

Medicina Interna

REVISTA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE MEDICINA INTERNA
Portuguese Journal of Internal Medicine

PUBLICAÇÃO
TRIMESTRAL

VOL.31 | N.º3
JUL/SET 2024



SPMI
Sociedade Portuguesa
de Medicina Interna



A Revista está conforme os princípios e procedimentos ditados pelo Committee on Publication Ethics (COPE) www.publicationethics.org
This journal subscribes to the principles and guidelines of the Committee on Publication Ethics (COPE) www.publicationethics.org

Registo na Entidade Reguladora para a Comunicação Social (ERC) nº 127925
Registration with the Regulatory Authority for the Media (ERC) nº 127925



Siga-nos nas Redes Sociais

<https://www.facebook.com/revistamedicinainterna.spmi>
<https://www.linkedin.com/company/revista-medicina-interna/>

Medicina Interna

REVISTA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE MEDICINA INTERNA
Portuguese Journal of Internal Medicine

Director | Director

Luís Duarte Costa, Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

Editor-Chefe | Editor-in-Chief

José Mariz, Hospital de Braga, Braga, Portugal

Editores Associados | Associated Editors

Carlos Capela, Hospital de Braga, Braga, Portugal
Nadine Correia Santos, Escola de Medicina da Universidade do Minho, Braga, Portugal
Nuno Bernardino Vieira, Centro Hospitalar e Universitário do Algarve, Unidade Portimão, Portimão, Portugal

Conselho Editorial | Editorial Board

Ana Borges, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
Ana Cláudia Tonelli, Universidade do Vale dos Sinos, UNISINOS, São Leopoldo, Brasil
Andreia Vilas Boas, Hospital da Luz - Arrábida, Vila Nova de Gaia, Portugal
António Martins Baptista, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Lisboa, Portugal
Cristina Rosário, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal
Flávia Kessler Borges, Department of Medicine, McMaster University, Canadá
Inês Chora, Hospital de Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal
Jorge Crespo, Editor-Chefe, Index de Revistas Médicas Portuguesas, Portugal
Laura Fuchs Bahlis, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil
Mafalda Santos, Hospital de São Sebastião, Santa Maria da Feira, Portugal
Marco Alba, Hospital Universitário Mútua Terrassa, Barcelona, Espanha
Marco Fernandes, Hospital de Moutier, Moutier, Suíça
Maria João Lobão, Hospital de Cascais, Cascais, Portugal
Mariana Alves, Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Lisboa, Portugal
Narciso Oliveira, Hospital de Braga, Braga, Portugal
Patrícia Dias, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
Rogério Corga da Silva, Hospital Sta. Luzia, Viana do Castelo, Portugal
Sónia Moreira, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Apoio Técnico | Technical Support

ana.silva@spmi.pt

Consultora de Estatística | Statistical Consultant

Matilde Rosa

Editora Técnica | Technical Editor

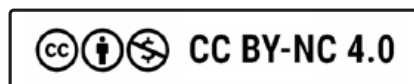
Helena Donato

Consultora de Língua Inglesa | English Language Consultant

Ana Filipa Pires

Open Access

A Revista de Medicina Interna é licenciada sob uma licença Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.
The Journal of Internal Medicine is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.



E-ISSN 2183-9980

Paginação | Publishing

Sublinhado - Publicações e Publicidade Unipessoal
geral@sublinhado.com
Rua Prof. Vieira de Almeida, n.º 38 - Loja A - Bloco B - Piso 0
1600-371 LISBOA
Telef.: (351) 21 757 81 35
Mariana Oliveira - mariana.oliveira@sublinhado.com

Propriedade, Edição, Publicidade e Administração Property, Editing, Advertising and Management

Sociedade Portuguesa de Medicina Interna
Rua da Tobis Portuguesa, n.º 8, 2.º salas 7, 8 e 9 - 1750-292 Lisboa
Tel.: 217520570 | ana.silva@spmi.pt
http://www.spmi.pt
NIF - 502 798 955

Sede da Redação e Edição Editorial and Editing Headquarters

Rua da Tobis Portuguesa, n.º 8, 2.º salas 7, 8 e 9 - 1750-292 Lisboa
Tel.: 217520570 | ana.silva@spmi.pt
http://www.spmi.pt
NIF - 502 798 955

Assistentes Editoriais | Editorials Assistants

Ana Silva

Registo | Register

Registo na Entidade Reguladora para a Comunicação Social (ERC)
n.º 127925

Periodicidade | Periodicity

Trimestral (4 números por ano)

Depósito Legal | Legal Deposit

175 203/02

Indexada | Indexed

SciELO: Scientific Electronic Library Online
DOAJ: Directory of Open Access Journals
RCAAP: : Repositório Científico de acesso Aberto em Portugal
IndexRMP: Índice das Revistas Médicas Portuguesas
Journal Following the ICMJE Recommendations (5/7/2015)

Normas de Publicação | Instructions for Authors

https://revista.spmi.pt/index.php/rpmi/normas



A Revista está conforme os princípios e procedimentos ditados pelo Committee on Publication Ethics (COPE) www.publicationethics.org
This journal subscribes to the principles and guidelines of the Committee on Publication Ethics (COPE) www.publicationethics.org



Scientific Electronic Library Online



Editorial
Editorial

- 100 **Reflexão sobre a Realidade da Publicação na Revista Portuguesa de Medicina Interna**
Reflection on the Reality of Publication in the Portuguese Journal of Internal Medicine
José Mariz

Ponto de Vista
Points of View

- 102 **Diretor de Serviço por um Dia**
Service Director for a Day
Inês de Sousa Miranda, Ana Rita Ramalho, Elisa Caldeira, Rita Novera de Sousa, Ricardo Louro, António Martins Baptista

História da Medicina
History of Medicine

- 105 **Raiz de Cascavel: Histórias Cruzadas na Medicina Norte-Americana Colonial (Séc. XVIII)**
Rattlesnake Root: Crossed Histories in Colonial North American Medicine (18th Century)
Carla Vieira

Artigos Originais
Original Articles

- 110 **Estudo Prospetivo de Sequelas Pulmonares em Doentes Hospitalizados por COVID-19 durante a Primeira Fase da Pandemia em Portugal**
Prospective Study of Pulmonary Sequelae in Hospitalized COVID-19 Patients during the First Phase of the Pandemic in Portugal
Diana Isabel Rocha, Sónia Chan, Ana Novo, Joana Cardoso, Ana Rita Cruz, André Silva

- 118 **Padrões de Prescrição de Inibidores da Bomba de Protões: Uma Análise Retrospectiva das Admissões em Enfermarias de Medicina Interna de um Hospital Terciário**
Proton Pump Inhibitors Prescription Patterns: A Retrospective Analysis of Internal Medicine Wards Admissions of a Tertiary Hospital
Carlos Borges Chaves, Sandra Santos, Sandra Simões, Jorge Fortuna, Pedro Ribeiro

- 124 **Listeriose: A Experiência de um Centro Hospitalar Português**
Listeriosis: The Experience of a Portuguese Hospital Centre
Andreia Costa, Rui Carvalho, Anusca Paixão, Sara Sousa, Rafael Jesus, Fernando Guimarães

Guidelines
Guidelines

- 132 **Gestão da Hipercalemia em Contexto de Urgência: Recomendações de Boas Práticas Geradas por Metodologia de Consenso**
Management of Hyperkalemia in an Emergency Situation: Best Practices Recommendations Driven by Consensus Methodology
Ana Sá Sousa, Maria da Luz Brazão, Cristina Marujo, Inês Fortuna, Isabel Almeida, José Luís Almeida, Nuno Bernardino Vieira, Susana Neves Marques

Casos Clínicos
Case Reports

- 141 **Um Caso Raro de Toxicidade Hepática Induzida por Dapagliflozina**
A Rare Case of Dapagliflozin-Induced Hepatic Toxicity
Catarina Borges Fernandes, Paulo Torres Ramalho
- 145 **Um Caso Raro de Trombocitopenia Trombótica Induzida pela Vacina Após uma Vacina de mRNA COVID**
A Rare Case of Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia After mRNA COVID Vaccine
Francisca Correia, Ester Ferreira, Isabel Hipólito Reis, Filipe Conceição, Manuela Carvalho

- Imagens em Medicina**
Images in Medicine
- 149 **Doença de Bowen em Doente com Infecção VIH**
Bowen's Disease in an HIV-Positive Patient
Diana Rocha, João Borralho, Ana Brochado, João Vaz Alves
- 151 **Litíase Vesical Maciça: Uma Manifestação Exuberante de Urolitíase**
Giant Bladder Stones: A Severe Manifestation of Urolithiasis
Ricardo A. Pereira, Mónica Côrte-Real, Rui Caceiro, Hugo Jorge Casimiro
- Revisão**
Review Articles
- 153 **Doença Hepática Esteatótica Associada a Disfunção Metabólica: Uma Atualização do Rastreio e Opções Terapêuticas**
Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: An Update on Screening and Therapeutic Options
Luís Neto Fernandes, Sofia Osório de Castro, Sara S. Santos, Sérgio Gomes Ferreira, Luís Andrade, Cátia Henriques
- Carta ao Editor**
Letters to Editor
- 161 **O Papel da Medicina Interna numa Missão Humanitária em Guiné-Bissau**
The Role of Internal Medicine in a Humanitarian Mission in Guinea-Bissau
Andreia Amaral, Beatriz Sousa, Filipa Cardoso

Reflexão sobre a Realidade da Publicação na Revista Portuguesa de Medicina Interna

Reflection on the Reality of Publication in the Portuguese Journal of Internal Medicine

José Mariz 

Editor-Chefe Revista

Serviço de Urgência e Unidade de Cuidados Intermédios, ULS Braga, Braga, Portugal
Escola de Medicina da Universidade do Minho, Braga, Portugal

One of the aspects that is most concerned with the agents involved in editing in general and medical in particular is the use of artificial intelligence (AI) to produce content. As Dr. Helena Donato mentioned in the article of our Special Edition "Digital Medicine", in a survey promoted by Nature to a group of more than 1600 scientists, 31% reported that they used the Chatbots currently available. About 63% of respondents reported that they used AI tools to refine texts.¹

No one talks about AI as a possible future anymore, and, on the contrary, the discussion in expert circles is bipolarized between those who consider it as a threat to the survival of humanity and those who consider it as the solution to their existential problems.²⁻⁴

I reflect on this aspect, far from being an expert in AI, and, in fact, in our special issue several aspects of the influence of AI on medical editing and practice were discussed and presented with more propriety than I will be able to speak. I consider myself to be one of those who see AI realistically, tempering optimism with ethical concerns focused on the need to regulate it.

On the other hand, what worries me is the deficit in the production of editorial work in Internal Medicine in Portugal, which is partly reflected by the quantity and quality of the articles that the Portuguese Journal of Internal Medicine (RPMI) receives as proposals for publication. I mention it in part, because it is not up to me to measure a production index as important as the scientific publication of Portuguese Internal Medicine by just one factor. But I have no doubt that RPMI is an agent that must be considered for its analysis. Hence, the quantity of content is low, and the quality is disproportionate in the typology of articles in the form of clinical cases. And what makes me reflect is the contrast of this pattern with the profusion of tools that facilitate the process of producing content and publishing it. I speak from the perspective of RPMI's Editor-in-Chief, and from what comes to us, there is little clinical research and little review of what is being done and what there is evidence to do better. What worries me now is not the threat of AI, but the

lack of use of it to help Portuguese doctors produce original content and publish it among their peers in the community where they work.

I do not understand this with a pessimistic tone and a throw-in attitude. Without a realistic vision, the work that requires the editing of technical-scientific content is very limited. To increase and stimulate the edition in our journal, I suggest that it be discussed at the level of the services, involving interns and graduates, about what can be done, to, for example, optimize the flow of scientific information that circulates and guides our daily practice for the elaboration of systematic reviews that could be published in our journal. At the level of the Portuguese Society of Internal Medicine, I believe it is necessary to stimulate the discussion in its Study Groups, to stimulate the elaboration of guidelines, based on structured consensus and systematic reviews, which then configure publications of high scientific interest and with great potential to be used by the international community. With the increase in this type of publications, our reach and prestige increase, the level of indexing evolves to a greater coverage of databases, and from there it is a constructive process to receive original research works, where Universities and Research Institutes are also involved.

There is so much work to do... And I emphasize that I do not want to pass on a pessimistic tone. The proof is this issue 3 of the journal, with original works ranging from the prospective study by Diana Rocha *et al* in patients hospitalized for COVID-19,⁵ an analysis of the prescribing patterns of proton pump inhibitors by Carlos Chaves *et al*,⁶ and the description of the extensive experience with Listeriosis of a Portuguese Hospital Center by Andreia Costa *et al*.⁷ And there is much more in this issue, with good clinical cases, review and guidance of good practices. And we have a lot of Intelligence to do much more! ■

Publicado / Published: 2024/09/26

REFERENCES






1. Donato H. Artificial Intelligence Revolutionizing Scientific Publishing. *Med Interna*. 2024;31:37-9. doi: 10.24950/rspm.2591
2. Corbyn Z. AI scientist Ray Kurzweil: "We are going to expand intelligence a millionfold by 2045. *The Guardian*. [accessed Sep 2024] Available at:

<https://doi.org/10.24950/rspm.2638>

- <https://www.theguardian.com/technology/article/2024/jun/29/ray-kurzweil-google-ai-the-singularity-is-nearer>
3. We must slow down the race to God-like AI. Financial Times. [accessed Sep 2024] Available at: <https://www.ft.com/content/03895dc4-a3b7-481e-95cc-336a524f2ac2>
 4. Bengio Y, H Geoffrey, Y Andrew, S, Sawan, Abbeel P, D Tervor, et al. Managing extreme AI risks amid rapid progress. Science. 2024;384:842-5. doi: 10.1126/science.adh0117.
 5. Rocha D, Cardo J, Chan S, Silva A, Novo A, Crus R A, et al. Estudo prospetivo de sequelas pulmonares em doentes hospitalizados por COVID-19. Med Interna.2024;31:110-7. doi: 10.24950/rspmi.2365
 6. Chaves B C, Santos S, Simões S, Fortuna J, Ribeiro P. Proton Pump Inhibitors Prescription Patterns: A Retrospective Analysis of Internal Medicine Wards Admissions of a Tertiary Hospital. Med Interna. 2024;31:118-23. doi: 10.24950/rspmi.2513
 7. Costa A, Carvalho R, Paixão A, Sousa S, Jesus R, Guimarães F. Listeriosis: The Experience of a Portuguese Hospital Centre. Med Interna. 2024;31:124-31. doi: 10.24950/rspmi.2515

Diretor de Serviço por um Dia

Service Director for a Day

Inês de Sousa Miranda¹ , Ana Rita Ramalho² , Elisa Caldeira³ , Rita Novera de Sousa⁴ , Ricardo Louro⁵, António Martins Baptista⁶ 

Palavras-chave: Departamentos hospitalares/organização e administração; Medicina Interna/organização e administração.

Keywords: Hospital Departments/organization & administration; Internal Medicine/organization & administration.

Introdução

Na 14ª Edição da Escola de Verão de Medicina Interna (EVERMI), promovida pelo Núcleo de Estudos de Formação em Medicina Interna (NEForMI) da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna (SPMI), foi proposto aos 30 internos participantes o desafio de assumirem a posição de "Diretor de Serviço por um dia...", num *Workshop* programado e moderado pelos dois últimos autores.

Os internos foram divididos em três grupos visando discutir:

- Melhoria nas Condições dos Profissionais de Saúde
- Melhoria nos Cuidados de Saúde Prestados aos Doentes
- Melhoria na Formação

Após um período inicial de reflexão em cada um destes grupos, foram apresentadas e discutidas por todos propostas concretas visando melhorar as condições para os profissionais, a qualidade dos cuidados de saúde prestados aos doentes e a formação contínua do serviço. São as conclusões deste *Workshop* que aqui apresentamos.

A conciliação entre a utopia de um serviço ideal e as limitações reais de qualquer estrutura hospitalar torna-se uma tarefa desafiante, centrada na figura do Diretor de Serviço. Este, na sua máxima competência, deve desenvolver estratégias para formar uma equipa organizada, preparada e motivada.

