rhabdomyolysis crisis during which hospitalization was required. Therefore, we were apprehensive regarding increased metabolic requirements that pregnancy, parturition, and puerperium demand.

Some reports have concluded that women with VLCAD deficiency may often stabilize during pregnancy owing to an adjusting response to the deficient maternal β -oxidation by the unaffected placenta and fetus.^{7,11}

Similarly, in our case, we experienced a reasonably uncomplicated gestation, delivery, and postpartum course. Despite the initial rhabdomyolysis crisis, our patient did not suffer from myalgia or muscle weakness at any point.

Her acylcarnitine profile stabilized during the second trimester but with recurrence of its abnormalities after delivery, similarly to creatine kinase (Figures 1 and 2).

Unlike previous case reports, it was decided that the patient would benefit from levocarnitine supplementation, albeit the ongoing controversies.¹² Carnitine levels were extremely low even when considering the reference values for pregnant women.⁶

The multidisciplinary team also developed a customized plan of care that recommended glucose 10% intravenous (i.v.) perfusion, maltodextrin and MCT intake during active labour and the postpartum period, minimizing potential

stressful events. For the same reason, an analgesia strategy was established to prevent pain during labour and puerperium. Vaginal delivery would be attempted if it would not result in protracted labour.

From all these findings, we conclude that rhabdomyolysis can be prevented during pregnancy by eliminating ordinary triggers (fasting, trauma, infections, or aggressive medications) and by providing adequate nutritional support. Levocarnitine supplementation might contribute to metabolic profile maintenance during pregnancy.⁶ Nevertheless, medium-chain triglycerides and maltodextrin should be considered as the main source of energy for labour and postpartum, in association with glucose perfusion as needed. We support a well-defined analgesic approach, including epidural analgesia for the delivery course, and careful pain management in the puerperium. Evidence-based action protocols are still necessary, though.¹²

Finally, the effect of maternal disease on the infant is not entirely studied and the long-term outcome of these children is unknown. Therefore, a close follow-up is crucial.

References:

1. Duran M. Disorders of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation and Ketone Body Handling. *Physician's Guid to Lab Diagnosis Metab Dis* 2003:309–34.
2. Oliveira SF, Pinho L, Rocha H *et al*. Rhabdomyolysis as a presenting manifestation of very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Clin Pract* 2013;3:23–6.
3. Laforêt P, Acquaviva-Bourdain C, Rigal O *et al*. Diagnostic assessment and long-term follow-up of 13 patients with Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A dehydrogenase (VLCAD) deficiency.



Neuromuscul Disord 2009;**19**:324–9.

4. Rohr F, van Calcar S. Very Long Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (LCAD) Synonyms of Very Long Chain Acyl CoA Dehydrogenase. *Genet Metab Dietitians Int Nutr Guidel* 2016:1–9.

5. Costa CG, Dorland L, de Almeida IT *et al*. The effect of fasting, long-chain triglyceride load and carnitine load on plasma long-chain acylcarnitine levels in mitochondrial very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1998;**21**:391–9.

6. Keller U, van der Wal C, Seliger G *et al*. Carnitine status of pregnant women: Effect of carnitine supplementation and correlation between iron status and plasma carnitine concentration. *Eur J Clin Nutr* 2009;**63**:1098–105.

7. Wilcox G. Impact of pregnancy on inborn errors of metabolism. *Rev Endocr Metab Disord* 2018;**19**:13–33.

8. Mendez-Figueroa H, Shchelochkov OA, Shaibani A *et al*. Clinical and biochemical improvement of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in pregnancy. *J Perinatol* 2010;**30**:558–62.

9. Murata K, Sugie H, Nishino I *et al*. A primigravida with very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Muscle Nerve* 2014;**49**:295–6.

10. Yamamoto H, Tachibana D, Tajima G *et al*. Successful management of pregnancy with very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;**41**:1126–8.

11. Yamada K, Matsubara K, Matsubara Y *et al*. Clinical course in a patient with myopathic VLCAD deficiency during pregnancy with an affected baby. *JIMD Rep* 2019;**49**:17–20.

12. Arnold GL, Van Hove J, Freedenberg D *et al*. A Delphi clinical practice protocol for the management of very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 2009;**96**:85–90.



Role of Urocortin-2 in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction – pathophysiological and therapeutic implications

Authors: Pedro Vaz-Salvador, Inês Vasconcelos

Advisors: Rui Adão, Ana Patrícia Fontes-Sousa, Carmen Brá-Silva

Key-words: Urocortin-2; Heart failure; Diastolic heart failure.

Abstract: Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) accounts for about 50% of HF cases with mortality rates of 29% at 1-year (1). Current treatment options are limited and aim only for symptom relief (2). Urocortin 2 (Ucn2) has been shown to have favorable effects in experimental HFrEF (3-5) so, this study aimed to study its effects in a newly characterized HFpEF model – ZSF1 rats. We found that chronic Ucn2 treatment attenuated LV remodeling, decreasing hypertrophy and fibrosis of the cardiac muscle, and positively affected the levels of molecular markers of HFpEF.

Introduction

Heart failure (HF) is defined by the inability of the heart to supply the enough blood and oxygen to the peripheral tissues due to a structural and/or functional abnormality of the heart. It has an estimated prevalence of 1-2% in the western world (6), rising to $\geq 10\%$ when considering older patients (> 70 years of age) (7). In addition to the large number of patients it is estimated that hospitalizations and mortality carry an worldwide economic burden of \$108 billion per annum (8). Among patients with HF patients are categorized according to their left ventricular ejection fraction (LVEF) into HF with reduced ejection fraction (LVEF $< 40\%$, HFrEF), HF with mid-range ejection fraction (LVEF in the range of 40-49%, HFmrEF) and HF with preserved ejection fraction (LVEF $\geq 50\%$, HFpEF). Studies show that HFpEF prevalence has increased in recent years for as much as 50% of HF cases, and is associated with mortality rates of 29% at 1-year and 65% at 5-years (1). Treatment options for HFpEF are limited and because patients are often elderly, highly symptomatic and

have poor quality of life, the main aim of therapy is symptom relief and improved quality of life (2, 9). Urocortin 2 (Ucn2) is a cardioprotective peptide belonging to the corticotrophin-releasing hormone (CRH) family. Ucn2 has been shown to promote vasodilatation, positive inotropy and lusitropy, anti-apoptotic and anti-inflammatory effects. Moreover, in experimental HFrEF models (3-5) and in patients with HFrEF (10), Ucn2 has been shown to exert favorable effects on LV function, as well as on hemodynamic, neurohumoral and renal parameters. This provides convincing evidence that Ucn2 may antagonize some of the deleterious processes implicated in the pathophysiology of HFpEF

Methods

18-week-old male ZSF1 lean and ZSF1 obese rats randomly received either Ucn2 (15 $\mu\text{g/kg/day}$, s.c.) or vehicle (0.9% NaCl), for 12 weeks. During the treatment period evolution of cardiac (dys)function was assessed by echocardiography and exercise testing. After treatment, invasive



hemodynamic analysis was performed, with subsequent sample collection. Histological analysis of the LV was performed as well as quantitative RT-PCR analysis and immunoblotting analysis for relevant molecular makers and signaling mediators.