O avanço científico e tecnológico coloca desafios diariamente, exigindo uma ampla atualização de conhecimentos e competências técnicas. A Medicina Interna, ao lidar com doentes de grande complexidade, deve manter e perpetuar a sua essência distintiva. Contudo, é crucial manter a abertura e vontade de torná-la inovadora, atrativa e diversificada nos múltiplos domínios do saber. O Diretor de Serviço tem a responsabilidade de traduzir a ciência em melhores resultados para os doentes, sendo o exemplo de *expertise* científica e fomentando essa doutrina no grupo.

O Diretor de Serviço deve procurar resultados e eficácia, mas, por trás dos números e indicadores, esconde-se uma estrutura complexa e detalhada que requer método e visão a curto e longo prazo.

Uma visão para o futuro: melhoria nas condições dos profissionais de saúde

Tudo começa na felicidade dos médicos – afinal qual é o Diretor que não quer os seus profissionais de sorriso rasgado de orelha a orelha e iris cintilantes, enquanto caminham apressadamente de estetoscópio ao pescoço pelo corredor da enfermaria?

A este propósito muitos foram os temas discutidos entre os participantes. Desde as mais simples sugestões, como a disponibilidade de bebidas quentes em qualquer horário, até às mais complexas como a eficiente gestão de horários. Esta última deve ter em consideração o tempo investido em atividades não assistenciais, permitindo um equilíbrio entre o trabalho clínico e outras responsabilidades, bem como o respeito pela integridade da vida pessoal de todos os profissionais.

Foi alegada a necessidade do fortalecimento das relações profissionais, promovendo laços mais sólidos entre diferentes classes profissionais, médicos, enfermeiros e assistentes operacionais, e fortalecer a colaboração entre as especialidades médicas.

Outro ponto consensual foi a melhoria das condições logísticas, com investimento na otimização de tarefas burocráticas e disponibilização de recursos materiais adequados a um atendimento eficaz.

O papel do Diretor de Serviço, no que respeita aos Internos de Formação, passa também pela promoção da estabilidade na atividade assistencial, nomeadamente no que concerne ao número de turnos de Serviço de Urgência, mas

¹Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

²Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal

³Serviço de Medicina Interna, SESARAM, Funchal, Portugal

⁴Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal

⁵Serviço de Medicina Interna, Grupo HPA Saúde – Unidade de Alvor, Alvor, Portugal

⁶Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Lisboa, Portugal

<https://doi.org/10.24950/rspmi.2593>

também às equipas em que está integrado – respeitando o programa de formação do próprio e a oportunidade de rodar entre as várias valências do Serviço.

Uma visão para o futuro: melhoria nos cuidados de saúde prestados aos doentes

A qualidade dos cuidados de saúde prestados aos doentes é uma preocupação constante das instituições de saúde em Portugal e de todos os que nelas trabalham. Com o intuito de aprimorar ainda mais a assistência médica e proporcionar aos doentes uma experiência mais eficaz e satisfatória, foram propostas várias sugestões que visam otimizar os serviços prestados.

O Diretor deve garantir que a visita médica ocorra sagradamente de forma regular e com qualidade no seu Serviço. A visita médica é o momento em que os médicos em formação aprendem com mentores experientes, e vice-versa e onde os enfermeiros fornecem informações inestimáveis e os farmacêuticos, terapeutas, dietistas e assistentes sociais convergem numa sinfonia harmoniosa de partilha de conhecimento sobre cada um dos doentes. São momentos imprescindíveis, não só para revisão de diagnósticos complexos, mas também para elaboração de planos de alta mais definidos e reintegração dos doentes no ambulatório de forma mais eficiente.

Também no mesmo sentido, foi sugerida a implementação de reuniões de morbi-mortalidade, que permitirá a análise de *outcomes* negativos e/ou evitáveis. Isso ajudará a identificar áreas de melhoria e a promover um ambiente de aprendizagem contínuo.

Do mesmo modo, foi considerado pertinente a existência de auditorias internas e externas de qualidade: revendo registos clínicos, pedidos de MCDTs (meios complementares de diagnóstico e terapêutica) e validação de estratégias terapêuticas, que ajudarão a garantir a excelência na prestação de cuidados de saúde. Também a utilização de questionários de sugestões e/ou reclamações, objetivos e validados, para doentes e famílias, permitirá obter *feedback* valioso sobre a qualidade dos cuidados prestados, para promover a transparência e a melhoria contínua.

Relativamente aos cuidados diretamente prestados ao doente, foram várias as reflexões relacionadas com medidas de garantia de segurança do doente, abrangendo, entre outros, a gestão de risco de queda, o controlo de infeção, os riscos associados a dispositivos (com suporte das plataformas informáticas), com a utilização de indicadores de qualidade mensuráveis, e com a formação dos profissionais de saúde nestas áreas.

Por fim, foi ainda levantada a imperiosa necessidade de reforço das estruturas de Hospitalização Domiciliária, que proporcionará uma transição mais suave para os doentes após a alta hospitalar, promovendo a continuidade dos cuidados; bem como as ligações com ERPIs (Estruturas

Residenciais para Pessoas Idosas), que permitirão uma gestão mais eficaz das altas clínicas.

Uma visão para o futuro: melhoria na formação

O avanço científico e tecnológico desafia-nos diariamente, exigindo ampla atualização de conhecimentos e competências técnicas. A Medicina Interna presta cuidados a doentes de exponencial complexidade, devendo associar essa essência que a distingue, com a abertura e vontade de a tornar inovadora, atrativa e diversificada.

A qualidade da formação contínua em Medicina Interna é imprescindível para garantir a qualidade dos atuais e futuros cuidados médicos aos nossos doentes.

Perante a crescente importância de *soft skills* na Medicina, foi enfatizada a promoção de atividades que visem o *team building* e atividades que visem o desenvolvimento de competências de trabalho em equipa, como *Escape Room* clínico e a formação em competências de comunicação, pela importância no desenvolvimento da relação médico-doente e no trabalho inter pares.

Com o objetivo de contribuir para a melhoria contínua da formação, foram sugeridos programas de reuniões multidisciplinares, com formadores de diversas áreas, criando um ambiente de aprendizagem contínua e troca de conhecimentos, tirando o maior proveito das áreas de interesse de cada um, que poderão promover o desenvolvimento de protocolos uniformes, multidisciplinares e ajudar a padronizar a abordagem clínica, garantindo uma assistência consistente e de alta qualidade.

Aproveitando este contexto, foi também elencada a elaboração de um manual de procedimentos que auxilie a integração dos internos no Serviço, nomeadamente procedimentos logísticos relacionados com a consulta externa e com o internamento e ainda relatórios clínicos modelo, entre outros exemplos didáticos. De forma semelhante, recomendou-se o desenvolvimento de bases de dados do Serviço, que permitam a documentação do trabalho assistencial realizado e facilitem a realização de trabalhos de investigação.

Outro ponto considerado fulcral foi a criação de grupos de investigação que compreendam especialistas com tempo dedicado ao auxílio e integração dos internos em projetos que já estejam a decorrer, para que os mesmos, no futuro, se encontrem capacitados a desenvolver, de forma autónoma, projetos como investigadores principais.

Do ponto de vista dos internos, foi valorizada a adjudicação de tempo para formação no horário semanal do interno, à semelhança do que já se verifica para outras especialidades, e a identificação de cursos de formação e valorização profissional considerados pelo Serviço como recomendados, procurando-se promover a organização dos mesmos para todo o Serviço.

Só com esta garantia de suporte do próprio serviço se poderiam avançar para reptos mais desafiantes como um

esquema de renovação científica obrigatória, com incentivos à formação contínua dos profissionais de saúde, com a valorização por créditos obtidos através de participação em congressos, formações, publicações, investigação clínica, entre outros.

Conclusões

E tudo termina na felicidade dos médicos.

No mundo real, a felicidade encontra-se em tudo o que foi descrito atrás. Ficam assim elencadas algumas das possíveis estratégias com que os participantes da EVERMI consideraram poder contribuir para a melhoria da assistência médica em Portugal. O compromisso com a melhoria contínua dos cuidados é fundamental para garantir o bem-estar dos doentes e a satisfação de todos os profissionais envolvidos no sistema de saúde.

A Medicina Interna destaca-se das restantes especialidades pela sua distinta forma de pensamento, integrador e holístico. Para tal, precisa de líderes que reconheçam o seu valor e delineiem o caminho que permitirá, no futuro, manter a sua relevância.

A beleza da Medicina Interna é eterna e não se esgota – é fundamental manter viva a chama e a paixão.

Médicos Internos de Medicina Interna participantes no Workshop “Se eu fosse Diretor por um dia”, cujas conclusões originaram a presente publicação e que ocorreu na 14ª EVERMI, em Albernôa, por ordem alfabética: Ana Cristina Magalhães Mendes, Ana Rita Ramalho, Ana Rita Sárria, Andreia Maria Sá Lima, António Cardoso Fernandes, Beatriz Morais da Silva, Beatriz Teixeira Lima, Bruno Sequeira Campos, Catarina Vasconcelos Forra, Duarte Lima, Elisa Caldeira, Inês Sousa Miranda, Joana Marina Gouveia, João Gouveia, Margarida Guiomar, Margarida Midões, Mário Fontoura, Olga Korobka Guerra, Paulo Cunha Pinto, Ricardo Miguel Ascensão, Rita Costa, Rita Novera de Sousa, Sara Campos, Sofia Almada, Soraia Pinho Duarte, Soraia Proença e Silva, Susana Teixeira, Teresa Costa, Teresa Mendonça, Tiago Afonso Alexandre. ■

Declaração de Contribuição

AMB, ISM, ARR, EC, RNS, RL – Elaboração do artigo.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Contributorship Statement

AMB, ISM, ARR, EC, RNS, RL - Drafting the article.

All authors approved the final draft.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proveniência e Revisão por Pares: Comissionado; Sem revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Provenance and Peer Review: Commissioned; No external peer review.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

António Martins Baptista - antoniomartinsbaptista@gmail.com

Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Lisboa, Portugal

Av. Prof. Egas Moniz MB, 1649-028 Lisboa

Recebido / Received: 2024/04/03

Aceite / Accepted: 2024/04/05

Publicado / Published: 2024/09/26

Raiz de Cascavel: Histórias Cruzadas na Medicina Norte-Americana Colonial (Séc. XVIII)

Rattlesnake Root: Crossed Histories in Colonial North American Medicine (18th Century)

Carla Vieira 

Resumo:

Este texto explora dois percursos de vida que se cruzaram sob o signo da raiz de cascavel, uma planta nativa correntemente usada pelos índios Seneca na Virgínia, mas só descoberta e aplicada na medicina de origem europeia já na segunda metade do século XVIII. John Tennent e João de Sequeira comungavam a origem europeia, a influência da medicina boerhaaviana na sua prática médica e o entusiasmo pelas propriedades terapêuticas da raiz de cascavel. Tennent, ao estabelecer-se na Virgínia, tomou conhecimento de como os Seneca usavam esta raiz para curar mordeduras de cascavel e experimentou aplicá-la no tratamento de doenças respiratórias, em particular pleurísias e pneumonias; impressionado com os bons resultados, divulgou sua descoberta na América e na Europa, não sem gerar controvérsia entre a comunidade médica. Sequeira, médico com origens familiares no Brasil e uma infância marcada pela perseguição inquisitorial, estudou medicina em Leiden sob a influência da escola boerhaaviana; acabou por se radicar em Williamsburg, cidade onde começou a usar a raiz de cascavel como um elemento essencial na sua prática médica quotidiana, tal como deixou patente nas suas anotações sobre as doenças prevalentes na Virgínia. O enfoque nas propriedades desta planta no tratamento de uma variedade de patologias é revelador da valorização das práticas médicas indígenas e da busca por soluções terapêuticas inovadoras na época.

Palavras-chave: Fitoterapia; História Século XVIII; Índios Norte-Americanos; Medicina Tradicional; Plantas Medicinais.

Abstract:

This text explores two life paths that crossed under the sign of rattlesnake root, a native plant commonly used by the Seneca in Virginia but only discovered and applied in European-origin medicine in the second half of the 18th century. John Tennent and João de Sequeira shared their European roots, the influence of boerhaavian medicine on their medical

practice and the enthusiasm for the therapeutic properties of rattlesnake root. Tennent, on settling in Virginia, learnt how the Seneca used this root to cure rattlesnake bites and used it to treat respiratory diseases, particularly pleurisy and pneumonia; amazed with the good results, he disseminated his discovery in America and Europe, although generating some controversy in the medical community. Sequeira, a doctor with family origins in Brazil and a childhood marked by inquisitorial harassment, studied medicine in Leiden under the influence of the boerhaavian school; he ended up moving to Williamsburg, where he began to use rattlesnake root as an essential element in his daily medical practice, as he made clear in his notes on the diseases prevalent in Virginia. The focus on the properties of this plant in the treatment of a variety of pathologies is indicative of the valorization of indigenous medicine and the search for innovative therapeutic treatments at the time.

Keywords: History, 18th Century; Indians, North American; Medicine, Traditional; Phytotherapy; Plants, Medicinal.

Introdução

Em 1774, Benjamin Rush (1746–1813) era um dos mais reputados médicos da Pensilvânia antes de se imortalizar como um dos pais fundadores da nova nação. No ensaio *An Inquiry into the Natural History of Medicine among the Indians of North-America; and a Comparative View of their Diseases and Remedies with those of Civilized Nations*, Rush rejeitou qualquer contributo da medicina indígena para a evolução da *materia medica* europeia. Mudaria de ideias anos depois, rendido às propriedades terapêuticas de plantas nativas como a ipecacuanha (*Psychotria ipecacuanha*) ou a erva-tintureira (*Phytolacca americana*).¹

Várias décadas antes, em 1725, John Tennent (c. 1700–1748), um médico inglês recém-chegado à Virgínia, deixara-se maravilhar pelas propriedades terapêuticas de uma planta nativa usada pelos índios Seneca para o tratamento de mordidas de cascavel, a *Polygala senega*. Os atributos conferiram-lhe um nome mais popular, *rattlesnake root*, raiz de cascavel. Procurando a fama e a fortuna, Tennent não hesitou em disseminar a sua descoberta junto dos círculos médicos americanos e europeus. Por essa altura, um jovem

português, João de Sequeira, estudava em Leiden, então um dos principais pólos da medicina europeia setecentista, que florescera sob a influência de Hermann Boerhaave (1668–1738). O interesse pelo tratamento de doenças pulmonares levaram Sequeira até à medicina indígena, subvalorizada por Rush mas na qual Tennent alicerçou o *volte-face* da sua carreira. A raiz de cascavel consagrou esse encontro. Nas próximas linhas, irei explorar histórias cruzadas em torno de um novo tratamento que desafiou as lógicas de centro e periferia e os preconceitos em relação a estruturas de conhecimento não-europeias.

A raiz da cura

Em meados do século XVIII, o sistema boerhaaviano dominava a prática médica na Europa e fora do Velho Continente. Boerhaave havia revolucionado o ensino e o exercício da medicina sob o signo da Nova Ciência e do método científico. Seguindo os princípios da iatromecânica, o organismo humano era concebido como um complexo de vasos e tubos que condicionavam a circulação dos fluidos, cuja regularidade ou irregularidade determinava o estado de saúde ou doença. Sangrias, eméticos, purgantes, vesicatórios, sudoríficos e ptialismicos eram aplicados para equilibrar os líquidos e expulsar os maus humores geradores de doença. A partir de Leiden, o sistema de Boerhaave disseminou-se por toda a Europa e não só.² Acabaria por se popularizar na América Britânica, onde, em meados de setecentos, a maioria dos médicos em actividade tinha como *alma mater* a Universidade de Edimburgo, cujo curso de medicina fora instituído por antigos alunos da academia holandesa, discípulos de Boerhaave.³

Não sabemos se John Tennent teria estudado em Edimburgo, Leiden ou noutra instituição. O passado do médico inglês antes de se estabelecer na Virgínia em 1725 é quase desconhecido. Certo era que advogava o sistema boerhaaviano e os anos de prática médica na América Britânica consolidaram essa adesão. Numa epístola dirigida ao médico inglês Richard Mead (1673–1754) em 1742, Tennent afirmou que todas as doenças prevalentes na colónia derivavam da “viscosidade e coagulação do sangue”. Logo, a terapêutica residia na administração de um anti-coagulante eficaz. Por essa data, Tennent dizia já o ter encontrado.⁴

Na Virgínia, Tennent deparou-se com uma flora local diversa e cujas aplicações na prática médica eram ainda incipientes. Tal contrastava com o conhecimento e o uso dado pelos povos nativos a algumas espécies, como uma raiz usada pelos Senecas no tratamento da mordedura de cascavel. O próprio Tennent teve a oportunidade de experimentar as suas propriedades quando duas vítimas lhe chegaram às mãos. Cedou, ele traçou um paralelo entre os sintomas destes pacientes e os observados em quem padecia de determinadas doenças respiratórias — o pulso acelerado, a dificuldade respiratória, a tosse e o sangue

coagulado na expectoração. Assim, Tennent experimentou administrar a raiz de cascavel no tratamento destas enfermidades. O sucesso entusiasmou-o a dar a conhecer a sua descoberta ao mundo.⁴

Em 1736, publicava *An Essay on the Pleurisy*, onde defendia que a causa da pleurisia residia na “viscosidade do sangue” (“*visciduity of the blood*”) e na sua estagnação nas paredes da veia arterial e na pleura, causando inflamações e sintomas como dificuldade em respirar, dores no peito, tosse, febre e pulso intermitente. Enfatizando as propriedades anti-coagulantes da raiz de cascavel, Tennent apresentava-a como um remédio eficaz no tratamento não só da pleurisia, como também de um sem-número de patologias.³

Este tipo de propaganda gerou controvérsia entre a comunidade médica da Virgínia e valeu-lhe acusações de embuste. Críticas e respectivas respostas disseminaram-se pela imprensa. Por exemplo, a 16 de Junho de 1738, um entusiasta da descoberta de Tennent publicava uma carta aberta na *Virginia Gazette*, defendendo as propriedades terapêuticas da raiz de cascavel, a qual ele dizia ter experimentado no tratamento das crises de gota de que sofria desde os 13 anos de idade.⁵

Por essa altura, Tennent já havia tentado introduzir o uso da raiz de cascavel no Velho Continente. Em 1737, regressou à Grã-Bretanha levando consigo amostras da planta, as quais entregou à Royal Society de Londres, a mais



Figura 1: Raiz de cascavel. Gravura em N. L. Britton e A. Brown, *An illustrated flora of the northern United States, Canada and the British Possessions*, vol. 3, Nova Iorque, Charles Scribner's Sons, 1913, p. 335. Domínio público via Wikimedia Commons.

prestigiada sociedade científica da altura. Em carta ao presidente Hans Sloane (1660-1753), Tennent enfatizou que as propriedades eméticas, catárticas, diuréticas e diaforéticas conferiam à raiz qualidades inestimáveis no tratamento de várias doenças.⁶ Além dos círculos médicos ingleses, tentou conquistar a aprovação da Académie des Sciences de Paris, para a qual também remeteu amostras. A boa recepção colhida junto dos pares do Velho Continente não se reflectiu na comunidade médica virginiana. Talvez por esta razão, Tennent acabaria por abandonar a América e radicar-se definitivamente em Inglaterra.⁷

Mas este não foi o fim da história da raiz de cascavel.

João de Sequeira, um percurso singular

Enquanto Tennent dava a conhecer a sua descoberta na Europa, um jovem português frequentava o curso de Medicina na Universidade de Leiden. Chamava-se João de Sequeira e tinha iniciado os estudos em Setembro de 1736. João havia nascido no seio de uma família de cristãos-novos oriundos do Rio de Janeiro que, no início do século e ainda antes do seu nascimento, foram forçados a fazer-se ao mar rumo a Lisboa. A Inquisição, voraz no encalço das alegadas “práticas judaizantes” da sua família e de tantos outros fluminenses a quem a remota ascendência judaica os tornava suspeitos *a priori*, prendeu o seu pai logo em 1706 e embarcou-o para Portugal, rumo aos cárceres do Palácio dos Estaus.⁸ Francisco de Sequeira Machado, também médico, abandonou assim o seu Brasil natal, fazendo-se acompanhar da família. Seria em Lisboa que João acabaria por nascer.

A prisão do Dr. Sequeira Machado não fez cessar a sede do “fero tribunal” e, nos anos seguinte, a família continuou acoçada pela Inquisição. Por alturas do nascimento de João de Sequeira, em 1712, o tribunal capturou o seu irmão mais velho, José de Sequeira Machado — tinha 18 anos de idade e estudava Gramática na Universidade de Coimbra.⁹ Anos mais tarde, seria a ele que João viria a dedicar a sua dissertação de licenciatura, chamando-o o “mais sábio dos homens”. Segundo Sequeira, o irmão José estaria então em Goa e era o físico-mor do Vice-Rei da Índia.¹⁰

No momento em que João de Sequeira se encontrava a estudar em Leiden, a sua família já havia desistido de resistir à constante perseguição inquisitorial e decidido abandonar o reino português. No início da década de 1730, Francisco de Sequeira Machado embarcou para Londres. Continuou médico, mas deixou de ser católico e até mesmo Francisco. Chegado à capital britânica, abraçou o Judaísmo e adoptou um novo nome, Abraham. Foi sob esta nova identidade que, a 4 de Março de 1731, voltou a casar com a esposa Catarina de Miranda — então renomeada Sarah — na sinagoga portuguesa de Londres, a *Sha’ar Hashamayim*, em Bevis Marks.¹¹ Não sabemos se João teria acompanhado os pais na mudança para Londres. É bem provável que sim, dada a

sua tenra idade e o facto de se dizer “*Anglo-Britannus*” no momento da matrícula em Leiden em 1736.¹²

Quando Sequeira ingressou na universidade, Boerhaave já estava na recta final da sua carreira e da sua vida, mas, ainda assim, continuava uma influência incontornável em Leiden. Durante os dois anos e meio de estudo, Sequeira bebeu das teorias de Boerhaave pela voz dos seus discípulos e experienciou o novo método de ensino clínico implementado pelo médico holandês. No Hospital de Santa Cecília, Sequeira e os colegas acompanhavam o professor na visita aos doentes, durante a qual este sondava o historial clínico e os sintomas do paciente e convidava os alunos a compararem os dados recolhidos com um sistema patogénico pré-estabelecido, seguindo-se o diagnóstico, o prognóstico e, finalmente, a terapêutica.¹³ A “medicina de cabeceira” de Boerhaave viria a estar sempre presente na prática médica de João de Sequeira, como bem testemunham as anotações que deixou da sua vida clínica na Virgínia.

Voltamos a reencontrar Sequeira — já com o nome anglicizado para John de Sequeyra — em Williamsburg em 1745, cerca de seis anos após terminados os estudos em Leiden. Tendo perdido o diploma durante a viagem para América, na sequência de um ataque da armada francesa contra o navio onde seguia, o jovem médico viu-se impedido de exercer oficialmente a sua profissão nos primeiros anos na colónia britânica. Porém, as suas anotações revelam que, na prática, Sequeira continuou a atender pacientes mesmo antes de ter em mãos a segunda via do diploma, emitida em 1749.¹² Logo em 1745, Sequeira anotava que o Outono tinha trazido febres intermitentes (provavelmente, malária) e o Inverno pleurísias, pneumonias e febres parasitárias.¹⁴

Apesar de ser uma pequena cidade colonial, Williamsburg albergava um número elevado de médicos. O ambiente era competitivo, mas Sequeira conseguiu vingar. Entre os seus pacientes encontravam-se figuras ilustres da sociedade virginiana como o Barão de Botetourt, governador da Virgínia, ou a enteada de George Washington, Martha Park Custis.¹² Thomas Jefferson conhecia-o bem e conta a lenda que teria sido Sequeira o primeiro a alertá-lo para os benefícios do tomate, até então só usado pelos virginianos como elemento decorativo e não alimento.¹⁵ A sua reputação profissional seria devidamente reconhecida em 1773, quando foi nomeado *visiting physician* do recém-inaugurado Hospital for the Maintenance of Idiots, Lunatics, and Persons of Insane or Disordered Minds em Williamsburg, o primeiro na América do Norte destinado ao tratamento de doenças mentais. No ano seguinte, Sequeira entrava para a direcção do hospital, um cargo que exerceu até à data da sua morte.¹⁶

As razões que teriam levado Sequeira a fixar-se em Williamsburg, Virgínia, permanecem uma incógnita. O seu percurso desafia os padrões tradicionais dos movimentos migratórios

que definiram a diáspora sefardita, suportada em redes familiares e solidariedades etno-religiosas. Segundo sabemos, João não tinha nenhum parente a viver na Virgínia e não existia qualquer comunidade judaico-portuguesa estabelecida nesta colónia, ao contrário do que acontecia em Nova Iorque, Newport, Charleston ou Savannah.

Teria Sequeira tomado conhecimento, durante os estudos em Leiden, das milagrosas propriedades da virginiana raiz de cascavel ovacionadas por John Tennent? Teria almejado o jovem médico a testemunhar in loco essa nova terapêutica? A hipótese é tentadora mas escasseiam as provas documentais que a suportem. A dissertação de Sequeira sobre a *Peripneumonia Vera* indicia um especial interesse nas doenças respiratórias, para as quais Tennent alegava ter encontrado um tratamento eficaz na raiz dos Senecas. Porém, em nenhuma passagem, Sequeira menciona a nova descoberta. Não obstante, já na Virgínia, a raiz de cascavel viria a ser um dos elementos mais copiosamente usados pelo médico português na sua prática clínica.



Figura 2: Retrato de John de Sequeira, por William Dering. Óleo em tela. Original pertencente ao Winterthur Museum and Country Estate. Cópia fotográfica em domínio público via Wikimedia Commons.

Tratar as doenças da Virgínia

Como já referimos atrás, desde a chegada à Virgínia, Sequeira começou a anotar, ano após ano, as doenças prevalentes na colónia. O manuscrito, conservado entre os papéis do médico John Galt conservados na Colonial Williamsburg Foundation, só viria a ser publicado em 1972 por Harold

Gill. A partir de então, vieram à luz outras anotações escritas pela mão de Sequeira e decorrentes da sua actividade clínica, nomeadamente um breve resumo dessas anotações anuais¹⁷ e uma lista das enfermidades mais comuns na Virgínia, acompanhadas pela respectiva descrição, sintomas e terapêuticas aplicadas no seu tratamento.¹⁶ Estes manuscritos destinaram-se simplesmente ao uso do próprio Sequeira e provavelmente também de aprendizes e colegas a quem desejava transmitir o conhecimento adquirido ao longo de décadas de experiência — os registos compreendem-se entre 1745 e 1781.

A raiz de cascavel surge como um elemento quase omnipresente nestes manuscritos. Sequeira aconselha um preparado de raiz de cascavel com espermacete e nitro para o tratamento das “febres inflamatórias” que assolavam a colónia no Inverno e na Primavera. Já no Verão e no Outono, eram as febres de tipo “intermitente” e “remitente” que causavam maiores danos no território e, nestes casos, as terapêuticas aconselhadas passavam por eméticos, purgantes, soluções salinas e quina-quina. Além das febres sazonais, outras patologias prevaleciam na colónia, como “febres de tipo misto” (ou seja, remitentes e intermitentes), “febres nervosas” (“*slow-nervous fevers*”, provavelmente tifoide), escarlatina, disenteria, “febre biliosa maligna” (“*malignant fever of the bilious*”, febre amarela), sarampo, febres parasitárias, amigdalite (“*rooten-quinsey*”) e tosse convulsa, as últimas três particularmente graves entre as crianças.¹⁷ Em algumas destas patologias, a raiz de cascavel revelava-se muito eficaz. Por exemplo, Sequeira usou decoção da raiz para tratar uma vaga de sarampo e uma febre contagiosa desconhecida que vitimou vários trabalhadores escravizados nas plantações da Virgínia no Outono 1759.¹⁴ Raiz de cascavel fervida com casca de romã e alguns grãos de coral foi a receita aplicada no tratamento nas febres parasitárias de 1762; enquanto um electuário de raiz, quina-quina e cinábrio de antimónio (sublimado de antimónio estibnito com sulfeto de mercúrio) serviu com sucesso enquanto purga nas febres quartãs em 1764.¹⁴

A importância da raiz de cascavel na *materia medica* aplicada por Sequeira surge evidenciada na sua lista das doenças prevalentes da Virgínia, na qual esta planta é a única substância descrita individualmente no final do manuscrito. Escreve o médico que a raiz, fervida com uma pequena quantidade de canela, tem o poder de atenuar a viscosidade do sangue e estimular os vasos. Por vezes, Sequeira acrescentava também espermacete e nitro a este preparado, do qual administrava duas colheres a cada quatro horas a adultos e quantidades menores a crianças. Combinada com sangria, a decoção de raiz era benéfica no tratamento da pleurisia e da asma. No caso da pneumonia, a utilização deveria ser mais cuidadosa — se aplicada numa fase inicial da doença, a raiz constituía um poderoso expectorante, bastante favorável no tratamento; porém, no momento em que a inflamação evoluía para supuração, tornava-se perigosa a sua administração.

Reumatismo, contusões, febres intermitentes (em substituição da quina-quina), febres parasitárias, amenorria, dropsia, hemiplegia — a variedade de patologias em que Sequeira dizia ter aplicado preparados de raiz de cascavel com bons resultados é vasto e corresponde a uma parte significativa das doenças prevalentes na colônia.¹⁶ Tal como Tennent, Sequeira estava convicto de ter encontrado neste simples da medicina indígena a cura para (quase) todos os males.

Conclusão

Não sabemos o que teria levado João de Sequeira a trocar o continente europeu pela Virgínia colonial, mas é certo que esta mudança determinou uma transformação profunda na sua prática clínica. O que aprendera nos bancos da Universidade de Leiden e à cabeceira dos pacientes internados no Hospital de Santa Cecília continuou a influenciar a forma como ele via e interpretava a doença e a cura, mas a chegada a um território desconhecido, com condições climáticas e patogénicas únicas, incutiu-lhe novos conhecimentos baseados na experiência e no contacto com os contextos locais. Continuamos a desconhecer se foi em Williamsburg que Sequeira ouviu falar pela primeira vez da raiz de cascavel e das suas propriedades, ou se já teria lido os escritos ou escutado rumores sobre a descoberta de Tennent ainda na Europa. O mistério fica em aberto. Certa era a forma como o médico português valorizava as qualidades terapêuticas desta planta nativa. Na Virgínia, onde encontrou um novo lar e o repouso derradeiro, Sequeira descobriu a raiz da cura das doenças que haviam instigado a sua curiosidade científica ainda nos verdes anos. ■

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Proveniência e Revisão por Pares: Comissionado; Sem revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Provenance and Peer Review: Commissioned; Without externally peer-reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0 No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Carla Vieira – cccvieira@gmail.com

CHAM - Centro de Humanidades, Faculdade de Ciências Sociais e Humanas, FCSH, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal
Avenida Berna 26 C, 1069-061 Lisboa

Recebido / Received: 2024/03/21

Aceite / Accepted: 2024/03/22

Publicado / Published: ahead of print: 2024/09/26

REFERÊNCIAS

1. Robinson M. New Worlds, New Medicines: Indian Remedies and English Medicine in Early America. *Early American Studies*. 2005; 3:94-110.
2. Rush B. *Medical Inquiries and Observations*. Vol 4. 3rd ed. Philadelphia: Hokins and Earle; 1809.
3. Reiss O. *Medicine in Colonial America*. Lanham: University Press of America; 2000.
4. Tennent J. An epistle to Dr. Richard Mead concerning the Epidemical Diseases of Virginia particularly, a Pleurisy and Peripneumony... 2nd ed. Edinburgh: P. Matthie; 1742.
5. Walker B. Rattlesnake Root. *The William and Mary College Quarterly Historical Magazine*. 1925; 5:110-2.
6. Tennent J. Letters of John Tennent to Sir Hans Sloane. *The William and Mary College Quarterly Historical Magazine*. 1925; 5:107-10.
7. Jellison RM. Dr. John Tennent and the Universal Specific. *Bull Hist Med*. 1963; 34:336-46.
8. Arquivo Nacional da Torre do Tombo, Tribunal do Santo Ofício, Inquirição de Lisboa [ANTT, TSO, IL], processo n.º 1892.
9. ANTT, TSO, IL, processo n.º 5277.
10. Siqueyra J. *Dissertation medica inauguralis de Peripneumonia Vera...* Leiden: apud Gysbertum Langerak; 1739.
11. Barnett L. *Bevis Marks Records. Part II: Abstracts of the Ketubot or Marriage-Contracts of the Congregation from Earliest Times until 1837 with Index*. Oxford: Oxford University Press; 1949.
12. Shosteck R. Notes on an Early Virginia Physician, Dr. John de Sequeyra. *Am Jewish Arch*. 1971; 23:198-212.
13. Risse GB. *Clinical Instruction in Hospitals: the Boerhaavian tradition in Leyden, Edinburgh, Vienna and Pavia*. In: Beukers H, Moll J, editors. *Clinical Teaching, Past and Present*. Leiden: Brill; 1989. p.1-19.
14. Gill H. *The Apothecary in Colonial Virginia*. Williamsburg: The Colonial Williamsburg Foundation; 1972.
15. Smith AF. *The Tomato in America: Early History, Culture, and Cookery*. Champaign: University of Illinois Press; 2001.
16. McEntee SC. *John De Sequeyra's Notes on Diseases*. Thesis of BA, The College of William and Mary. Williamsburg: CWM; 1997.
17. Gill H. Dr. De Sequeyra's 'Diseases of Virginia'. *Va Mag Hist Biogr*. 1978; 86:295-8.