Results

mRNA expression of Ucn2 and CRHR2 was decreased in the LV of ZSF1 obese rats compared to ZSF1 lean and correlated with LV structure and diastolic function. Obese rats displayed increased brain natriuretic peptide (BNP) and tumor necrosis factor (TNF)- α expression that was attenuated by Ucn2 treatment. Collagen type III alpha 1 chain (Col3A1) mRNA was also decreased in obese treated animals. CRHR2 protein levels were increased in the LV of obese animals, compared to lean group. Additionally, phosphorylation of mechanistic target of rapamycin (mTOR), endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression, phospholamban expression and Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II phosphorylation were increased in obese animals. Ucn2 chronic treatment did not attenuate the body weight gain, impaired exercise capacity or fasting blood glucose levels in experimental HFpEF, but cardiomyocyte hypertrophy and fibrosis were found to be increased in ZSF1 obese rats, compared to lean groups, and attenuated by Ucn2 treatment. We also found that Ucn2 therapy attenuated LV mass (measured through echocardiography) in ZSF1 obese rats compared to the non-treated obese group. No differences were observed in E/E'.

Discussion

This study evaluated the expression of the Ucn2/CRHR2 system in HFpEF and investigated the effect of chronic Ucn2 treatment in experimental HFpEF. We found that there are differences regarding cardiac and non-cardiac morphology, animal functional capacity and biochemical, cellular, and molecular markers between treated and untreated groups in an experimental HFpEF model. We found a significant increase in the LV and total heart hypertrophy of obese animals compared to the lean groups. This effect was attenuated in the Ucn2 treated obese group, compared to the non-treated obese group. These findings were confirmed by the significantly reduced cardiomyocyte cross-sectional area and fibrosis in the treated groups and further corroborated by LV weight estimations obtained by echocardiographic measurements. Confirming the aforementioned effect of Ucn2 in reducing cardiac hypertrophy. As for the effects of Ucn2 in the non-cardiac morphological parameters the liver and the lung were heavier in the obese group, this weight gain was also lessened by chronic treatment. The effect of Ucn2 in attenuating lung weight gain might point decreased pulmonary congestion. The diminished weight-gain in the liver of the treated obese group might be a result of the described effect of Ucn2 in decreasing fatty liver infiltration (11). We also saw a gastrocnemius muscle weight reduction in the obese animals, compared to the lean control, which points towards dysfunction of the skeletal muscle. And although not attenuated by treatment these findings are not new (12, 13). We found that Ucn2 had no effect in the exercise tolerance, despite the marked impairment in the exercise tolerance in the obese animals. Despite this, we found some changes in the heart



function markers, mainly a notable significant reduction in the end-diastolic LV pressure. This change translates to a less rigid and more compliant ventricle in Ucn2 treated obese animals, compared to the non-treated group. The end-systolic pressure is lowered by Ucn2, in both the lean and obese groups. This correlates to the effects of Ucn2 in: lowering after-load, by decreasing peripheral vascular resistance; making the cardiac muscle more compliant, reducing rigidity; and its positive inotropic effects, which increase stroke volume, lessening end-systolic volume (and, consequently, end-systolic pressure). We also found that the obese animals had increased fasting blood glucose levels and calculated area under curve, compared to the lean animals, meaning they had poorer glycemic control. Ucn2 has been shown to decrease blood glucose levels and increase insulin sensitivity in some animal models treated with an adenovirus encoding Ucn2 (11, 14), it would be expected for the treatment to have some difference in the glycemic control. However, the 14- or 20- fold increase of Ucn2 levels seen when using gene-transfer therapy is not replicated here (11, 14), so it is difficult to conclude on this remark. The Ucn2/CRHR2 system is altered between the lean and obese groups, with the obese animals showing lesser expression of these markers. When comparing these levels with heart failure markers, such as the left atrium area, as a hypertrophy marker, and the E/E' ratio, as diastolic function marker, we see that greater levels are correlated with lower values for the HF markers. This way, the Ucn2/CRHR2 system appears to have a cardioprotective effect, and to be downregulated with worsening HFpEF. Regarding molecular markers of HFpEF we found that Ucn2 chronic treatment decreased mRNA expression of BNP, TNF- α and Col3A1 in ZSF1 obese rats.

BNP is a well-established diagnostic and prognostic biomarker in HF. It is released during hemodynamic stress conditions that subject the ventricular wall to increased tension (15). TNF- α , on the other hand, is an inflammatory mediator. It has been described that, in cardiomyocytes, TNF- α exerts negative inotropic actions by perturbing calcium homeostasis (16) and may trigger an apoptotic response by activating intrinsic cell death pathways (17). Lastly, accumulation of Col3A1 is a hallmark of several chronic human diseases that involve fibrotic processes including cardiac fibrosis (18). ZSF1 obese animals are supposed to exhibit worse progression of HFpEF so, higher values of these markers were to be expected. The decreased expression in treated animals points to an improvement of cardiac function, a desirable effect, that corroborates the functional and morphological findings of this study. mTOR signaling pathway is a key regulator of both physiological and pathological processes in the heart (19). While mTOR is required for adaptive cardiac hypertrophy, excessive activation during chronic stress leads to detrimental effects such as increased hypertrophy (19, 20). We found that ZSF1 obese rats displayed excessive activation of mTOR pathway as shown through increased phosphorylation compared to total protein levels. This also corroborates previously mentioned findings that obese animals present with higher cardiomyocyte hypertrophy. Interestingly, CRHR2 protein expression in ZSF1-Obese animals was increased in the LV. This mRNA/protein mismatch suggests a down-regulation of CRHR2 mRNA that precedes any decline in CRHR2 protein expression, possibly due to a decrease in receptor endocytosis. Protein expression of PLB and eNOS is increased in ZSF1-Obese rats, indicating



physiological alterations in LV calcium homeostasis and angiogenesis in HFpEF, as previously reported (21). However, phosphorylation status of both proteins will be studied in the future to clarify this. Also, CAMKII activity in the LV is increased in experimental HFpEF, in line with the myocardial hypertrophy observed (22), and Ucn-2 decreased its activity.

Acknowledgements: The authors would like to acknowledge the help from Conceição G, Miranda-Silva D, Santos-Gomes J and Rego B during the experimental procedures and Maia-Rocha C for the help with histological processing. We would also like to thank Adão R, Fontes-Sousa AP, and Brás-Silva C for the immeasurable support provided throughout the study.

References:

1. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251-9.
2. Paulus WJ, van Ballegoij JJ. Treatment of heart failure with normal ejection fraction: an inconvenient truth! *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(6):526-37.
3. Rademaker MT, Cameron VA, Charles CJ, Richards AM. Integrated hemodynamic, hormonal, and renal actions of urocortin 2 in normal and paced sheep: beneficial effects in heart failure. *Circulation*. 2005;112(23):3624-32.
4. Rademaker MT, Charles CJ, Ellmers LJ, Lewis LK, Nicholls MG, Richards AM. Prolonged urocortin 2 administration in experimental heart failure: sustained hemodynamic, endocrine, and renal effects. *Hypertension*. 2011;57(6):1136-44.
5. Rademaker MT, Ellmers LJ, Charles CJ, Mark Richards A. Urocortin 2 protects heart and kidney structure and function in an ovine model of acute decompensated heart failure: Comparison with dobutamine. *Int J Cardiol*. 2015;197:56-65.
6. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-46.
7. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):242-52.
8. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;171(3):368-76.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
10. Davis ME, Pemberton CJ, Yandle TG, Fisher SF, Lainchbury JG, Frampton CM, et al. Urocortin 2 infusion in human heart failure. *Eur Heart J*. 2007;28(21):2589-97.
11. Gao MH, Giamouridis D, Lai NC, Walenta E, Paschoal VA, Kim YC, et al. One-time injection of AAV8 encoding urocortin 2 provides long-term resolution of insulin resistance. *JCI Insight*. 2016;1(15):14.
12. Goto K, Schauer A, Augstein A, Methawasin M, Granzier H, Halle M, et al. Muscular changes in animal models of heart failure with preserved ejection



fraction: what comes closest to the patient? *ESC Heart Fail.* 2021;8(1):139-50.