Estudo Prospetivo de Sequelas Pulmonares em Doentes Hospitalizados por COVID-19 durante a Primeira Fase da Pandemia em Portugal

Prospective Study of Pulmonary Sequelae in Hospitalized COVID-19 Patients during the First Phase of the Pandemic in Portugal

Diana Isabel Rocha¹ , Sónia Chan¹ , Ana Novo¹ , Joana Cardoso² , Ana Rita Cruz² , André Silva²

Resumo:

Introdução: A evidência atual parece sugerir a persistência de sequelas multissistémicas a longo prazo nos sobreviventes à COVID-19. É ainda incerta qual a evolução da sintomatologia após a fase aguda, bem como o seu impacto real.

Métodos: Este trabalho observacional prospetivo teve início na primeira fase da pandemia em Portugal, e procurou acompanhar doentes hospitalizados com COVID-19 durante dois anos após alta, analisando as potenciais sequelas pulmonares. Até à data desconhecem-se estudos semelhantes em Portugal.

Resultados: O estudo incluiu 36 doentes hospitalizados por COVID-19 entre 1 de março e 30 de junho de 2020. Verificou-se que a dispneia foi o sintoma respiratório mais prevalente e persistente durante o seguimento. Relativamente às alterações na tomografia computadorizada as mais frequentemente descritas foram o vidro despolido e alterações fibróticas, com melhoria ao longo de um ano de seguimento menos evidente no caso das alterações fibróticas. Destaca-se o diagnóstico de um caso de proteinose alveolar pulmonar associado à COVID-19, uma entidade rara, mas já descrita na literatura. Raramente foram documentadas alterações no ecocardiograma ou nas provas funcionais respiratórias.

Conclusão: Atendendo à pequena amostra, mais estudos prospetivos serão necessários para esclarecimento. Os resultados refletem as dificuldades encontradas na execução de um trabalho de investigação durante o período pandémico, que condicionou o desenho e concretização do estudo, mas que certamente servirão de exemplo e apoio em situações de crises semelhantes, no futuro.

Palavras-chave: COVID-19/complicações; Distúrbios Respiratórios; Portugal; Pulmão; Síndrome Pós-Aguda da COVID-19.

Abstract:

Introduction: Current evidence seems to suggest the persistence of long-term multisystemic sequelae in COVID-19 survivors. The evolution of symptoms after the acute phase is still uncertain, as is their real impact.

Methods: This prospective observational study began during the first phase of the pandemic in Portugal and sought to follow patients hospitalized with COVID-19 for two years after discharge, analyzing potential pulmonary sequelae. To date, there have been no similar studies in Portugal.

Results: The study included 36 patients hospitalized for COVID-19 between 1 March and 30 June 2020. Dyspnea was found to be the most prevalent and persistent respiratory symptom during follow-up. Regarding computed tomography changes, the most frequently described were ground glass and fibrotic changes, with improvement over one year of follow-up less evident in the case of fibrotic changes. Of particular note was the diagnosis of a case of pulmonary alveolar proteinosis associated with COVID-19, a rare entity, but one that has already been described in the literature. Changes in echocardiograms or respiratory function tests were rarely documented.

Conclusion: Given the small sample size, further prospective studies will be needed to clarify. The results reflect the difficulties encountered in carrying out research during the pandemic period, which conditioned the design and realization of the study, but which will certainly serve as an example and support in similar crises in the future.

Keywords: COVID-19/complications; Lung; Portugal; Post-Acute COVID-19 Syndrome; Respiration Disorders.

Introdução

O novo coronavírus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*), responsável pela COVID-19, foi identificado pela primeira vez na China no final de 2019 e rapidamente se tornou uma das maiores ameaças à saúde global dos nossos tempos.¹ Em Portugal, os primeiros casos confirmados de COVID-19 foram registados a 2 de março de 2020, tendo a Organização Mundial da Saúde

¹Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde de Santo António, Porto, Portugal

²Serviço de Infeciologia, Unidade Local de Saúde de Santo António, Porto, Portugal

<https://doi.org/10.24950/rspmi.2365>

(OMS) declarado o estado de pandemia a 11 de março de 2020. Desde então, esta teve uma evolução faseada, acompanhando picos de incidência, medidas de controlo da transmissão e programas de vacinação. Segundo a Direção-Geral da Saúde (DGS), a primeira vaga ocorreu de março até ao início de outubro de 2020, a segunda de novembro a dezembro de 2020, a terceira de janeiro a março de 2021, a quarta de julho a outubro de 2021 e a quinta de novembro 2021 a fevereiro de 2022.¹ O fim da pandemia COVID-19 foi finalmente anunciado a 5 de maio de 2023.¹

Os sintomas na fase aguda dos doentes infetados pelo SARS-CoV-2 encontram-se amplamente descritos, sendo os principais a tosse, rinorreia, dispneia, anosmia, náusea, vômitos, diarreia.² Sugerido pela experiência prévia com pandemias de dois coronavírus - o SARS-CoV-1 de 2002 a 2003 e o MERS-CoV-2 em 2011 - a persistência de alguns sintomas após a fase aguda de doença e de sequelas orgânicas com impacto significativo na qualidade de vida dos sobreviventes, tornava essencial o estudo prospetivo dos doentes com COVID-19, para que se pudessem conhecer e prevenir tais complicações.²⁻⁴

Ao longo destes três anos, a evidência foi mudando rapidamente em relação ao diagnóstico, evolução da doença e terapêutica. A literatura desenvolvida ao longo da pandemia veio demonstrar precisamente a persistência de um conjunto de sintomas multissistémicos até um ano após a COVID-19 sendo os mais prevalentes a astenia, dispneia, artralgias, alterações cognitivas, perturbação do sono, ansiedade e depressão.⁵⁻⁸ Foram também descritas a nível pulmonar tanto alterações estruturais (a persistência do vidro despolido e alterações fibróticas sequelares) como a nível funcional (a diminuição da capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO)).⁹

A entidade “COVID longo” foi reconhecida pela OMS, incluindo os problemas de saúde mantidos 3 após meses da infeção, com uma duração de pelo menos 2 meses, sem uma filiação alternativa.⁵⁻⁸ Comorbilidades como a hipertensão arterial (HTA), diabetes *mellitus* e obesidade, bem como a hospitalização parecem associar-se a um maior risco de sequelas a longo prazo.¹⁰

Assim, estudos longitudinais, prospetivos são essenciais para uma melhor compreensão das consequências a longo prazo da COVID-19 e ainda como modelos para investigação futura. O presente estudo foi projetado durante a primeira fase da pandemia em Portugal (primeira vaga), atendendo a que as consequências a médio e longo prazo da COVID-19 eram desconhecidas na altura. Procurou acompanhar prospetivamente ao longo de dois anos doentes hospitalizados pela doença, descrevendo e reunindo informação, com foco nas potenciais sequelas pulmonares após a fase aguda. Até à data desconhecem-se estudos semelhantes em Portugal.

Material e Métodos

Este é um estudo observacional de coorte prospetivo, com o objetivo de avaliar a existência de sequelas, nomeadamente

respiratórias, após hospitalização por COVID-19, durante a primeira vaga da pandemia em Portugal.

Teve lugar na Unidade Local de Saúde de Santo António (ULS-SA), hospital universitário terciário, no qual a Infeciologia e a Medicina Interna partilharam a responsabilidade das enfermarias dedicadas à COVID-19.

O estudo incluiu os doentes hospitalizados numa das enfermarias dedicadas entre 1 de março e 30 de junho de 2020 e que, após data de alta, iniciaram um acompanhamento com duração prevista de 24 meses.

O plano de seguimento foi desenhado *a priori*, incluindo avaliação clínica, avaliação imagiológica com tomografia computadorizada (TC) torácica e ainda avaliação complementar com provas funcionais respiratórias (PFR) e ecocardiograma transtorácico. Assim, estavam previstas três fases de monitorização dos doentes incluídos:

- Fase 1 – 6 meses após alta (setembro a dezembro de 2020): primeira consulta médica e TC torácica.
- Fase 2 – 12 meses após alta (março a junho de 2021): reavaliação em consulta médica; reavaliação de TC torácica se presença de alterações imagiológicas na primeira TC; realização de ecocardiograma transtorácico e PFR;
- Fase 3 – 24 meses após alta (março a junho de 2022): reavaliação em consulta médica; reavaliação de TC torácica se presença de alterações imagiológicas na TC prévia.

O estudo de investigação descrito foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário de Santo António. Foi proposta a integração neste estudo a todos os doentes que cumpriam critérios de inclusão, tendo sido informados de que seus dados seriam utilizados para fins de investigação e assegurando a sua confidencialidade, conforme constante no termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram identificados 79 doentes internados, para inclusão no presente estudo. Destes, 43 doentes foram excluídos (54,4%) pelos seguintes motivos: 29 (36,7%) faleceram durante o internamento [sendo que dos falecidos, 24 (82,8%) destes a causa de morte foi a COVID-19], 12 (27,9%) por apresentarem elevado grau de dependência (pela escala de Barthel) impossibilitando o seguimento hospitalar e 2 (4,6%) não eram residentes em Portugal. Assim, 36 participantes foram incluídos na análise final.

As informações demográficas e médicas relativas ao internamento foram extraídas dos processos eletrónicos. O diagnóstico de COVID-19 foi confirmado através de técnicas de biologia molecular (RT-PCR) em todos os casos. A classificação clínica entre doença ligeira, moderada, grave ou crítica foi feita de acordo com os critérios da OMS sendo que a doença moderada implicava atingimento pulmonar imagiológicamente documentado sem insuficiência respiratória, a doença grave definia-se pela presença de insuficiência respiratória e a crítica pela falência ventilatória e/ou choque.¹¹

Os dados clínicos durante o acompanhamento foram recolhidos em consulta presencial por um dos médicos

investigadores, através de uma entrevista clínica. Foi considerada a presença ou ausência dos sintomas analisados. Relativamente às alterações imagiológicas, foram consideradas pela presença ou ausência da sua descrição no relatório radiológico. Não foi feita análise por scores imagiológicos padronizados, na altura não existentes.

A análise descritiva (frequência absoluta, frequência relativa, mínima, máximo, média, desvio padrão) das variáveis (sexo, idade, grau de autonomia, comorbilidades, gravidade da infeção SARS-CoV-2, duração do internamento, terapêutica no internamento, óbito, sinais e sintomas, alterações na TC, nas provas de função respiratória e no ecocardiograma transtorácico) foi realizada com recurso ao Excel®.

Resultados

Descreve-se na Tabela 1 a caracterização demográfica da amostra inicial de 36 doentes.

Desta amostra total inicial, 52,7% da coorte eram do sexo masculino (n = 19). A idade média foi de aproximadamente 69 anos, tendo a maioria a autonomia preservada (75,0%; n = 27). A hipertensão foi a comorbilidade mais frequente, relatada em 21 doentes (58,3%). Mais de metade da amostra apresentava COVID-19 grave (50,0%; n = 18) ou crítica (2,7%; n = 1), sendo significativa a proporção de doentes assintomáticos/ligeiros internados (19,4%; n = 7), concordante com a fase pandémica em que decorreu o estudo (Tabela 1).

Da amostra total, 9 doentes não foram medicados com hidroxiclороquina durante o período de internamento (Tabela 2). Destes, 7 apresentaram doença ligeira pelo que não eram candidatos a essa terapêutica, à luz dos critérios vigentes na altura. Os restantes dois tinham risco aumentado de iatrogenia, um pela presença de alterações eletrocardiográficas (QTc longo) e outro caso pela agudização de doença renal crónica com maior risco de nefrotoxicidade. O doente que realizou corticoterapia sistémica foi por exacerbação da asma no contexto da infeção por COVID-19. O doente que recebeu ventilação mecânica acabou por perder seguimento por abandono das consultas de seguimento.

Durante o período de seguimento pós a alta, quatro doentes faleceram antes do primeiro ponto de avaliação (fase 1). As causas de óbito foram, na sua maioria, intercorrências infecciosas: dois casos de choque séptico com ponto de partida em pneumonia bacteriana (um mês após a alta) e um caso de pielonefrite obstrutiva (3 semanas após a alta). Ainda, um doente foi readmitido dois meses após alta por doença arterial periférica grau IV dos membros inferiores

Tabela 1: Características demográficas dos doentes incluídos no estudo.

n = 36	
Idade (anos)	
Média (± desvio padrão)	69,1 ± 13,1
Idade mínima	44
Idade máxima	91
Sexo [n %]	
Feminino	17 47,2%
Masculino	19 52,7%
Autonomia (Barthel Index)	
Autónomo (80-100 pontos)	27 75,0%
Ligeiramente dependente (60-79 pontos)	3 8,3%
Parcialmente dependente (40-59 pontos)	4 11,1%
Muito dependente (20-39 pontos)	2 5,5%
Duração do internamento (dias)	
Média (± desvio padrão)	14,4 ± 18,1
Internamento mais curto	2
Internamento mais longo	105
Comorbilidades [n %]	
Hipertensão arterial	21 58,3%
Dislipidemia	18 50,0%
Diabetes mellitus	14 38,8%
Excesso de peso/obesidade	12 33,3%
Fumador	12 33,3%
Cardiopatía	11 30,5%
Doença renal crónica	8 22,2%
Doença pulmonar obstrutiva crónica	7 19,4%
Asma	3 8,3%
Gravidade da infeção por SARS-CoV-2	
Assintomático/ligeiro	7 19,4%
Moderado	10 27,7%
Grave	18 50,0%
Crítico	1 2,7%

com múltiplas complicações infecciosas que culminaram no seu falecimento.

Dos restantes doentes acompanhados, 16 não completaram o protocolo de seguimento por abandono ou por falha na realização dos exames complementares de diagnóstico (ECD) solicitados nas várias etapas. Todavia, por terem realizado parte do seguimento e ECD, os seus resultados encontram-se também incluídos e descritos na Tabela 3 (n = 22). Salienta-se assim que apenas 16 doentes concluíram na totalidade o período de *follow-up* previsto de 24 meses.

Tal como se pode ver na Tabela 3, os sintomas respiratórios mais vezes referidos foram a dispneia e a tosse e os

Tabela 2: Classificação da população elegível segundo determinação de HbA1c.

Corticoterapia sistémica	Antibiótico	Ventilação mecânica	Oxigenoterapia suplementar	Hidroxiclороquina
1	7	1	25	27

Tabela 3: Sintomas e alterações na TC de tórax, PFR e ecocardiograma transtorácico (n = 22).

Corticoterapia sistêmica	Antibiótico	Ventilação mecânica	Hidroxicloroquina
Sintomas (n %)			
Astenia	9 (40,9%)	9 (40,9%)	6 (27,2%)
Alterações mnésicas	8 (36,3%)	7 (31,8%)	5 (22,7%)
Dispneia para esforços	7 (31,8%)	6 (22,2%)	4 (18,1%)
Tosse	7 (31,8%)	6 (22,2%)	3 (13,6%)
Broncorreia	4 (18,1%)	4 (18,1%)	1 (4,5%)
Rinorreia	4 (18,1%)	2 (9,0%)	1 (4,5%)
Dor torácica	3 (13,6%)	4 (18,1%)	2 (9,0%)
Cefaleias	3 (13,6%)	3 (13,6%)	2 (9,0%)
Anosmia	3 (13,6%)	1 (4,5%)	0
Disgeusia	3 (13,6%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)
Ortopneia	1 (4,5%)	3 (13,6%)	1 (4,5%)
Insônia	1 (4,5%)	0	0
Edema membros inferiores	0	3 (13,6%)	3 (13,6%)
TC torácico (n %)			
Sem sequelas	6 (22,2%)	2 (9,0%)	0
Vidro despolido	3 (13,6%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)
Micronódulos	3 (13,6%)	6 (27,2%)	3 (13,6%)
Bronquiectasias	2 (9,0%)	2 (9,0%)	2 (9,0%)
Atelectasias	2 (9,0%)	1 (4,5%)	2 (9,0%)
Espessamento dos septos interlobulares	2 (9,0%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)
Alterações fibróticas	2 (9,0%)	2 (9,0%)	0
Reticulação subpleural	1 (4,5%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)
Pneumonia organizativa	2 (9,0%)	0	1 (4,5%)
Lâmina de derrame pericárdico	1 (4,5%)	1 (4,5%)	0
Provas de função respiratória (n %)			
Sem alterações	-	8 (36,3%)	0
Diminuição da difusão do monóxido de carbono (DLCO)	-	5 (22,7%)	0
Aumento da resistência das vias respiratórias	-	3 (13,6%)	0
Provas de função respiratória (n %)			
Sem alterações	-	3 (13,6%)	-
Redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo	-	-	1 (4,5%)
2 (9,0%)	-	2 (9,0%)	0
Pressão sistólica na artéria pulmonar	1 (4,5%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)
(PSAP) aumentada	-	1 (4,5%)	-
Áreas de hipocinesia	-	1 (4,5%)	-

não-respiratórios foram a astenia e as alterações mnésicas. Verifica-se que ao longo de seguimento houve uma tendência para a resolução da maioria da sintomatologia inicial, sendo a astenia, alterações mnésicas e dispneia os sintomas reportados de forma mais persistente mesmo após 24 meses de seguimento.

Todos os doentes deste estudo apresentaram alterações radiológicas na avaliação imagiológica no internamento. Conforme se pode ver na Tabela 3, na maioria dos casos verificou-se resolução das alterações atribuídas à COVID-19 na TC até ao um ano de seguimento. As alterações que persistiram aos 24 meses foram os micronódulos, as bronquiectasias e as atelectasias, respetivamente, em doente sem estas alterações prévias documentadas ou doença respiratória conhecida que o pudesse justificar. Na Tabela 3, surge descrito um aparente aumento do número de micronódulos e de atelectasia na TC, mas que na verdade não correspondem a alterações de novo, mas sim a doentes que realizaram o seu primeiro TC de avaliação mais tardiamente do que o previsto.

Durante o acompanhamento identificou-se um doente do sexo masculino que evoluiu com proteinose alveolar pulmonar (PAP). Era um doente de 80 anos, com hipertensão arterial e excesso de peso, sem doença pulmonar conhecida, que nunca tinha fumado e que trabalhou durante 9 anos como marceneiro. Após internamento por COVID-19 grave, manteve dispneia para esforços e na avaliação na TC de tórax, apesar de melhoria, mantinha áreas de densificação em vidro despolido nos lobos inferiores e ligeira reticulação subpleural na vertente anterior de ambos os lobos superiores a sugerir pneumonia intersticial pós-COVID-19. Realizou broncofibroscopia cujo lavado broncoalveolar apresentava um aspeto opalescente com coloração PAS-positivo, compatível com o diagnóstico de PAP.

A maioria dos doentes que realizou ecocardiograma torácico não apresentou alterações. Foi observada redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo em dois casos ($n = 2$; 9,09%) e um caso de áreas de hipocinésia ($n = 1$; 4,54%). Apesar da ausência de ecocardiograma prévio para confronto, estes doentes não apresentavam doença cardíaca conhecida ou fatores de risco cardiovascular que pudessem justificar essas alterações.

A maioria dos doentes não apresentou alterações nas PFR, sendo a alteração mais comum a diminuição da DLCO; dois dos doentes que apresentavam redução da DLCO apresentavam doença pulmonar (DPOC e asma) porém sem PFR prévias para confronto.

Discussão

Este estudo decorreu na primeira fase da pandemia em Portugal pelo que a gestão destes doentes teve como referência a informação disponível até então de epidemias prévias por outros coronavírus nomeadamente o SARS-CoV-1 e o MERS-CoV.²

Durante o seguimento destes doentes, verificamos que a dispneia foi o sintoma respiratório mais prevalente e persistente. Revendo a literatura disponível até ao momento atual, quase metade dos sobreviventes à COVID-19 apresentam pelo menos a persistência de um sintoma sendo que dos vários relatados, os mais prevalentes são a fadiga, perturbações do sono e a dispneia, e dos não-respiratórios, a fadiga e as alterações mnésicas.⁸⁻¹⁸

Relativamente às alterações na TC as mais frequentemente descritas foram o vidro despolido, principalmente na doença ligeira a moderada, e alterações fibróticas na doença grave e crítica; outras alterações também encontradas foram bronquiectasias, espessamento dos septos interlobulares, opacidades reticulares e consolidações.^{8,15} Estas alterações demonstraram melhoria ao longo de um ano de seguimento embora menos evidente no caso das alterações fibróticas.⁸ Os resultados parecem semelhantes aos encontrados no SARS-CoV-1, o que é preocupante uma vez que esses sobreviventes mantêm alterações radiológicas até 15 anos após a infeção.^{8,15} Verificamos que na maioria dos doentes do estudo estas resolveram até ao primeiro ano sendo que as que mais persistiram foram os micronódulos, bronquiectasias e atelectasias.^{8,11} A literatura disponível, com o tempo de seguimento possível desde a declaração da COVID-19 como pandemia, ainda não permite um conhecimento exato sobre a evolução das sequelas parecendo, no entanto, consensual a resolução das mesmas, numa janela de tempo variável, habitualmente nos primeiros meses.¹⁹

Ressalvamos o caso de PAP que é uma entidade rara, porém com descrição na literatura de filiação à infeção por SARS-CoV-2.²⁰⁻²² O diagnóstico é difícil e resulta da conjugação de elementos clínicos e radiológicos, sendo essencial o estudo do lavado broncoalveolar. A PAP pode ser idiopática (a maioria), congénita ou secundária a neoplasias ou infeções havendo casos descritos associados ao vírus Influenza e também à infeção por SARS-CoV-2 (PAP de novo ou doente com diagnóstico de PAP que agravou após a COVID-19).^{20,21,22} É difícil distinguir entre a PAP e sequela pós-COVID-19 atendendo à sua semelhança clínica radiológica.^{20,21,23} Neste caso não havia qualquer sintomatologia respiratória prévia à infeção por SARS-CoV-2, e por isso interpretou-se esta evolução como PAP secundária à COVID-19.^{14,20-23} Pela clínica modesta, sem comprometimento das trocas respiratórias, não houve lugar a lavagem pulmonar.²⁰⁻²²

Na maioria dos doentes da amostra não se documentaram alterações no ecocardiograma, porém, a mais frequentemente encontrada foi a redução da fração de ejeção.^{10,15,24} Verificou-se também a presença de edemas dos membros inferiores a partir do 12º mês. De acordo com a literatura, as complicações cardiovasculares - como lesão miocárdica, insuficiência cardíaca, disritmias e eventos cardioembólicos

- associadas à infecção por SARS-CoV-2 são mais comuns nos primeiros 6 meses, independentemente da idade e de comorbilidades como HTA ou diabetes *mellitus*.¹⁵ Uma das alterações ecocardiográficas mais frequentemente encontradas é a redução da fração de ejeção esquerda, em linha com os achados deste estudo. Também a disfunção diastólica, hipertensão pulmonar e derrame pericárdico são achados ecocardiográficos reportados.^{10,23}

Relativamente aos estudos de função pulmonar, parece haver relação entre a gravidade da doença e as alterações da função pulmonar sendo que a alteração mais prevalente, mesmo após 1 ano da infecção, foi a diminuição da DLCO.^{9,15,16,24,25} Na maioria dos doentes não se documentaram alterações nas PFR mas as mais frequentemente encontradas são concordantes com o descrito na literatura.^{9,10,15,16,25,26} Os estudos de função pulmonar durante o período pandémico foram limitados devido ao risco dos mesmos pela formação de aerossóis pelo que a informação disponível é limitada.²³

Dentro das limitações do presente estudo, salientamos a dificuldade em cumprir o desenho de investigação inicial, pelo funcionamento irregular e insuficiente dos serviços hospitalares no contexto da pandemia, particularmente na sua fase inicial, mas cuja desorganização e sobrecarga se prolongou durante todo o tempo de seguimento destes doentes. O tamanho reduzido da amostra resultou por um lado da alta taxa de óbitos, tanto intra-hospitalar como em fases precoces após alta, como por outro lado da adesão incompleta ou abandono do protocolo de seguimento, considerando as contingências no acesso dos utentes aos serviços de saúde ou como consequência do próprio funcionamento deficiente e errático destes serviços. O impacto no cumprimento dos prazos de realização dos ECD previstos no estudo foi marcado, numa altura de sobrecarga hospitalar e de recursos humanos.^{18,27} Por estes constrangimentos, não se realizaram 9 TC, 12 PFR e 5 ecocardiogramas transtorácicos, conforme previsto. Para além disto, também se verificaram atrasos significativos (superiores a 6 meses) na realização dos TC. Os obstáculos inerentes à realização deste estudo prospetivo, apenas permitiram aos autores que fosse feita uma análise descrita dos dados recolhidos, não permitindo retirar conclusões nem fazer associação entre eles, pelo seu número reduzido. Ainda, não foram analisadas variáveis que surgiram durante a realização do próprio estudo, tais como a vacinação.

Contudo, consideramos este estudo pioneiro pelo enorme desafio abraçado no início de uma das grandes pandemias dos tempos modernos, numa altura de incertezas e em que a investigação não representava uma prioridade no contexto hospitalar nacional. Assim, este é à data de hoje, o primeiro e único estudo que procurou acompanhar prospectivamente doentes hospitalizados pela doença, com o objetivo de compreender quais as consequências da

COVID-19 a longo prazo, com foco nas sequelas pulmonares após a fase aguda da doença. Salienta-se ainda o relato de um caso raro de PAP secundária à COVID-19.

Conclusão

A concretização deste estudo trouxe consigo muitas dificuldades que limitam a sua análise e a generalização de conclusões. Apesar disto, verificamos que a maioria dos doentes sobreviventes da amostra evoluiu com resolução dos sintomas respiratórios e sem sequelas imagiológicas ou funcionais cardiorrespiratórias a longo prazo. As consequências após a fase aguda da COVID-19 ainda são incertas e os seus mecanismos altamente complexos. Não está também definido qual o acompanhamento ideal a longo prazo para estes doentes. Parece haver evidência que este seguimento deve ser mantido nos casos de COVID-19 grave, com idade superior a 65 anos e com mais comorbilidades nomeadamente síndrome metabólico, doença cardiovascular, doença renal crónica, transplantados, doentes oncológicos e doentes não vacinados, pelo maior risco de complicações.^{8,11,24}

É necessária investigação adicional que permita esclarecer estes resultados, nomeadamente a presença de sequelas a longo prazo pós-COVID-19. Acreditamos que o desenho deste estudo cuidadosamente planeado bem como os desafios enfrentados no seu cumprimento poderão certamente seguir de exemplo a estudos futuros que tenham lugar em situações de pandemia ou crise sanitária. Poderão assim evitar-se limitações agora previsíveis, permitindo a criação de evidência nacional de maior qualidade, de forma célere. ■

Declaração de Contribuição

DIR – Investigação e redação do manuscrito

SC, AN, ARC – Investigação clínica e revisão do manuscrito

JC – Investigação Científica

AS – Investigação clínica

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Contributorship Statement

DIR - Research and manuscript writing

SC, AN, ARC - Clinical research and manuscript review

JC - Scientific research

AS - Clinical research

All authors approved the final draft.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: O presente trabalho foi suportado pela Bolsa de Investigação da SPMI (2021).

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

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

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work was supported by the SPMI Research Grant (2021).

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Diana Isabel Rocha - dianaisabelrocha@gmail.com

Médica Interna de Formação Específica em Medicina Interna, Unidade Local de Saúde de Santo António, Porto, Portugal
Largo Professor Abel Salazar, 4050-011 Porto

Recebido / Received: 2023/09/11

Aceite / Accepted: 2024/07/04

Publicado / Published: 2024/09/26

REFERÊNCIAS

1. Silva FR, Macedo M, Conceição J. A pandemia de COVID-19 em Portugal: Evolução, Vacinação e Farmacovigilância. *Rev Multidisciplinar*.2022;4:135-54. doi: 10.23882/rmd.22090
2. Zhou H, Yang J, Zhou C, Chen B, Fang H, Chen S, et al. A Review of SARS-CoV2: Compared With SARS-CoV and MERS-CoV. *Front Med*. 2021;8:628370. doi: 10.3389/fmed.2021.628370.
3. O'Sullivan O. Long-term sequelae following previous coronavirus epidemics. *Clin Med*. 2021;21:e68-e70. doi: 10.7861/clinmed.2020-0204.
4. Li K, Wu Q, Li H, Sun H, Xing Z, Li X, et al. Multiomic characterisation of the long-term sequelae of SARS survivors: a clinical observational study. *EClinicalMedicine*. 2023; 58:101884.doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101884
5. World Health Organization. (2021). A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. World Health Organization. [consultado Jan 2023] Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345824>.
6. Yang T, Yan MZ, Li X, Lau EHY. Sequelae of COVID-19 among previously hospitalized patients up to 1 year after discharge: a systematic review and meta-analysis. *Infection*. 2022;50:1067-109. doi: 10.1007/s15010-022-01862-3.
7. Han Q, Zheng B, Daines L, Sheikh A. Long-term sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of one-year follow-up studies on post-covid symptoms. *Pathogens*. 2022;11:269. doi: 10.3390/pathogens11020269.
8. Watanabe A, So M, Iwagami M, Fukunaga K, Takagi H, Kabata H, et al. One-year follow-up CT findings in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2022;27:605-16. doi: 10.1111/resp.14311.
9. So M, Kabata H, Fukunaga K, Takagi H, Kuno T. Radiological and functional lung sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2021;21:97. doi: 10.1186/s12890-021-01463-0.
10. Kole C, Stefanou E, Karvelas N, Schizas D, Toutouzas KP. Acute and post-acute COVID-19 cardiovascular complications: a comprehensive review. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2023;20:1-16. doi: 10.1007/s10557-023-07465-w.
11. World Health Organization. (2021). COVID-19 clinical management: living guidance, 25 January 2021. [consultado Jan 2023] Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338882>.
12. Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Tonelli R, Bacca E, Menozzi M, Franceschini E, et al. First and second waves among hospitalised patients with COVID-19 with severe pneumonia: a comparison of 28-day mortality over the 1-year pandemic in a tertiary university hospital in Italy. *BMJ Open*. 2022;12:e054069. doi: 10.1136/bmjopen-2021-054069.
13. Oladunjoye O, Gallagher M, Wasser T, Oladunjoye A, Paladugu S, Donato A. Mortality due to COVID-19 infection: A comparison of first and second waves. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2021;15;11:747-52. doi: 10.1080/20009666.2021.1978154.
14. O'Mahoney LL, Routen A, Gillies C, Ekezie W, Welford A, Zhang A, et al. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022;55:101762. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101762. Erratum in: *EClinicalMedicine*. 2023;59:101959.
15. Healey Q, Sheikh A, Daines L, Vasileiou E. Symptoms and signs of long COVID: A rapid review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2022;12:05014. doi: 10.7189/jogh.12.05014. PMID: 35596571
16. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, Hastie C, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health*. 2021;6:e005427. doi: 10.1136/bmjgh-2021-005427.
17. Kubota T, Kuroda N, Sone D. Neuropsychiatric aspects of long COVID: A comprehensive review. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2023;77:84-93. doi: 10.1111/pcn.13508.
18. Mogharab V, Ostovar M, Ruszkowski J, Hussain SZM, Shrestha R, Yaqoob U, et al. Global burden of the COVID-19 associated patient-related delay in emergency healthcare: a panel of systematic review and meta-analyses. *Global Health*. 2022;18:58. doi: 10.1186/s12992-022-00836-2.
19. Alarcón-Rodríguez J, Fernández-Velilla M, Ureña-Vacas A, Martín-Pinacho JJ, Rigual-Bobillo JA, Jaureguizar-Oriol A, et al. Radiological management and follow-up of post-COVID-19 patients. *Radiologia*. 2021;63:258-69. doi: 10.1016/j.rx.2021.02.003.
20. Martín Bote S, Herrera Morueco MA, Arias Arcos B, García Lopez J, Lopez-Muñiz Ballesteros MB. Alveolar Proteinosis in COVID-19: Clinical Case. *Case Rep Pulmonol*. 2022;2022:1842566. doi: 10.1155/2022/1842566.
21. Direção Geral da Saúde. DGS - COVID-19: fase de mitigação. Abordagem do Doente com Suspeita ou Infecção por SARS-CoV-2. Lisboa: DGS;2020.
22. Le-Khac B, Tran-Le QK, Nguyen-Ho L, Duong-Quy S. Post-COVID-19 pulmonary alveolar proteinosis treated successfully with whole lung lavage: a rare case report. *Pulm Ther*. 2023;9:287-93. doi: 10.1007/s41030-023-00224-0.
23. Basim Melhem A, Mohammed Seif A, Omar Husni O, Al Bashir A, Shafer MS. COVID-19 and severe pulmonary alveolar proteinosis (PAP): A case report. *Heliyon*.2023;9:e18099. 2023. doi: 10.1016/j.heliyon.2023. e18099.