13. Schauer A, Draskowski R, Jannasch A, Kirchhoff V, Goto K, Männel A, et al. ZSF1 rat as animal model for HFpEF: Development of reduced diastolic function and skeletal muscle dysfunction. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):2123-34.

14. Giamouridis D, Gao MH, Lai NC, Tan Z, Kim YC, Guo T, et al. Effects of Urocortin 2 Versus Urocortin 3 Gene Transfer on Left Ventricular Function and Glucose Disposal. *JACC Basic Transl Sci.* 2018;3(2):249-64.

15. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(25):2357-68.

16. Yokoyama T, Vaca L, Rossen RD, Durante W, Hazarika P, Mann DL. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor- α in the adult mammalian heart. *J Clin Invest.* 1993;92(5):2303-12.

17. Haudek SB, Taffet GE, Schneider MD, Mann DL. TNF provokes cardiomyocyte apoptosis and cardiac remodeling through activation of multiple cell death pathways. *J Clin Invest.* 2007;117(9):2692-701.

18. Kuivaniemi H, Tromp G. Type III collagen (COL3A1): Gene and protein

structure, tissue distribution, and associated diseases. *Gene.* 2019;707:151-71.

19. Daneshgar N, Rabinovitch PS, Dai DF. TOR Signaling Pathway in Cardiac Aging and Heart Failure. *Biomolecules.* 2021;11(2).

20. Shen WH, Chen Z, Shi S, Chen H, Zhu W, Penner A, et al. Cardiac restricted overexpression of kinase-dead mammalian target of rapamycin (mTOR) mutant impairs the mTOR-mediated signaling and cardiac function. *J Biol Chem.* 2008;283(20):13842-9.

21. Miranda-Silva D, Wust RCI, Conceicao G, Goncalves-Rodrigues P, Goncalves N, Goncalves A, et al. Disturbed cardiac mitochondrial and cytosolic calcium handling in a metabolic risk-related rat model of heart failure with preserved ejection fraction. *Acta Physiol (Oxf).* 2020;228(3):e13378.

22. Yang LZ, Kockskamper J, Khan S, Suarez J, Walther S, Doleschal B, et al. cAMP- and Ca²⁺(+)/calmodulin-dependent protein kinases mediate inotropic, lusitropic and arrhythmogenic effects of urocortin 2 in mouse ventricular myocytes. *Br J Pharmacol.* 2011;162(2):544-56.



Intelligence quotient outcome following epilepsy surgery in pediatric age – a Systematic Review and Meta-Analysis

Author: Alexandre Maia Roldão Alferes

Advisor: Doutora Cristina Duarte Pereira

Co-advisor: Professora Doutora Bárbara Cecília Bessa dos Santos Oliveiros Paiva

Keywords: Epilepsy/surgery, Infant, Child, Adolescent, Intelligence, Wechsler Scales

Abstract: There is a deep-rooted correlation between refractory epilepsy in pediatric age and intelligence development. However, little is known about whether surgical procedures used in pediatric epilepsy treatment can affect intelligence quotient (IQ) or not. Factors that might influence postoperative IQ are also a matter of study in several articles. To tackle these issues, a systematic review with meta-analysis was conducted with the terms "epilepsy", "epileptic", "surgery", "surgical", "Wechsler Scale" and "intelligence tests" in PubMed, the Cochrane Library, EMBASE and ClinicalTrials.gov. A descriptive data synthesis was carried out to address each of the objectives and then a meta-analysis using a random effects model was conducted. A meta-regression was performed to ascertain possible factors that could influence postoperative IQ. The meta-analysis of the studies included found a mean difference between postoperative and preoperative full-scale IQ values of 1.014 standardized points ($p < 0.001$). Among all the articles regarding curative surgeries, only three reported an overall significant improvement in IQ after surgery. Regarding palliative procedures, both studies with anterior corpus callosotomy reported a significant improvement in full-scale IQ values two years after surgery. The meta-regression performed did not find any predictors of change in full-scale IQ.

Introduction: According to the International League Against Epilepsy (ILAE), patients who fail to achieve sustained freedom from seizures, despite adequate trials of two antiepileptic drugs – either as monotherapy or in combination – are considered to have a condition called refractory epilepsy (RE).^[1] In these cases, epilepsy surgery may be an option for freedom from seizures (curative procedures) or to reduce their severity (palliative procedures). Examples of curative procedures include lesion resection, lobe resection and corticectomy, whereas disconnection

procedures such as corpus callosotomy (CC) are palliative procedures. Hemispherectomy (HSPE) and hemispherotomy (HSPO) can be curative or palliative.^[2]

There is a well-established correlation between RE in pediatric age and intelligence development. Nevertheless, whether the previously mentioned surgical procedures can affect intelligence quotient (IQ) or not is still a matter of investigation. Factors that might influence postoperative IQ are also a matter of study in several articles. One way of determining the IQ is by using the gold standard Wechsler

Intelligence Scales (WIS).^[3] This work aims to evaluate whether surgery for pediatric epilepsy treatment improves, worsens or has no impact on intelligence quotient values, to ascertain whether these results differ between curative and palliative procedures and to ascertain which factors have prognostic value for postoperative IQ.

Methods: The PRISMA guidelines were followed for this study methodology. A protocol was registered in PROSPERO with the code number [CRD42020216548]. The electronic databases PubMed, the Cochrane Library, EMBASE and ClinicalTrials.gov were searched, until the ninth of March of 2021, for relevant literature. A detailed search strategy for PubMed is shown in Figure 1.

Search	Actions	Details	Query	Results
#1	...	>	Search: (epilepsy OR epileptic) AND (Surgery OR Surgical) AND (Wechsler Scale* OR Intelligence Tests) Filters: Humans, English, French, Portuguese, Spanish, Child: birth-18 years, from 2000 - 2021 Sort by: Most Recent	171

Figure 1. PubMed search strategy

The included studies had to meet the following inclusion criteria: 1) observational and experimental studies with more than 10 participants; 2) children (at most 18 years of age), with epilepsy, submitted to a surgical procedure for epilepsy treatment; 3) follow-up after surgery equal to or longer than one year for each participant; 4) a pre- and postoperative measurement of IQ with the WIS; 5) studies in English, French, Spanish or Portuguese published since 2000.

The author (ARA) and one collaborator (Dr. Helena Donato) independently screened titles and abstracts retrieved using the search strategy, as well as those from additional sources, to identify studies that would potentially meet the inclusion criteria stipulated. Duplicates were eliminated. Full texts of these potentially eligible studies were retrieved and both ARA and the co-advisor (BO PhD) independently applied eligibility criteria to

select the appropriate articles. Relevant data regarding the variables “gender”, “age at epilepsy onset”, “duration of epilepsy”, “age at surgery”, “seizure type”, “epilepsy type”, “etiology”, “affected hemisphere”, “epilepsy surgery type”, “follow-up time”, “Engel classification”, “Wechsler Intelligence Scale”, “pre-surgery IQ” and “post-surgery IQ” was then extracted and summarized in a dataset. Any uncertainties were resolved by discussion with the advisor (CP MD).