24. Ramadan MS, Bertolino L, Zampino R, Durante-Mangoni E; Monaldi Hospital Cardiovascular Infection Study Group. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:1250-61. doi: 10.1016/j.cmi.2021.06.015.
25. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, Burgos F, Puppo H, Vilaró J. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology.* 2021;27:328-37. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013.
26. Lalwani M, Taksande AB. Pulmonary function test as a diagnostic tool for post-COVID-19 effects. *Cureus.* 2023;15:e34751. doi:10.7759/cureus.34751
27. Pujolar G, Oliver-Anglès A, Vargas I, Vázquez ML. Changes in Access to Health Services during the COVID-19 Pandemic: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19:1749. doi: 10.3390/ijerph19031749.

Padrões de Prescrição de Inibidores da Bomba de Protões: Uma Análise Retrospectiva das Admissões em Enfermarias de Medicina Interna de um Hospital Terciário

Proton Pump Inhibitors Prescription Patterns: A Retrospective Analysis of Internal Medicine Wards Admissions of a Tertiary Hospital

Carlos Borges Chaves¹ , Sandra Santos² , Sandra Simões², Jorge Fortuna² , Pedro Ribeiro²

Resumo:

Introdução: Os inibidores da bomba de protões (IBPs) são fármacos que revolucionaram o tratamento de diversas patologias, nomeadamente doença do refluxo gastro esofágico e doença ulcerosa péptica. Pelo seu baixo custo, fácil acesso e adequado perfil de segurança são dos fármacos mais prescritos na atualidade, embora muitas vezes na ausência de indicação válida, o que pode acontecer em até 80% dos casos.

Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo cujo principal objetivo foi avaliar a proporção de doentes sob IBP e a existência ou não de indicação para a sua toma. Adicionalmente, avaliou-se se a toma de IBP teria influência no tempo de internamento e mortalidade. Por fim, foi realizada uma pequena análise de custos da toma destes fármacos. O estudo foi realizado numa amostra de doentes admitidos num hospital universitário terciário num período de nove meses em enfermarias de Medicina Interna. Foram consultados os registos eletrónicos para colheita de informação relevante.

Resultados: Foram avaliados 164 doentes com uma idade média de $82,7 \pm 10,6$ anos. O tempo de internamento médio foi de $12,7 \pm 10,0$ dias. Cerca de 61% dos doentes sob IBP não tinham qualquer indicação válida para a sua toma, e cerca de um quinto dos doentes sem IBP tinham indicação. Nestes dois grupos de doentes, a indicação mais frequente para a sua toma era a profilaxia em doentes de alto risco sob anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Os IBPs não mostraram ter qualquer influência no tempo de internamento ou mortalidade. Em média, cada doente sob IBP gastou €25,8 por ano, contribuindo para o gasto de €679,1 de dinheiro público na amostra avaliada.

Conclusão: Dado a idade avançada dos indivíduos, muitos deles faziam AINEs ou anti-plaquetários, sendo esta a provável razão a prescrição de IBP embora sem indicação. Muitos têm sido os esforços na tentativa de implementar medidas para inverter esta tendência de prescrição, havendo algumas que têm

mostrado eficácia nomeadamente visitas de divulgação educacionais.

Palavras-chave: Inibidores da Bomba de Protões/economia; Inibidores da Bomba de Protões/uso terapêutico; Padrões de Prática Médica; Prescrição Inapropriada.

Abstract:

Introduction: Proton pump inhibitors (PPIs) have revolutionized the treatment of various medical conditions, including gastroesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. Due to their affordability, widespread availability, and favourable safety profile, they are among the most commonly prescribed medications today. However, they are often prescribed without a valid medical reason, a practice that can be observed in up to 80% of cases.

Methods: A retrospective study was conducted with the primary objective of assessing the proportion of patients on PPIs and the presence or absence of a valid indication for their use. Additionally, we examined whether PPI usage had any impact on hospitalization duration and mortality. Finally, a brief cost analysis of these medications was performed. The study was carried out using a sample of patients admitted to a tertiary university hospital over nine months in internal medicine wards. Electronic records were consulted to collect pertinent information.

Results: A total of 164 patients, with an average age of 82.7 ± 10.6 years, were assessed. The mean length of hospitalization was 12.7 ± 10.0 days. Approximately 61% of patients on PPIs lacked a valid indication for their use, while approximately one-fifth of patients not on PPIs had a valid indication. In both patient groups, the most common indication for PPI usage was prophylaxis in high-risk patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). PPIs did not demonstrate any influence on the length of hospitalization or mortality. On average, each patient on PPIs spent €25.8 per year, contributing to an unnecessary total public funds expenditure of €679.1 in the assessed sample.

Conclusion: Considering the advanced age of the individuals, many of them were taking NSAIDs or antiplatelet

¹Department of Gastroenterology, Local Health Unit of Coimbra, Coimbra, Portugal

²Department of Internal Medicine, Local Health Unit of Coimbra, Coimbra, Portugal

<https://doi.org/10.24950/rspmi.2513>

agents, which is likely the reason for PPI prescription even in the absence of a valid indication. Various efforts have been made to implement measures to reverse this prescribing trend, with some showing effectiveness, notably educational outreach visits.

Keywords: Inappropriate Prescribing; Practice Patterns, Physicians; Proton Pump Inhibitors/economics; Proton Pump Inhibitors/therapeutic use.

Introduction

Proton pump inhibitors (PPIs) represent a significant advancement in the management of acid-related gastrointestinal disorders, providing effective relief and healing for conditions such as peptic ulcer disease and gastro-oesophageal reflux disease. Omeprazole, the first PPI to be discovered, was introduced in Europe in 1988, heralding a new era in acid suppression therapy. Since then, a range of PPIs, including lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole and esomeprazole, have been identified, each offering enhanced potency in reducing gastric acidity.¹

The widespread adoption of PPIs has revolutionized various clinical scenarios, including the eradication of *Helicobacter pylori* and prophylaxis of gastrointestinal bleeding in high-risk patients. Their efficacy and safety have contributed to their soaring popularity, making them one of the most widely prescribed drugs globally. However, this rise in PPI usage has not been without concerns.²

Over half of the patients prescribed with PPIs received these medications without clear indications for their use.³ The ease of accessibility, with the emergence of generic formulations and over-the-counter availability, has further contributed to their widespread utilization.² Numerous studies have observed a concerning trend of increased prescription rates and inappropriate prescribing practices affecting up to 80% of PPI-treated patients.⁴ The allure of PPIs' efficacy has led to their overuse in inappropriate clinical contexts, such as prophylaxis of gastrointestinal bleeding in low-risk patients and usage beyond the indicated duration.²

Nevertheless, mounting evidence suggests that the indiscriminate use of PPIs may be associated with potential adverse effects, such as acute interstitial nephritis, gastric polyposis, vitamin B12 and magnesium deficiency, *Clostridium difficile* infection, and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with an elevated risk of spontaneous bacterial peritonitis.⁵ However, it is crucial not to discourage their prescription when appropriately indicated.⁶ A literature review has revealed that many studies suggesting adverse events are of low quality, subject to numerous confounding factors, and lack reproducibility. Therefore, high-quality studies are required to confirm or rule out many of the proposed adverse effects.⁵

Moreover, the expansion of PPI prescriptions encompasses all age groups, including polymedicated elderly patients, which raises concerns regarding potential drug interactions and associated risks. The implications of such widespread and sometimes unnecessary PPI utilization extend to the financial burden on patients and public health spending.²

The objective of this study was to assess, in a sample of patients admitted to Internal Medicine wards, whether patients were taking PPIs at the time of admission and if there was a clear indication for their usage. Additionally, statistical analyses were conducted to examine whether the intake of PPIs was associated with prolonged hospitalization and mortality. Furthermore, the study aimed to analyse the unnecessary expenditure on PPIs for patients without a valid indication.

Methods

This is a retrospective study that employed a convenience sampling method, encompassing all patients observed at the hospital by the authors of the article.

The included patients were admitted between January 1st and September 30th, 2022, in Internal Medicine wards from the University Hospital Centre of Coimbra. The required clinical information for the study was obtained from discharge notes. The following data were collected: gender, age, regular medication, personal medical history, admission diagnosis, degree of dependence, presence of indication for the intake of PPIs, duration of hospitalization and mortality, intake of PPI during hospitalization and deprescription of PPIs after discharge.

The primary outcome of this study involves evaluating the usage of IBPs and its indications. Additionally, secondary outcomes include assessing the relationship between IBP usage, age increment, degree of dependence, its influence on the length of hospital stay and mortality. Data analysis was performed using IBM SPSS Statistics 26[®]. The t-test was used to compare continuous variables, assuming normal distribution (Shapiro-Wilk test, $p > 0.05$), and the chi-square test to compare discrete variables. All p -values were based on two-sided tests of significance. A p -value of less than 0.05 was considered significant. Finally, an analysis was conducted on the annual expenses of each patient taking PPIs without an indication.

Results

A total of 164 patients were included in the study, with the majority being male (86 [52.4%] men; 78 [47.6%] women), and the mean age was 82.7 ± 10.6 years. The youngest patient was 24 years old, while the oldest was 104 years old. The observed patient population was predominantly elderly, with approximately 116 (70.7%) of them aged 80 or older. Consequently, a high degree of dependence (according to Katz Score), comorbidity number, and polypharmacy rate

were observed. General patient characteristics at admission are presented in Table 1. The most prevalent comorbidities in the evaluated population were conditions associated with a high cardiovascular risk. Among the most common were hypertension (N = 130 [79.3%]), dyslipidemia (N = 92 [56.1%]), and diabetes mellitus (N = 69 [42.1%]).

The average length of hospital stay was 12.7±10.0 days, with a minimum of 1 day and a maximum of 53 days. About half (48.2%) of the patients were hospitalized for 10 or more days. A total of 20 deaths were recorded, and in 65.0% (N = 13) of the patients, the primary admission diagnosis was respiratory tract infection. Among these cases, the SARS-CoV-2 virus was identified in 53.8% (N = 7) of them. The youngest deceased patient was a 63-year-old man with a diagnosis of advanced-stage neoplasia. Conversely, 75.0% (N = 15) of the deaths occurred in patients aged 84 or older, all of whom had some degree of dependence on activities of daily living.

Table 1: General characteristics of the study population.

	n = 164 (%)
Sex	
- Male	86 (52.4)
- Female	78 (47.6)
Age	
- Mean (SD)	82.7 (10.6)
- Minimum	24
- Maximum	104
- Median	85
Dependency	
- Independent (Katz Score – 6)	51 (31.1)
- Partially dependent (Katz Score – 1-5)	60 (36.6)
- Totally dependent (Katz Score – 0)	53 (32.3)
Comorbidities	
- No comorbidities	3 (1.8)
- At least 1 comorbidity	161 (98.2)
Polymedication	138 (84.1)
Hospitalization time	
- Mean (SD)	12.7 (10.0)
- Minimum	1
- Maximum	53
- Median	9
Long hospitalization (>14 days)	44 (26.8)
Outcome	
- Discharge	144 (87.8)
- Death	20 (12.2)

When not contrarily indicated, data has been presented as N(%).
SD – standard deviation

A recent review of the American Gastroenterological Association integrated all valid indications for PPIs, and the statistical analysis was based on these.⁷ Out of all the patients, 117 (71.3%) were on PPIs, and among them, 71 (60.7%) had no specific indication for PPI usage. Among the 47 (28.7%) patients who were not taking PPIs, 9 (19.1%) had an indication for PPI usage (Table 2).

Table 2: Distribution of indications^{2,7} for PPI usage.

Main indications of PPIs	PPI non-user	PPI user
Gastro-oesophageal reflux and its complications	-	6
Treatment of peptic ulcers	-	3
Gastroprotection in users of aspirin/NSAIDs at high risk* for GI bleeding	7	15
Gastroprotection in users of antiplatelet agents at high risk* for GI bleeding	2	10
NSAID-induced dyspepsia	-	5
Functional dyspepsia	-	7
Helicobacter pylori eradication	-	-
Stress ulcer prophylaxis for ICU patients	-	-
Steatorrhea refractory to enzyme replacement therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency	-	-
Zollinger-Ellison syndrome	-	-
Eosinophilic oesophagitis	-	-
Total presence of valid indication	9	46
Absence of valid indication	38	71

* Prior history of upper GI bleeding, older than 60-65 years or taking concomitantly antiplatelets, anticoagulants, oral corticosteroids or second NSAID.
NSAIDs – nonsteroidal anti-inflammatory drugs; GI – gastrointestinal; ICU – intensive care unit

The most used drugs before hospitalization, in descending order, were pantoprazole (N = 50 [42.7%]), omeprazole (N = 30 [25.6%]), esomeprazole (N = 17 [14.5%]), lansoprazole (N = 12 [10.3%]), and finally rabeprazole (N = 2 [1.7%]). The most frequent indication for those patients correctly under PPIs was the prophylaxis of gastric ulcers in high-risk patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (N = 15 [32.6%]). Among those wrongly not under PPIs, this same indication was the most prevalent (N = 7 [77.8%]). Also, there was a high rate of patients without indication under PPI who were also under anticoagulants (N = 30 [42.3%]). Table 2 describes

the indications for PPI usage and the number of patients with each specific indication, both with and without PPI usage, before hospitalization.

Based on the data from Table 3 the average age of patients without PPIs was 80.9 ± 14.3 years, and for those on PPIs, it was 83.4 ± 8.6 years (p -value 0.26). Therefore, in the observed sample, older patients tended to be on PPIs, although without statistical significance. PPI usage showed no relationship when it comes to dependency in daily activities according to Katz Score (independent patients under PPI vs non-PPI – $N = 34$ [29.1%] vs $N = 17$ [36.2%]; partially dependent patients – $N = 47$ [40.2%] vs $N = 13$ [27.7%]; totally dependent patients $N = 36$ [30.8%] vs $N = 17$ [36.2%]; p -value 0.32). The length of hospital stay was also similar, with no apparent influence between PPI usage and the duration of hospitalization (patients without PPIs – 12.6 ± 9.4 days; patients on PPIs – 12.7 ± 10.3 days; p -value 0.96). Regarding the outcome of mortality, no difference was observed (deaths in patients without PPIs – $N = 8$ [17.0%]; deaths in patients on PPIs – $N = 12$ [10.3%]; p -value 0.23).

According to data from Infarmed⁸ collected in June 2023, each patient observed would spend, on average, approximately €25.⁸ yearly at pharmacies to purchase PPIs (assuming each patient took the minimum dose of a specific PPI once a day). In total, the 71 patients without an indication for PPI usage would have to spend altogether €1831⁸ yearly. These drugs are funded by the National Health Service at 37%, whose value can be higher in the elderly, resulting in an unnecessary expenditure of at least €679.1 per year in these patients without an indication.

Table 3: Relationship between PPI usage and main assessed outcomes.