The study quality was assessed with the Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

A descriptive data synthesis was performed to address each of the objectives. Then, a meta-analysis of random effects was conducted because of the limited number of studies and because there was a high level of heterogeneity between them. The measure of effect was the standardized difference (d) between mean post-operative full-scale IQ values and mean preoperative full-scale IQ values reported by individual studies. The RStudio, version 1.3.1093 was used for handling data and conducting meta-analysis. The level of significance considered was 5%.

A meta-regression was conducted to ascertain possible factors that could influence postoperative IQ. The measure of effect was the regression coefficients. Statistical significance was considered by a type I error of 5%.

Results: The process of study selection is summarized in a flow of information diagram presented in Figure 2.

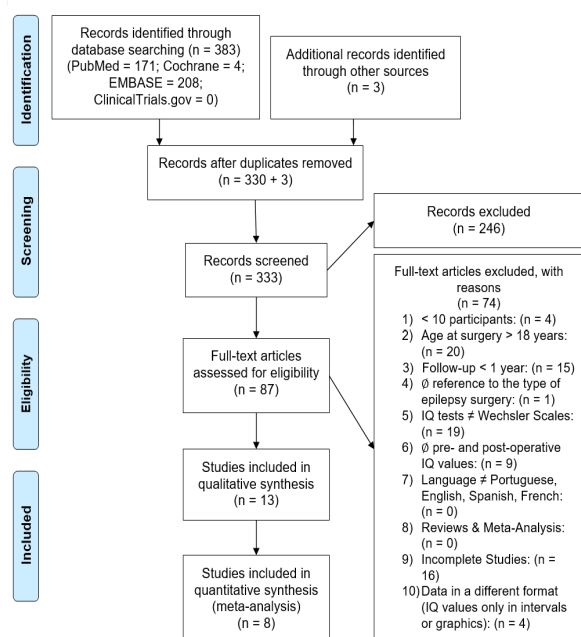


Figure 2. Flow of information diagram for study selection

None of the included articles were considered of poor quality. Overall, no selection bias was identified.

Results of Individual Studies

□ Overall effect of epilepsy surgery on postoperative IQ values: Overall, none of the publications included reported a significant decline in IQ values after surgery, regardless of the surgical procedure. However, since different follow-up periods were reported among these studies, three subgroups were made for a more accurate analysis: a short follow-up group (one year), a medium follow-up group (two years) and a long follow-up group (three or more years). The results are shown in Table I.

Author, Year	Short follow-up	Medium follow-up	Long follow-up
Jakobsen AV, 2020 ^[4]	-----	Significant Improvement	-----
Skirrow C, 2019 ^[5]	-----	-----	Improvement
Ehrstedt C, 2018 ^[6]	-----	-----	Significant Improvement
Faramand AM, 2017 ^[7]	No significant effect	-----	-----
Shurleff HA, 2015 ^[8]	-----	-----	No significant effect

Lee YJ, 2015 ^[9]	-----	-----	No significant effect
Liang S, 2014 ^[10]	-----	Significant Improvement	-----
Lee YJ, 2013 ^[11]	No significant effect	Significant Improvement	-----
Liang S, 2012 ^[12]	-----	Improvement	-----
Skirrow C, 2011 ^[13]	-----	-----	Significant Improvement
Datta AN, 2011 ^[14]	No significant effect	-----	-----
Lee YJ, 2009 ^[15]	-----	No significant effect	-----
Korkman M, 2005 ^[16]	-----	No significant effect	-----

Table I. Overall effect of epilepsy surgery in postoperative IQ values

□ Effect of curative vs palliative surgical procedures in postoperative IQ values: In eleven studies, a curative surgical procedure was used for epilepsy treatment, while two studies reported IQ changes after CC. HSPE/HSPO was reported in one study. In one study with 76 Lennox-Gastaut syndrome patients, the surgical approaches included lobar resections, HSPOs and CCs. However, changes in IQ outcome regarding each type of surgery were not analyzed. The results for each study can be seen in Table II.

Author, Year	Curative Surgery	CC	HSPE/HSPO
Jakobsen AV, 2020 ^[4]	Significant Improvement	-----	-----
Skirrow C, 2019 ^[5]	Improvement	-----	-----
Ehrstedt C, 2018 ^[6]	Significant Improvement	-----	-----
Faramand AM, 2017 ^[7]	No significant effect	-----	-----
Shurleff HA, 2015 ^[8]	No significant effect	-----	-----
Lee YJ, 2015 ^[9]	No significant effect	-----	-----
Liang S, 2014 ^[10]	-----	Significant Improvement	-----

Lee YJ, 2013 ^[11]	Not Analyzed	Not analyzed	Not analyzed
Liang S, 2012 ^[12]	Improvement	Significant Improvement	-----
Skirrow C, 2011 ^[13]	Significant Improvement	-----	-----
Datta AN, 2011 ^[14]	No significant effect	-----	-----
Lee YJ, 2009 ^[15]	No significant effect	-----	-----
Korkman M, 2005 ^[16]	No significant effect	-----	Decline

Table II. Effect of curative vs palliative surgical procedures in postoperative IQ values

Factors with prognostic value for postoperative IQ: The conclusions drawn from each of the included studies are summarized in Table IIIa and IIIb.

Factors	Good predictor	No association	Bad predictor
Gender	-----	2 studies [9],[16]	-----
Age of epilepsy onset	(Later Onset) 1 study ^[9]	2 studies [7],[13]	-----
Duration of epilepsy	(Shorter Duration) 3 studies [8],[9],[11]	3 studies [4],[7],[13]	-----
Age at surgery	(Early Age) 1 study ^[12]	4 studies [5],[7],[9],[10]	Early Age 1 study ^[16]
Etiology	-----	2 studies [5],[9]	-----

Table IIIa. Studies reporting factors with good, bad or no association with postoperative IQ

Factors	Good predictor	No association	Bad predictor
Engel Classification	(Engel Class. I) 4 studies [4],[9],[11],[12]	4 studies [5],[10],[13],[16]	-----
Affected Hemisphere	(Left Hemisphere) 1 study ^[13]	4 studies [4],[5],[8],[9]	(Left Hemisphere) 1 study ^[16]
Long Follow-up Duration	1 study ^[5]	-----	-----

Table IIIb. Studies reporting factors with good, bad or no association with postoperative IQ

Synthesis of Results

By observing the forest plot (Figure 3), the meta-analysis of the eight included studies

found a mean difference between postoperative and preoperative full-scale IQ values of 1.014 standardized points ($p < 0.001$).

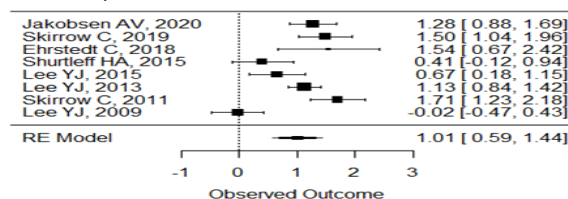


Figure 3. Forest plot

The meta-regression conducted, considering each one of the moderators described in Table IV, did not find any predictors of full-scale IQ change.

Variable	Coefficient b (p value)
Gender (% Males)	-2.3811 (0.5917)
Age of Epilepsy Onset	-0.1983 (0.1103)
Duration of Epilepsy	0.0969 (0.5747)
Age at Surgery	0.0269 (0.7606)
% Dysplasias	-0.0442 (0.9814)
% MTS	-0.4621 (0.7335)
% Tumor	0.9573 (0.4192)
Type of Surgery (% Just curative surgery)	-0.2203 (0.8410)
Engel Classification (% Engel Class. = I)	0.9692 (0.6576)
Affected Hemisphere (% Left hemisphere)	1.4831 (0.9577)
Follow-up Duration (years)	0.0897 (0.5167)

Table IV. Meta-regression coefficients using each of the listed variables as moderators

Discussion: None of the publications included reported a significant decline in IQ values after surgery, regardless of the surgical procedure. Moreover, the meta-analysis of the eight included studies found a mean difference between postoperative and preoperative full-scale IQ values of +1.014 standardized points which is clinically significant because it corresponds to a full-scale IQ improvement higher than one standard deviation. This is of great importance since parents concerned with possible adverse effects of epilepsy surgery on their children's intelligence can be reassured that this is not expected to happen.

Furthermore, children with RE who were not in a special education program before surgery are unlikely to require one for intellectual disability after surgery. Another major finding of this work is that palliative procedures – mainly CC – which are used in epileptic syndromes associated with RE, such as the Lennox-Gastaut Syndrome, have a positive effect on IQ in the studies analyzed. No good predictors of postoperative intelligence quotient were found with the meta-regression.

This study had several limitations: 1) No Randomized Control Trials met the inclusion criteria; 2) Most of the included studies had a retrospective design; 3) There was a limited number of studies reporting intelligence quotient outcome after palliative surgeries in pediatric age as well as after HSPE/HSPO procedures; 4) Children with less than three years or with severe cognitive impairment were not focus of study in most of the articles included.

Acknowledgements: I would like to express my sincere gratitude to my advisors for their guidance and advice throughout this work and to Professor Helena Donato for helping with the article screening.

References:

[1] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the adhoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010 Jun; 51(6): 1069-77.

[2] Bromfield EB. Chapter 4, Epilepsy Surgery. In Bromfield EB, Cavazos JE, Sirven JI, editors. *An Introduction to Epilepsy* [Internet]. West Hartford (CT): American Epilepsy Society, 2006. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2514/>.

[3] The Wechsler Family of Gold Standard Assessments. Be part of the future, by building on the past [Internet]. Pearson; 2017. Available from: <https://www.pearsonclinical.co.uk/Sitedownloads/Catalogues/2018-wechsler-family-brochure.pdf>.

[4] Jakobsen AV, Müller E, Uldall PV. A methodological perspective on the cognitive outcome of epilepsy surgery in children and adolescents. *Epilepsy Behav*. 2020 Oct; 111:107330.

[5] Skirrow C, Cross JH, Owens R, Weiss-Croft L, Martin-Sanfilippo P, Banks T, *et al.* Determinants of IQ outcome after focal epilepsy surgery in childhood: A longitudinal case-control neuroimaging study. *Epilepsia*. 2019 May; 60(5): 872-884.

[6] Ehrstedt C, Rydell AM, Hallsten MG, Strömberg B, Ahlsten G. Cognition, health-related quality of life, and mood in children and young adults diagnosed with a glioneuronal tumor in childhood. *Epilepsy Behav*. 2018 Jun; 83: 59-66.

[7] Faramand AM, Barnes N, Harrison S, Gunny R, Jacques T, Tahir MZ, *et al.* Seizure and cognitive outcomes after resection of glioneuronal tumors in children. *Epilepsia*. 2018 Jan; 59(1): 170-178.

[8] Shurtleff HA, Barry D, Firman T, Warner MH, Aguilar-Estrada RL, Saneto RP, *et al.* Impact of epilepsy surgery on development of preschool children: identification of a cohort likely to benefit from early intervention. *J Neurosurg Pediatr*. 2015 Oct; 16(4): 383-92.

[9] Lee YJ, Kang HC, Kim HD, Kim DS, Shim KW, Eom S, *et al.* Neurocognitive function in children after anterior temporal lobectomy with amygdalohippocampectomy. *Pediatr Neurol*. 2015 Jan; 52(1): 88-93.

[10] Liang S, Zhang S, Hu X, Zhang Z, Fu X, Jiang H, *et al.* Anterior corpus callosotomy in school-aged children with Lennox–Gastaut syndrome: A prospective

study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014 Nov; 18(6): 670-6.

[11] Lee YJ, Lee JS, Kang HC, Kim DS, Shim KW, Eom S, *et al*. Outcomes of epilepsy surgery in childhood-onset epileptic encephalopathy. *Brain Dev*. 2014 Jun; 36(6): 496-504.

[12] Liang S, Wang S, Zhang J, Ding C, Zhang Z, Fu X, *et al*. Long-term outcomes of epilepsy surgery in school-aged children with partial epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2012 Oct; 47(4): 284-90.

[13] Skirrow C, Cross JH, Cormack F, Harkness W, Vargha-Khadem F, Baldeweg T. Long-term intellectual outcome after temporal lobe surgery in childhood. *Neurology*. 2011 Apr; 76(15): 1330–1337.

[14] Datta AN, Snyder TJ, Wheatley MB, Jurasek L, Ahmed NS, Gross DW, *et al*. Intelligence quotient is not affected by epilepsy surgery in childhood. *Pediatr Neurol*. 2011 Feb; 44(2): 117-21.

[15] Lee YJ, Kang HC, Bae SJ, Kim HD, Kim JT, Lee BI, *et al*. Comparison of temporal lobectomies of children and adults with intractable temporal lobe epilepsy. *Childs Nerv Syst*. 2010 Feb; 26(2): 177-83.

[16] Korkman M, Granström ML, Kantola-Sorsa E, Gaily E, Paetau R, Liukkonen E, *et al*. Two-year follow-up of intelligence after pediatric epilepsy surgery. *Pediatr Neurol*. 2005 Sep; 33(3): 173-8.

Cursos Satélite

20 a 22 Maio | ICBAS-FFUP



Acessos: Venosos Periféricos; Arterial e Gasimetria; Punção Lombar

Formadores: Enf. Filipe Franco; Dr. António Palha Ribeiro; Dra. Raquel Marques Dias;

Queres conhecer técnicas invasivas essenciais? Este curso satélite três em um é a tua oportunidade! Gostavas de realizar gasimetrias, administração de fármacos e punções arteriais mas não sabes onde? Não sabes como colocar um cateter venoso central? O nome “abocath” dá-te pesadelos? E se dissermos que com este curso satélite nem aquela veia difícil de encontrar te vai escapar?

Aqui vais ter a oportunidade de consolidar os teus conhecimentos e treinar tudo isto da forma mais prática possível. Vem aprender a dominar estes acessos!

Acupuntura

Formadores: Dra. Isabel Alexandra.

Agulhas?! Acupontos? Sempre tiveste interesse na Acupuntura mas nunca tiveste oportunidade para aprender ou aprofundar? Não te preocupes, nesta edição temos o curso satélite que tanto desejavas! A acupuntura médica representa uma mais-valia na abordagem integral e holística do doente, constituindo um importante domínio complementar à Medicina.