	PPI non-user n=47 (%)	PPI user n=117 (%)	p -value*
Mean age (SD)	80.9±14.3	83.4±8.6	0.26
Patient dependency			
- Independent (Katz score – 6)	17 (36.2)	34 (29.1)	
- Partially dependent (Katz score – 1-5)	13 (27.7)	47 (40.2)	0.32
- Totally dependent (Katz Score 0)	17 (36.2)	36 (30.8)	
Mean inpatient time (%)	12.6±9.4	12.7±10.3	0.96
Death			
- No	39 (83.0)	105 (89.7)	
- Yes	8 (17.0)	12 (10.3)	0.23

* For continuous variables independent variables t test was used; For categorical variables chi-square test was used; A p -value of <0.05 was considered statistically significant.
SD – standard deviation

Furthermore, after assessing the discharge notes, there was no deprescription of PPIs on those under these medications without indication. Besides, in those not taking PPIs before hospitalization ($N = 47$), 41 (87.2%) started after discharge. There was indication to do PPI in 9 (22.0%) and no indication in 32 (78.0%). All of those who started PPIs were prescribed pantoprazole. This contributed to additional unnecessary expenditure of public money of at least 306.0€.

Discussion

This retrospective study, based on electronic medical records, has a primary limitation due to the potential incompleteness or inaccuracies of these. There may have been patients who, despite being on PPIs, lacked a clear description of their indication for usage, leading to potential statistical bias. Additionally, this study focused on hospitalized patients from a single medical center over nine months, limiting its external validity to the non-hospitalized general population. Moreover, the studied sample consisted of elderly individuals with an average age of 82.7 ± 10.6 years, further constraining the generalizability of the results to the broader population.

The evaluated patient sample had a relatively advanced age (mean age above 80), with common pathologies related to high cardiovascular risk. Consequently, many patients were identified to be taking aspirin as primary or secondary prophylaxis, antiplatelet or anticoagulant agents. Moreover, due to their advanced age, a significant portion of these patients suffered from degenerative osteoarticular pathologies, often requiring NSAIDs. Contrarily to aspirin and NSAIDs, anticoagulants have no impact on gastric protection mechanisms and may solely elevate the risk of bleeding in individuals with a history of gastrointestinal injury. Consequently, the utilization of PPIs in anticoagulated patients, without simultaneous use of NSAIDs or antiplatelet agents, is not advisable.⁷ Unlike aspirin and NSAIDs, which are widely recognized for their association with gastric mucosal lesions, the gastrotoxic effects of corticosteroids are not thoroughly documented.²

A study conducted in a hospital center in Lisbon demonstrated that at admission and discharge, 36.3% and 39.4%, respectively, were on PPIs due to anticoagulant use, and 9.9% and 16.5% due to corticosteroid use alone, even though the risk for peptic ulcer disease was low.² Other study also reported that up to 33% of patients on NSAIDs without identified risk for associated ulcers were on PPIs for preventive measures.⁹ Furthermore, another work showed that up to 35% of family physicians and internists recommended PPIs to low-risk individuals under NSAIDs or antiplatelets.¹⁰ Notably, it has been previously described that there is an increased likelihood of patients starting PPIs post-hospitalization, as was seen in this study.²

In our study, before admission, approximately 61% of patients on PPIs had no clear indication, a finding consistent with previous research.⁴ The reason for this discovery was not

assessed, but it is likely related to the use of NSAIDs, antiplatelets, anticoagulants and corticosteroids without high risk for peptic ulcer disease. Additionally, it was observed that nearly 20% of patients not on PPIs had an indication for their use. The primary indication in these patients was ulcer prophylaxis in high-risk individuals, aligning with results from previous studies.² After hospitalization, 41 patients started PPIs, 9 (22.0%) of which with indications. Fortunately, these were all patients that before hospitalization were not under PPI and had valid indications. However, in 32 (78.0%) there was no valid indication and all of them were either under aspirin or anticoagulants, being the most probable reason for their start.

Pantoprazole was the most common PPI in our sample, which is favourable for our elderly and polymedicated population due to its low dependency on the CYP2C19 enzyme, reducing the risk of drug interactions.²

Regarding outcomes, in our study, PPI use was not associated with increased hospitalization time or higher mortality rates. While PPIs have been associated with multiple adverse events,⁵ including increased risk of neoplasia,^{11,12} cardiovascular issues,¹³ and mortality,^{14,15} contradictory results exist, with confounding factors influencing the findings. Interestingly, after 2015, there was a decline in PPI prescriptions, likely due to increased awareness among the general population and healthcare professionals regarding potential adverse events and mortality, even leading to behavioral changes in managing certain conditions, such as gastro-oesophageal reflux disease.⁴

In the Netherlands, 2%-4% of the population use PPIs long-term, with the majority having no clear indication. These expenditures accounted for a significant portion of the national healthcare budget, 271 and 290 million euros in 2005 and 2006, respectively.^{16,17} In Spain, 6.5% of all medications dispensed were PPIs, contributing to a health expenditure of 490 million euros.³ Considering the economic challenges faced by a significant portion of the Portuguese elderly population, the unnecessary annual expense of approximately €26 per patient may be burdensome. Additionally, incorrect PPI prescriptions contribute to additional healthcare costs to the Portuguese health system. Due to cheaper generic options, expenditures have been reduced to some extent. However, the spontaneity in their prescription persists.²

Considering potential adverse events and unnecessary expenditures, it is essential to prioritize rigor and raise awareness among physicians. Family physicians have been identified as major prescribers of chronic PPIs without proper indication.⁴ To address this issue, various methods have been proposed and were assessed in systematic reviews, such as printed educational materials,¹⁸ appointments of a clinical opinion leader,¹⁹ regular audits,²⁰ educational outreach visits,²¹ with the latter appearing to be the most effective. For instance, a French group in 2020 developed an algorithm to suspend PPIs in patients without an indication, utilizing monthly follow-up phone calls to assess medication discontinuation and the

occurrence of digestive symptoms, yielding promising results with medication cessation in at least 30% of individuals.²² In 2021, the American Gastroenterological Association published recommendations for PPI discontinuation in ambulatory patients, summarizing the primary indications for their use.⁷ There are also some tools to help clinicians improve their prescription patterns, especially in a geriatric population such as Beer's criteria²³ and STOPP/START criteria.²⁴

Conclusion

In conclusion, multiple studies have evaluated the appropriateness of PPI use in patients. Disappointingly, a high percentage of individuals are on PPIs without any indication, potentially harming patients due to multiple potential deleterious effects and causing unnecessary healthcare expenses. Measures to combat this issue have been explored, with some showing success. The scientific community must be reminded of the existence of this problem and continue efforts to address it. ■

Declaração de Contribuição

CBC – Colheita de dados, análise estatística e elaboração do artigo

SS – Colheita de dados, análise crítica do artigo e aprovação para submissão

SS, JF, PR – Análise crítica do artigo e aprovação para submissão

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Contributorship Statement

CBC - Data collection, statistical analysis and article preparation

SS - Data collection, critical analysis of the article and approval for submission

SS, JF, PR - Critical analysis of the article and approval for submission

All authors approved the final draft.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

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

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Carlos Borges Chaves – carlosbchaves123@gmail.com

Department of Gastroenterology, Local Health Unit of Coimbra, Coimbra, Portugal

Praceta Prof. Mota Pinto. 3004-561, Coimbra

Recebido / Received: 2023/11/30

Aceite / Accepted: 2024/03/12

Publicado / Published: 2024/09/26

REFERENCES

- Connelly D: The development and safety of proton pump inhibitors. *J Pharm.* 2016; 296: doi: 10.1211/PJ.2016.20201343
- Gamelas V, Salvado V, Dias L. Prescription Pattern of Proton Pump Inhibitors at Hospital Admission and Discharge. *GE Port J Gastroenterol.* 2019;26:114-20. doi:10.1159/000488506
- Martín C, López J, Argüelles-Arias F. Safe use of proton-pump inhibitors. *Rev Esp Enferm Dig.* 2023, 115:475-9. doi:10.17235/reed.2023.9834/2023.
- Luetzenberg FS, Jiang N. Practice patterns of reflux medication prescriptions in otolaryngology compared to other specialties. *Laryngoscope.* 2020;130:321-7. doi:10.1002/lary.27916
- Xavier S, Magalhães J, Cotter J. Proton Pump Inhibitors: Are They a Real Threat to the Patient? *GE Port J Gastroenterol.* 2018;25:243-52. doi:10.1159/000487154
- Savarino V, Dulbecco P, Savarino E. Are proton pump inhibitors really so dangerous. *Dig Liver Dis.* 2016;48:851-9. doi:10.1016/j.dld.2016.05.018
- Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors. *Exp Rev Gastroenterol.* 2022;162:1334-42. doi:10.1053/j.gastro.2021.12.247
- Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Guia dos Genéricos: Guia dos Preços de Referência [accessed June, 2023] Available at: https://app10.infarmed.pt/genericos/genericos_II/.
- Lanas A, Ferrandez A. Inappropriate prevention of NSAID-induced gastrointestinal events among long-term users in the elderly. *Drugs Aging.* 2007;24:121-31. doi:10.2165/00002512-200724020-00004
- Murthy SK, Kauldher S, Targownik LE. Physicians' approaches to the use of gastroprotective strategies in low-risk non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:1365-72. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02873.x
- Song HJ, Jiang X, Henry L, Nguyen MH, Park H. Proton pump inhibitors and risk of liver cancer and mortality in patients with chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76:851-66. doi:10.1007/s00228-020-02854-8
- Tvingsholm SA, Dehlendorff C, Østerlind K, Friis S, Jäättelä M. Proton pump inhibitor use and cancer mortality. *Int J Cancer.* 2018;143:1315-26. doi: 10.1002/ijc.31529
- Shirayev TP, Bullen A. proton pump inhibitors and cardiovascular events: a systematic review. *Heart Lung Circ.* 2018;27:443-50. doi: 10.1016/j.hlc.2017.10.020
- Brown JP, Tazare JR, Williamson E, Mansfield KE, Evans SJ, Tomlinson LA, et al. Proton pump inhibitors and risk of all-cause and cause-specific mortality: A cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87:3150-61. doi: 10.1111/bcp.14728.
- Lo CH, Ni P, Yan Y, Ma W, Joshi AD, Nguyen LH, et al. Association of Proton Pump Inhibitor Use With All-Cause and Cause-Specific Mortality. *Gastroenterology.* 2022;163:852-61.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2022.06.067.
- van Vliet EP, Otten HJ, Rudolphus A, Knoester PD, Hoogsteden HC, Kuipers EJ, et al. Inappropriate prescription of proton pump inhibitors on two pulmonary medicine wards. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:608-12. doi:10.1097/MEG.0b013e3282f52f95
- van Vliet EP, Steyerberg EW, Otten HJ, Rudolphus A, Knoester PD, Hoogsteden HC, et al. The effects of guideline implementation for proton pump inhibitor prescription on two pulmonary medicine wards. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:213-21. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03875.x. Erratum in: *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:350.
- Farmer AP, Légaré F, Turcot L, Grimshaw J, Harvey E, McGowan JL, et al. Printed educational materials: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;CD004398. doi: 10.1002/14651858.CD004398.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD004398. doi: 10.1002/14651858.CD004398.pub3.
- Flodgren G, Parmelli E, Doumit G, Gattellari M, O'Brien MA, Grimshaw J, et al. Local opinion leaders: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD000125. doi: 10.1002/14651858.CD000125.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;6:CD000125. doi: 10.1002/14651858.CD000125.pub5.
- Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT, O'Brien MA, Oxman AD. Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;CD000259. doi: 10.1002/14651858.CD000259.pub3
- O'Brien MA, Rogers S, Jamtvedt G, Oxman AD, Odgaard-Jensen J, Kristoffersen DT, et al. Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2007:CD000409. doi: 10.1002/14651858.CD000409.pub2.
- Valette S, Dory A, Gourieux B, Weber JC. Évaluation de l'implantation d'un processus de dé-prescription des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) à l'aide d'un algorithme au sein d'un service de médecine interne. *Rev Med Interne.* 2021;42:535-40. doi:10.1016/j.revmed.2020.11.014
- By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67:674-94.
- O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, Denking M, Beuscart JB, Onder G, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med.* 2023;14:625-32. doi: 10.1007/s41999-023-00777-y. Erratum in: *Eur Geriatr Med.* 2023;14:633. doi: 10.1007/s41999-023-00812-y.

Listeriose: A Experiência de um Centro Hospitalar Português

Listeriosis: The Experience of a Portuguese Hospital Centre

Andreia Costa¹ , Rui Carvalho¹ , Anusca Paixão² , Sara Sousa³ , Rafael Jesus⁴ , Fernando Guimarães 

Resumo:

Introdução: A infeção por *Listeria* spp. é rara. Em geral resulta do consumo de alimentos contaminados. Embora a maioria dos casos seja esporádica, têm sido reportados surtos de origem alimentar. O espetro de manifestações clínicas é diversificado, em especial a bacteriemia ou sépsis e a infeção do SNC. Afeta sobretudo doentes idosos, com comorbilidades importantes ou imunossupressão, e grávidas. A mortalidade pode chegar aos 30%.

Material e Métodos: Seleccionámos as amostras em que foram isoladas estirpes de *Listeria* spp. a partir do sistema informático do laboratório no período 2013-2020. Foram revistos os processos clínicos correspondentes, recolhendo-se variáveis demográficas e dados clínicos, assim como as condições predisponentes, formas da doença e desfecho.

Resultados: Foram identificados 25 casos de infeção por *Listeria*, com média etária de 66,6 anos. A maioria dos doentes (92%) tinha algum fator de risco ou condição predisponente, sendo o principal a idade acima de 65 anos (64%), seguida pela utilização de inibidores da bomba de prótons, diabetes, alcoolismo, neoplasia e terapêutica imunossupressora. Observaram-se dezenove casos de bacteriemia e nove de infeção do sistema nervoso central (SNC), além de algumas formas focais como endocardite, peritonite bacteriana espontânea e hematoma muscular infectado. A mortalidade global foi 16%. Nenhum doente com infeção do SNC faleceu. Apenas num caso houve relação com possível surto alimentar.

Conclusão: Na nossa série encontramos dados semelhantes aos da literatura, mas destacamos a elevada percentagem de doentes com múltiplas condições predisponentes, as formas focais menos comuns, e ainda a ausência de mortalidade nos doentes com infeção do SNC. A análise dos nossos dados permitiu-nos perceber a importância de clarificar a fonte de infeção pelo que aconselhamos a realização de questionário quanto a consumo de alimento suspeito ou surto de origem alimentar.

Palavras-chave: *Listeria*; *Listeria monocytogenes*; Listeriose/complicações; Listeriose/diagnóstico; Listeriose/tratamento farmacológico; Listeriose/epidemiologia.

Abstract:

Introduction: *Listeria* spp. infection is rare. It usually results from the consumption of contaminated food. Although most cases are sporadic, outbreaks of food origin have been reported. The spectrum of clinical manifestations is diverse, particularly bacteriemia, sepsis, and central nervous system (CNS) infection. It mainly affects elderly patients with important comorbidities or immunosuppression states, and pregnant women. Mortality can reach 30%.

Material and Methods: We selected the specimens positive for strains of *Listeria* spp. using the laboratory informatic system database of our hospital center from 2013-2020. The patients' corresponding processes were reviewed for demographic variables and clinical data as predisposing conditions, type of infection and outcome.

Results: Twenty-five cases of *Listeria* infection were identified, with a mean age of 66.6 years. Most individuals (92%) had some risk factor or predisposing condition, with the most frequent being age > 65 years (64%), followed by the use of proton pump inhibitors, diabetes, alcoholism, neoplasia, and immunosuppressive therapy. Nineteen cases of bacteriemia and 9 cases of CNS infection were observed, and focal forms such as endocarditis, spontaneous bacterial peritonitis and infected muscle hematoma were observed. Overall mortality was 16%. No patient with CNS infection has died. Only in one case was there a relationship with a possible food outbreak.

Conclusion: In our series, we found data similar to those in the literature, but we highlight the high percentage of patients with multiple predisposing conditions, less common focal forms, and the absence of mortality in patients with CNS infection. The analysis of our data allowed us to understand the importance of clarifying the source of infection, which is why we advise the use of a questionnaire regarding the consumption of suspicious food or an outbreak of food origin.

Keywords: *Listeria*; *Listeria monocytogenes*; Listeriosis/complications; Listeriosis/diagnosis; Listeriosis/drug therapy; Listeriosis/epidemiology.