Algaliação e Toque Retal

Formadores: Dr. João Teixeira Oliveira; Prof. Doutor Avelino Fraga; Dra. Sofia Mesquita, Dra. Isabel Palma, Dra. Alexandra Rocha

Já fizeste muitos cursos e workshops, mas as técnicas invasivas urológicas e toque retal ainda não são a tua especialidade? Então esta oportunidade de dois em um é para ti! Aqui poderás aprender todos os passos dos procedimentos de algaliação e de toque retal. Vem participar nesta sessão dinâmica e interativa, que vai fazer toda a diferença na tua prática clínica futura!

Body Interact

Formadores: Prof. Dr. Jorge Dores; Dra. Sílvia Santos Pereira;

No mundo das novas tecnologias, também as técnicas médicas de aprendizagem se inovam. Cansado da discussão clássica de histórias clínicas na sala de aula afastado do doente? O Body Interact permite uma interação com um doente modelo em simultâneo e com todo o conhecimento que sabes e precisas de saber para o teu futuro! Neste curso satélite vais assistir a uma dinâmica a que não estás habituado na sala de aula e visitar o mundo das emergências como nunca o viste.



Ecocardiograma

Formadores: Dra. Sofia Cabral;

Já ouviste falar de ecocardiograma, mas nunca realizaste nenhum? Tens curiosidade nesta área? Aqui está a oportunidade perfeita para ti! Depois de aprenderes um pouco mais sobre esta técnica, que nos dá informações-chave acerca das mais variadas patologias cardíacas, terás contacto direto com todo o material necessário e até tens a possibilidade de realizar um. Não percas!

EcoFAST

Formadores: Dr. Pedro Maganinho; Dra. Filipa Lima Coelho;

A abordagem do doente na urgência desperta-te curiosidade? Queres aprender uma técnica de avaliação rápida e não invasiva no contexto do trauma abdominal? Já ouviste falar em ecoFAST mas nunca exploraste ou praticaste? Focused Assessment with Sonography in Trauma é uma técnica que cada vez mais tem um grande impacto nos cuidados prestados em situações de emergência! Com este curso satélite, terás a oportunidade de conhecer um pouco melhor o EcoFAST e ainda de a praticar! Não percas esta oportunidade de adquirir estes conhecimentos que certamente farão a diferença na tua prática clínica!

Fios e Suturas

Formadores: Dr. Carlos Magalhães; Dra. Berta Barbosa

Estás na sala de urgência e tens uma ferida para suturar...e agora? Qual agulha? Qual fio de sutura? Ainda te sentes perdido no meio de tantos tipos diferentes? Neste curso satélite tens a oportunidade de aprender como o vais fazer para sobreviver no mundo da vida hospitalar! Como só com a prática se atinge a perfeição, os nossos formadores especializados vão ensinar-te a base das suturas e nós para que possas no futuro exceder-te na prática clínica e nas urgências.

Fundo Ocular e Otoscopia

Formadores: Dr. Pedro Baptista; Dr. João Lino;

Tens interesse na área de Oftalmologia? E Otorrinolaringoscopia? Com este curso satélite poderás experimentar as duas vertentes! Este foi desenhado com o objetivo de abordar de forma prática e interativa vários temas destas duas especialidades. O principal foco será ensinar aos futuros médicos a observação do fundo ocular e otoscopia, juntamente com os sinais que podem surgir nestes rápidos exames e que traduzem patologias importantes. Dois em um! Vais deixar escapar esta oportunidade?



Laparoscopia

Formadores: Dr. Marco Pires, Dra Mariana Ginestal e Dra Bárbara Marinho

Vives fascinado com as áreas cirúrgicas e com todos os desafios técnicos inerentes a estas? Sempre quiseste perceber como funciona a laparoscopia e ultrapassar, na primeira pessoa, as adversidades subjacentes a esta abordagem minimamente invasiva? Tens aqui a tua oportunidade! Com recurso a endotainers e simuladores, e tutelado por Internos de Formação Específica em Cirurgia Geral, vais poder aventurar-te por campos desconhecidos e testar as tuas capacidades.

Língua Gestual Portuguesa

Formadores: Enf. Paulo Barbosa;

A Língua Gestual de um determinado país é a língua materna de uma comunidade de surdos. Em Portugal, a Língua Gestual Portuguesa representa uma das 3 línguas oficiais. No recurso aos cuidados de saúde, a pessoa surda encontra frequentemente dificuldades ao nível da comunicação, mesmo quando acompanhada por um intérprete de Língua Gestual Portuguesa, dando origem a constrangimentos no entendimento do diagnóstico e do tratamento da doença. Já imaginaste a possibilidade de seres confrontado com um doente surdo? Saberias comunicar com ele? Não te preocupes, com este curso satélite irás ter umas luzes de como é o mundo de quem não ouve e diferentes formas de comunicar com pessoas surdas. Também vais aprender alguns vocábulos básicos em Língua Gestual Portuguesa no contexto hospitalar. Se esta situação te desperta o interesse, este curso satélite é para ti!

Medicina Desportiva

Formadores: Dr. Adélio Vilaça; Dr. Luís Coutinho; Dr. Pedro Serrano;

Adoras praticar desporto, mas a lesão do joelho, uma das mais comuns em desportistas, é o teu maior receio? As técnicas cirúrgicas em Ortopedia são uma das tuas áreas de interesse? Então não podes perder este curso satélite, onde terás a oportunidade de ver e ouvir falar sobre os vários mecanismos de lesão envolvidos e os tratamentos disponíveis, além de treinar técnicas de artroscopia e osteossíntese. Nada te fará parar!



Neurologia

Formadores: Dr. Ricardo Varela; Dr. Diogo Pereira;

Sabemos que tens as dismetrias na ponta dos dedos e as disartrias na ponta da língua, mas saberás definir prioridades numa situação clínica específica e adaptar a tua abordagem ao doente que tens à tua frente? Se estás inseguro em relação às respostas, este é o curso satélite para ti! Aqui terás oportunidade de avaliar um conjunto de apresentações clínicas frequentes no serviço de urgência e aprender uma abordagem rápida e eficiente a cada uma delas. Vais querer ficar de fora?

Palpação Mamária

Formadores: Prof. Dr. José Polónia;

Sabes as bases teóricas do exame físico da mama? Já alguma vez fizeste palpação mamária a um doente? Tens receio de não conseguir identificar as alterações que vês nos livros? Pois bem, este curso satélite vem tentar resolver estas dificuldades, para que, no futuro, não deixes escapar nada. Com recurso a um simulador vais ter a oportunidade de praticar de um modo sistematizado o exame físico da mama e ainda de perceber quais as alterações passíveis de serem detetadas usando apenas a técnica de palpação.

Palpação Testicular

Formadores: Dr. André Pinto;

As neoplasias do testículo representam cerca de 2% dos cancros no homem mas a sua frequência tem vindo a aumentar, atingindo sobretudo homens em idade jovem. Assegurado um diagnóstico e tratamento atempado e adequado, tem-se uma alta taxa de cura, com excelente prognóstico. Estás no 4º ano mas nunca aprendeste a fazer o exame físico do testículo? Queres ser capaz de identificar alterações sugestivas de patologia à palpação? Com recurso a um simulador vais ter a oportunidade de praticar o exame físico desta região anatómica e ainda de perceber quais as alterações passíveis de serem detetadas usando apenas a técnica de palpação. Não tenhas receios e vem expandir os teus conhecimentos e capacidades!



Obstetrícia e Semiologia Ginecológica

Formadores: Dra. Rosa Zulmira Macedo; Dra. Ana Beatriz Almeida; Dr. Tiago André Alves; Dr. Andrea Lebre;

És fascinado por Obstetrícia? Gostavas de aprender ou reavivar a memória no que toca à semiologia ginecológica? Se tens interesse nestes assuntos, então temos o curso satélite ideal para ti! Neste curso, poderás simular uma situação de exame ginecológico e terás oportunidade de falar sobre as manobras e técnicas utilizadas na assistência obstétrica do parto cefálico e pélvico, assim como os aspetos relacionados com emergências obstétricas e as manobras básicas de reanimação do recém-nascido. Não vais querer perder, pois não?

Pulsos, Isquemia e Eco-Doppler

Formadores: Dr. Azevedo Mendes;

És uma daquelas pessoas que chega ao exame físico e não tem a certeza onde palpar corretamente os pulsos do doente? Ou que até sabe onde o fazer, mas nunca sabes qual a melhor forma de descrever, ou o que estás à espera de encontrar em determinadas situações? Este curso satélite foi criado para acabar com as tuas dúvidas e para te ensinar de uma vez por todas como fazer de forma correta, rápida e sistematizada a palpação do pulso dos doentes, quer em contexto de enfermaria com o doente estável, quer numa situação de isquemia aguda, entre outras situações. Para além disso vais ter oportunidade de aprender a utilizar um aparelho de Eco Doppler e de praticar com os teus colegas. Mostra que tens pulso e junta-te a nós!

Relação Médico-Doente em Pediatria

Formadores: Professor Doutor Caldas Afonso; Dra. Margarida Paiva Coelho; Dra. Carmen Carvalho;

É difícil para ti saber como comunicar com as crianças? Não sabes como abordar um adolescente? E o bebé de 3 meses que não para de chorar? Não temas mais! Este curso satélite é para ti! Aqui pretendemos desmistificar todas as situações que parecem um bicho de sete cabeças. Vais aprender a interagir com crianças de várias faixas etárias e ultrapassar as principais dificuldades que se interpõem no estabelecimento da relação médico-doente, algo imprescindível à formação de qualquer estudante de Medicina. Boa sorte!



Tight Rope Scenarios

Formadores: Dra. Sofia Fonseca Lourenço; Dra. Andreia Filipa Sá; Dra. Sara Salvador; Dra. Leonor Lemos; Dra. Ana Sofia Tomás; Dra. Catarina Ferreira;

Se estivesses perante uma emergência médica, saberias como a reconhecer e como reagir? Nestes casos, cada segundo é vital e uma abordagem sistematizada, correta e rápida poderá fazer a diferença. Mas não desesperes! Neste curso satélite, vamos simular algumas emergências passíveis de ocorrer em ambiente extra-hospitalar, onde os recursos são limitados. Os formandos poderão, desta forma, conhecer e experienciar atitudes médicas capazes de salvar vidas, aprendendo a reconhecer sinais e sintomas associados a intoxicações e à ingestão de venenos, a detetar cenários de choque e ainda a explorar casos urgentes que representam reais ameaças à vida, como a anafilaxia. Vais mesmo querer perder esta oportunidade? The clock is ticking...

Trauma Pré-hospitalar

Diariamente ocorrem episódios de quedas e acidentes de viação dos quais resultam doentes traumatizados. Como futuro médico é importante saber como atuar quando presenciamos situações de emergência fora do mundo do hospital. Se gostas de desafios, vem participar neste curso satélite! Tic tac... O relógio não para! Mantém a cabeça fria e vem aprender como salvar um doente crítico com aplicações práticas de imobilização que não tens a oportunidade de experimentar ao longo do curso. Anda daí!



Publicações Extra Jornadas

The Incidence of Exposure to Antibiotics in Children Less Than 6 Years of Age: A Survey in a Portuguese Metropolitan Area

[XXI JT, 2016]

Humberto S Machado, Ana Sofia Marafona, Joana Patrícia Meireles, Catarina S Nunes, Ana Laura Esteves, Sofia Marques, Bruno Bragança, Daniela Bento, Diana Brites, Fátima Costa, Filipa Andrade, Guida Maria Santos, Márcia Vieira-Coimbra, Sofia Pereira, The Incidence of Exposure to Antibiotics in Children Less Than 6 Years of Age: A Survey in a Portuguese Metropolitan Area, J Preg Child Health 2016, 3:5

Knowledge and attitudes towards pain and the use of opioid analgesics among a portuguese hospital centre's health case providers

[XXII JT, 2010]

Campelos, José; Cardoso, Ana Lúcia; Costa, Nuno; Gama, Céline; Martins, Joana; Moreira, Sara; Prata, Natália; Ribeiro, Nelson; Sotto Mayor, Joana; Tavares, Sara; Valongo, Ângela, Knowledge and attitudes towards pain and the use of opioid analgesics among a portuguese hospital centre's health case providers, Eur J Med Res 15 (Supplement I): I-XXII, 56 (2010)

Prevalência do diagnóstico de hipertensão arterial em pessoas sedentárias e em praticantes de exercício físico, na cidade do Porto

[XXI JT, 2009]

Humberto Machado, Ana Sofia Alves, Carlos Tinoco, Cátia Gonçalves, Cátia Matos, Duarte Rego, Liliana Correia, Micaela Prata, Paulo Vieira, Sílvia Martins, Prevalência do diagnóstico de hipertensão arterial em pessoas sedentárias e em praticantes de exercício físico, na cidade do Porto, Acta Med Port 2010;23(2):153-158

Patient satisfaction following day surgery

[XV JT, 2003]

Lemos P, Pinto A, Morais G, Pereira J, Loureiro R, Teixeira S, Nunes C., Patient satisfaction following day surgery, Journal of Clinical Anesthesia, 2009;21:200-205



Apresentações Fora das Jornadas

Auditoria Clínica ao Uso dos Medicamentos *Look Alike Sound Alike*

[XXVIII JT, 2016]

Joana Moreno

1ª Gala Médica do ICBAS

Knowledge and attitudes towards pain and the use of opioid analgesics among a Portuguese hospital centre's health case providers.

[XXII JT, 2010]

Campelos, José; Cardoso, Ana Lúcia; Costa, Nuno; Gama, Céline; Martins, Joana; Moreira, Sara; Prata, Natália; Ribeiro, Nelson; Sotto Mayor, Joana; Tavares, Sara; Valongo, Ângela; Dores, Graça

21st European Students' Conference, 13-17 de Outubro de 2010, Charité Universitätsmedizin Berlin

Influência do IMC na evolução da gravidez de mulheres com Diabetes Gestacional

[XXI JT, 2009]

Abreu, Sara; Brandão, Elisabete; Malta, Daniela; Manso, Rui; Moreira, Ana; Relva, Joana; Ribeiro, Inês; Rodrigues, Cátia.

XXII Jornadas de Terapêutica, com candidatura ao Prémio Silva Araújo

Avaliação da dor no Serviço de Urgência do Hospital de Santo António

[XXI JT, 2009]

Cátia Pereira; Eva Silva; Inês Leite; Mariana Pires; Sara Trigo; Tiago Lopes.