¹Serviço de Medicina Interna, Hospital de Vila Real, Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal

²Serviço de Medicina Intensiva, Hospital de Vila Real, Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal

³Serviço de Patologia Clínica, Hospital de Vila Real, Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal

⁴Serviço de Neurologia, Hospital de Vila Real, Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal

<https://doi.org/10.24950/rspmi.2515>

Introdução

A infeção por *Listeria* spp. é rara, com incidência nos EUA

de 0,29 por 100 000 habitantes (1,3 acima dos 65 anos).¹ O espectro de manifestações é variado, com síndromes clínicas distintas. Na grande maioria os casos são esporádicos, devido ao consumo de alimentos contaminados, mas ocasionalmente ocorrem surtos, que podem atingir grandes proporções, constituindo um problema de saúde pública. A listeriose é de declaração obrigatória em muitos países.

A mortalidade global é de cerca de 20%-30%,^{2,3} devido às comorbilidades ou idade avançada das pessoas afetadas. No entanto, a gravidade da infecção por *Listeria* pode estar sobrestimada: perante quadros clínicos febris, estes pacientes são mais sujeitos à realização de hemoculturas (HC) do que pessoas saudáveis.³

Estas bactérias são bacilos Gram positivo curtos, anaeróbios facultativos, e podem multiplicar-se a temperaturas de refrigeração (-2°C a 10°C) muito melhor que outros microrganismos de origem alimentar.^{4,5} Em geral, só a *Listeria monocytogenes* é patogénica para o homem.^{4,6}

A listeriose é uma zoonose, em especial de animais de quinta. A *Listeria* spp. existe no solo, águas residuais, vegetação rasteira e nas fezes de diversos animais; podem colonizar o intestino de 1%-5% de indivíduos saudáveis.^{7,8} Podem contaminar diversos alimentos como vegetais crus, leite não pasteurizado e seus derivados, queijos em creme e carnes, mesmo refrigerados, produtos designados de “delicatessen” (como fumados, salames), patés, salsichas, mariscos.^{3,9} Embora a listeriose ocupe lugar modesto entre as causas bacterianas de infecção de origem alimentar, é a terceira causa de mortalidade, até 16%.¹⁰ Não se transmite pessoa a pessoa nem pela água.⁶ O pH gástrico elevado favorece a sobrevivência da bactéria ao passar no estômago pelo que o uso de inibidores da bomba de prótons (IBP) constitui potencial fator de risco.⁴

Estes agentes são patogénicos intracelulares facultativos. Uma vez na parede intestinal, o mecanismo de entrada na célula envolve a fixação de uma proteína bacteriana (a internalina) à E-caderina CDH1 da membrana celular. A produção pelo microrganismo de listeriolisina O e fosfolipases permite-lhe escapar à destruição nos fagossomas; divide-se no citoplasma e induz a polimerização de actina em filamentos, através dos quais se move contra a membrana celular, onde é envolvida e exteriorizada, sendo ingerida por células adjacentes. Este mecanismo especial de disseminação célula-a-célula permite-lhes escapar à exposição ao meio extracelular.^{4,6,11} Após atravessar a barreira intestinal atinge os gânglios linfáticos, de onde dissemina pela corrente sanguínea para o baço e o fígado, podendo atravessar as barreiras hematoencefálica e placentária.

A principal defesa contra a *Listeria* spp. é a imunidade celular mediada por células T.^{3,4}

Existe uma associação entre esta infecção e situações de depressão imunitária como doenças malignas, sobretudo de foro hematológico, como linfomas; transplantes; infecção

VIH avançada; e uso de corticoterapia e imunossuppressores, incluindo agentes biológicos, em entidades como artrite reumatoide ou doença de Crohn.^{4,9} Na gravidez ocorre algum decréscimo da imunidade celular.^{4,9} A idade é um fator predisponente: num grande estudo de listeriose, excluindo gravidez e recém-nascidos, a média foi de 72 anos.¹ Contudo, pessoas mais jovens ou sem qualquer predisposição também podem ser afetadas.¹²

A maioria das infeções por *Listeria* spp. resulta da ingestão de produtos contaminados, penetração do microrganismo através da mucosa intestinal e infeção sistémica.⁴

Estas bactérias têm tropismo particular pelo parênquima do sistema nervoso central (SNC) e pela placenta.⁴ Nas situações de infeção invasiva, a bacteriemia pode constituir o processo séptico primário, originar envolvimento neurológico central ou, na gravidez, infeção placentária ou fetal.⁴ Na gravidez a infeção tende a ser benigna, resolvendo com antibiótico e termo da gravidez; em cerca de 20% resulta em aborto espontâneo ou nado-morto.⁴

A manifestação invasiva mais comum nos adultos é a bacteriemia,⁴ sobretudo nos que têm comorbilidades graves como neoplasias, imunodepressão, doença renal crónica terminal, diabetes, cirrose ou alcoolismo.^{1,9} A mortalidade pode atingir 45% aos 3 meses.¹³

Nos EUA é responsável por 8%-11% dos casos de meningite¹⁴ sendo o agente mais comum em doentes com cancro, sobretudo linfoma, transplantados renais ou sob corticoterapia, embora em 36% não exista doença subjacente.¹⁵ Num estudo prospetivo europeu foi a terceira causa de meningite bacteriana.¹⁶ Além de meningite e meningoencefalite, podem ocorrer atingimento do tronco cerebral ou medula espinhal ou abscesso cerebral.

Têm sido descritas numerosas formas localizadas da infeção como conjuntivite, infeção cutânea ou do tecido celular subcutâneo, hepatite, colecistite, abscesso hepático ou esplênico, peritonite, infeção pleuropulmonar ou osteoarticular.^{4,17}

O diagnóstico depende do reconhecimento da bactéria no contexto apropriado, normalmente em amostra estéril como sangue, LCR ou líquido amniótico.⁶ A história de consumo alimentar suspeito, particularmente em pacientes com gastroenterite febril, pode levar à suspeita, mas as coproculturas *standard* têm baixa sensibilidade para a deteção de *Listeria* spp.¹⁷

Não é necessário tratamento antibiótico para a gastroenterite por este agente, exceto em pessoas > 65 anos ou imunocomprometidas, sendo recomendada amoxicilina oral.^{4,18} As formas invasivas requerem terapêutica. A ampicilina é de primeira escolha. Na infeção do SNC tem sido recomendado associar gentamicina, pelo efeito sinérgico.^{4,6} O tratamento da meningite ou encefalite por *Listeria* spp. deve ser com ampicilina 3 semanas, associado a gentamicina durante 7 a 10 dias.¹⁵ Na bacteriemia ou sépsis ampicilina 2 a 3 semanas, e na endocardite 4 a 6 semanas.⁴ Ante alergia à penicilina deve

ser utilizado o cotrimoxazol.^{4,18} É resistente às cefalosporinas, e já foi documentada a ocorrência de meningite por *Listeria* spp. durante o tratamento com esta classe.^{4,19}

Neste trabalho apresentamos uma série dos doentes com infeção por *Listeria* spp. num período recente no nosso centro hospitalar, com avaliação das suas características, manifestações invasivas mais comuns, fatores de risco e desfecho, confrontando os achados com os dados da literatura.

Material e Métodos

Apresentamos um estudo observacional retrospectivo de infeção por *Listeria* spp. em adultos no nosso centro hospitalar no período de 8 anos entre 2013 e 2020. Seleccionámos as amostras em que foram isoladas estirpes de *Listeria* spp. através da pesquisa da base de dados do sistema informático do Serviço de Patologia Clínica. Foram revistos os processos clínicos de todos os pacientes com amostra positiva.

Foram avaliados os registos respeitantes ao microrganismo e à amostra (e esfregaço com coloração Gram no caso do LCR), as variáveis demográficas (incluindo género e idade do paciente, estação do ano, existência de surto relacionável), as variáveis clínicas, como comorbilidades e fatores de risco para esta infeção, o tipo de infeção (incluindo bacteriemia, endocardite, infeção do SNC), formas localizadas ou particulares da infeção, o Serviço onde ocorreu o diagnóstico e o internamento, necessidade de admissão no serviço de cuidados intensivos (SCI), desfecho do caso e destino à data da alta. Procedemos a uma análise mais detalhada dos casos de infeção do SNC.

Considerámos fatores de risco ou condições predisponentes para listeriose invasiva: idade > 65 anos; gravidez; doenças neoplásicas hematológicas e sólidas; doentes com transplante de órgãos; infeção VIH; doenças do tecido conjuntivo; tratamento corticoide ou imunossupressor, quimioterapia; diabetes *mellitus*; doença renal crónica terminal/diálise; cirrose hepática; alcoolismo; uso de IBP.

No tratamento estatístico dos dados procedemos a uma análise descritiva simples. Na comparação entre doentes internados com infeção do SNC e com formas bacteriémicas ou sépticas a análise estatística foi feita através de SPSS 28.0.1, recorrendo a regressão binária logística, usando como variável dependente a mortalidade e como variáveis independentes os diversos fatores de risco considerados.

Os dados foram anonimizados para efeito de análise, seguindo os princípios éticos e legais no seu tratamento, com parecer favorável da Comissão de Ética para a Saúde do Hospital.

Resultados

Foram identificados 25 casos de infeção por *Listeria* spp., 13 do género masculino, cujas principais características estão resumidas na Tabela 1. A média etária foi 66.6 anos (24-92 anos). A distribuição por estações do ano foi

equitativa. A maioria dos casos foi diagnosticada no Serviço de Urgência (SU) ou no Internamento, sendo a especialidade mais envolvida a Medicina Interna, seguida da Neurologia. Em quatro casos o diagnóstico ocorreu em ambulatório.

A maioria dos doentes (92%, n = 23) tinha algum fator de risco para a infeção. O principal fator de risco foi a idade > 65 anos em 16 doentes (64 %), e em 5 o único, seguido da utilização de IBP em 44 % (n = 11), diabetes em 28 % (n = 7), alcoolismo em 24% e terapêutica corticoide ou imunossupressora em 20 %. Três doentes apresentavam neoplasias sólidas e outro linfoma; dois estavam sob quimioterapia. Dois doentes tinham infeção pelo VIH; dois, DRC em hemodiálise; dois, artrite reumatoide; um, cirrose hepática. Houve um caso na gravidez.

Dezanove doentes (76%) tiveram isolamento de *Listeria* spp. em hemoculturas (HC). Mas cinco não as efetuaram. Relativamente ao espectro das manifestações, um doente apresentou-se com endocardite, outro com peritonite bacteriana espontânea (PBE) e outro com gastroenterite aguda, todos com bacteriemia associada. Nove tiveram infeção do SNC (36%), 5 com bacteriemia associada. Houve casos isolados de infeção placentária e hematoma muscular infetado.

Analisando a série dos doentes com infeção do SNC (Tabela 2), 6 eram homens; a média de idades foi 65 anos. Registaram-se 5 casos de meningite, 3 de meningoencefalite e 1 de abscesso cerebral, submetido a cirurgia. Documentou-se síndrome meníngea em cinco pacientes e convulsões em quatro. Não houve óbitos. Sete doentes estiveram no SCI.

Considerando os doentes admitidos ao internamento, a análise comparativa dos 11 doentes com bacteriemia/sépsis com os 9 com infeção do SNC mostra algumas diferenças relevantes (Tabela 3). Em relação aos fatores de risco ou condições predisponentes, o alcoolismo foi mais prevalente nestes últimos, enquanto que nos doentes com formas bacteriémicas a idade \geq 65 anos, o uso de IBP e as neoplasias predominaram, embora só estas com nível de significância. Quanto à mortalidade verificou-se diferença significativa entre os grupos (4 óbitos *versus* zero). A demora média do internamento foi superior nos doentes com infeção do SNC, o que pode dever-se em parte à mortalidade precoce de alguns doentes com bacteriemia ou sépsis (dos 4 óbitos, três ocorreram entre o 1º e o 6º dia da admissão).

A única grávida tinha infeção pelo VIH, sob terapêutica antirretrovírica (TAR), e diabetes gestacional. Foi admitida por contrações uterinas na 23ª semana de gestação. A ecografia mostrou feto morto. Procedeu-se ao trabalho de parto sob cefalosporina. Exigiu alta contra parecer médico. Posteriormente isolou-se *L. monocytogenes* no tecido placentário.

O caso de PBE era um homem com infeção pelo VIH (sob TAR, 431 linfócitos T CD4+/mm³), hepatite C, alcoolismo e cirrose descompensada com síndrome hepato-renal, admitido em estado séptico com ascite de grande volume.

Tabela 1: Dados demográficos e variáveis clínicas.

Caso	Gênero	Idade (anos)	Fatores de Risco	Comorbilidades	Apresentação	Isolamento	Tratamento	Evolução	Demora (dias)	Destino	SMI
1	F	85	Idade	-	Bacteriemia	HC	Levofloxacina	Favorável	Ambulatório	Exterior não referenciado	
2	F	83	Idade	HTA, Osteoartrose	Bacteriemia	HC	Levofloxacina, Amox/clavul, Ampicilina	Favorável	27	Centro de Saúde	
3	F	82	Idade, IBP	Prótese válvula aórtica, HTA	Endocardite + Bacteriemia	HC	Ampicilina, Gentamicina, Rifampicina, Vancomicina	Favorável	41	Consulta Externa	
4	M	57	Alcoolismo	Epilepsia, HTA, Osteoartrose	Infeção do SNC	LCR	Ampicilina	Favorável, com défices	38	Consulta Externa	*
5	F	74	Idade	HTA	Infeção do SNC + Bacteriemia	LCR, HC	Ampicilina, Ceftriaxone	Favorável	14	Consulta Externa	*
6	M	46	-	-	Infeção do SNC	LCR	Ampicilina	Favorável	24	Consulta Externa	
7	F	77	Idade, Diabetes, DRCT-HD, IBP	Síndrome mielodisplásico	Hematoma muscular infetado	Aspirado de hematoma	Amox/clavul	Favorável	Ambulatório	Consulta Externa	
8	M	76	Idade	-	Bacteriemia	HC	Pipe/tazo, Ampicilina	Falecido	6	-	*
9	M	70	Idade, AR, Imunossupressor, Alcoolismo	-	Infeção do SNC + Bacteriemia	LCR, HC	Ampicilina, Ceftriaxone	Favorável, com agravamento neurológico	35	UCC	
10	F	75	Idade, Alcoolismo	Demência	Infeção do SNC	LCR	Ampicilina, Gentamicina, Ceftriaxone	Favorável, com agravamento neurológico	73	UCC	*
11	M	24	-	-	Gastroenterite aguda+Bacteriemia	HC	Amox/clavul	Favorável	Ambulatório	Consulta Externa	
12	M	66	Idade, Neoplasia, CCT, QT, IBP	DPOC	Bacteriemia	HC	Ceftriaxone, Amox/clavul	Falecido	29	Transferido outro hospital	
13	F	73	Idade, DRCT-HD, IBP	-	Bacteriemia	HC	Desconhecido	Favorável	Ambulatório	Centro de HD	
14	M	92	Idade	Demência, IC, Osteoartrose	Bacteriemia	HC	Ampicilina, Ceftriaxone, Azitromicina	Favorável	17	Centro de Saúde	
15	M	43	Infeção VIH, Cirrose hepática, Alcoolismo	Hepatite C	PBE + Bacteriemia	Líquido ascítico, HC	Ceftriaxone	Falecido	4	-	
16	F	89	Idade, Diabetes, IBP	DRC, IC, Demência, DPOC	Bacteriemia	HC	Ceftriaxone, Linezolid, Ampicilina, Gentamicina	Favorável	17	-	
17	M	59	Neoplasia, Diabetes, CCT, IBP	HTA	Bacteriemia	HC	Ceftriaxone	Favorável	23	Centro de Saúde	
18	F	78	Idade, Linfoma não-Hodgkin, Diabetes, QT, IBP	HTA, Osteoartrose	Bacteriemia	HC	Ampicilina, Gentamicina, Pipe/tazo	Favorável	27	Consulta Externa	
19	M	60	Diabetes	-	Infeção do SNC	LCR	Ceftriaxone, Ampicilina	Favorável	21	Exterior	*
20	M	66	Idade, IBP	DRC, IC, Epilepsia	Infeção do SNC (Abscesso cerebral) + Bacteriemia	Pus de abscesso, HC	Ampicilina, Gentamicina	Favorável, com agravamento neurológico	67	UCC, Consulta Externa	*
21	F	76	Idade, AR, Imunossupressor, IBP	HTA	Infeção do SNC + Bacteriemia	LCR, HC	Ceftriaxone, Ampicilina	Favorável	15	