Congresso Astor (Janeiro de 2010)

XXII Jornadas de Terapêutica, com candidatura ao PSA

Neonatal Group B Streptococcal Disease Screening and Prevention - Evaluation of a Protocol

[XXI JT, 2009]

David Araújo; Lara Adelino; Rute Alves; Joana Teixeira; Mara Andrade; Ana Gonçalves; Miguel Jeri; Ana Nunes

IV Congresso Internacional de Neonatologia, Lisboa 2009



Relação entre a avaliação de risco e o tratamento na Síndrome Coronário Agudo sem Elevação do Segmento ST

[XXI JT, 2009]

Silva, André; Neves, Ângela; Martins, Isabel; Gonçalves, Joana; Rodrigues, Mariana; Maio, Marta; Cidade, Natália; Alvané, Tânia; Almeida, Tiago

Medicalis, 11th International Congress for Medical Students and Young Health Professionals, 13-16 de Maio de 2010, Cluj-Napoca – Roménia

Intoxicação por cogumelos em Portugal

[XXI JT, 2009]

Pinho, Daniela; Silva, Diana; Fernandes, Erika; Fragoso, Gisela; Pinheiro, Jorge; Costa, Inês

**1ª Jornada Gastronómica Micológica, 2009, Vimioso
VII Encontro Micológico de Fornos de Algores, Nov 2010**

Survey Of Severe Traumatic Brain Injury: National One-Day Prevalence Study

[XXI JT, 2009]

Machado, A.; Ribeiro, A.; Rodrigues, B.; Costa, C.; Oliveira, C.; Pinto, C.; Oliveira, C.; Pinto, F.; Proença, I.; Santos, M.; Macedo, S.; Amorim, P.

6th Congress EuroNeuro; Porto, 4-6 February 2010

Macrossomia Fetal e Diabetes Gestacional: Parâmetros Maternos de Risco

[XX JT, 2008]

Abreu, Rodolfo; Braga, José; Cunha, André; Ferreira, Carla; Gonçalves, Inês; Magalhães, Miguel; Rodrigues, Nuno; Silva, Daniela; Sousa, Diogo

**5th International Symposim on Diabetes and Pregnancy – Sorrento. Itália, Mar/2009
XXI Jornadas de Terapêutica com candidatura ao PSA**

Tratamento cirúrgico (TVT e TOT) da incontinência urinária feminina: implicações da função sexual e qualidade de vida

[XVI, 2004]

Alves, Susana; Ferraz, Arian; Oliveira, Pedro; Reis, Cláudia; Ribeiro, Ricardo

Congresso da Associação Portuguesa de Urologia, Julho de 2005, Porto



Pósteres

Auditoria Clínica ao Uso dos Medicamentos *Look Alike Sound Alike*

[XXVIII JT, 2016]

Joana Moreno

1ª Gala Médica do ICBAS

Intoxicações agudas como motivo de admissão no CHP

[XXVII JT, 2015]

Joana Moreno, Paula Vieira, Ana Miguel, Alexandra Rocha, Bárbara Marinho, Catarina Rodrigues, Catarina Teixeira, Joana Martins, João Rema, Maria Relvas, Rita Veira, Tiago Macedo

III ABC; Jornadas de Iniciação à Investigação Científica ICBAS-CHP

Hiperalgesia em relação com a administração peri-operatória de opióides

[XXV JT, 2013]

Mendes; Tiago, Mendes; Daniel; Dias, Joana; Duarte, Filipa; Carvalho, Constança; Mesquita, Mónica; Santos, André; Bras, Ana; Carvalho, Ana; Pinto, Ana; Carvalho, Mariana

Anaesthesiology Annual Meeting 2013

Caracterização dos doentes transplantados hepáticos e renopancreáticos admitidos no SC1 do CHP de 2007 a 2008

[XXI JT, 2009]

Almeia, I.; Costa, A.; Cristino, A.; Cunha, A.; Queirós, M.; Rebelo, J.; Rosinhas, J.; Vaz, C.

Reunião Clínica do Serviço de Cuidados Intensivos I (02/09/08 e 28/10/09)

Cobertura Vacinal em Crianças Seguidas no Serviço de Pediatria do HGSA e Fatores Associados à Não Vacinação

[XX JT, 2008]

Antunes, Ana Bela; Apolinário, Dulce; Barbeiro, Sandra; Gomes, Maribel; Gomes, Vânia; Martins, Eduarda; Ullmann, Fabiana

Reunião Clínica do Serviço de Pediatria do HSA



Panorâmica do aleitamento materno na consulta externa de pediatria do HGSA

[XVII, 2005]

Barbosa, Ana Sofia; Barbosa, Cristina; **Reunião Clínica do Serviço de Jardino, Paula; Machado, Alexandra; Neto, **Pediatria do HSA.****
Ana Raquel, Valente, Teresa; Vinagreiro,
Ana Margarida.

Défice de IgA: marcador ou doença?

[XV, 2003]

Giestas, Anabela; Neves, Clarisse, Omelas, **Reunião Clínica do Serviço de Marta; Simões, Sónia, Tavares, A. Sofia; **Pediatria do HSA.****
Trindade, Isabel.



Prémios

Auditoria Clínica ao Uso dos Medicamentos Look Alike Sound Alike

[XXVIII JT, 2016]

Joana Moreno

1ª Gala Médica do ICBAS

Intoxicações agudas como motivo de admissão no CHP

[XXVII JT, 2015]

Joana Moreno, Paula Vieira, Ana Miguel, Alexandra Rocha, Bárbara Marinho, Catarina Rodrigues, Catarina Teixeira, Joana Martins, João Rema, Maria Relvas, Rita Veira, Tiago Macedo

III ABC; Jornadas de Iniciação à Investigação Científica ICBAS-CHP

Knowledge and attitudes towards pain and the use of opioid analgesics among a Portuguese hospital centre's health case providers

[XXII JT, 2010]

Campelos, José; Cardoso, Ana Lúcia; Costa, Nuno; Gama, Céline; Martins, Joana; Moreira, Sara; Prata, Natália; Ribeiro, Nelson; Sotto Mayor, Joana; Tavares, Sara; Valongo, Ângela; Dores, Graça

Prémio "Session Winner Award", 21st ESC, 13 Outubro de 2010

Relação entre a avaliação de risco e o tratamento na Síndrome Coronário Agudo sem Elevação do Segmento ST

[XXI JT, 2009]

Silva, André; Neves, Ângela; Martins, Isabel; Gonçalves, Joana; Rodrigues, Mariana; Maio, Marta; Cidade, Natália; Alvané, Tânia; Almeida, Tiago

1º Prémio no Congresso Medicalis, 11th International Congress for Medical Students and Young Health Professionals, 13-16 de Maio de 2010, Cluj-Napoca – Roménia

Avaliação da Cicatrização das Úlceras de Pé Diabético: Relação com o Nível de HbA1c

[XX JT, 2008]

Cabrita, Ana Rita; Felgueiras, Helena; Fonseca, Inês; Pereira, Gonçalo; Ramalho, Julieta; Soares, Helena

3º Prémio no Prémio Silva Araújo, 2009

NOTA: O CONTEÚDO DESTA SECÇÃO REPRESENTA APENAS AS INFORMAÇÕES OBTIDAS ATÉ À DATA DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA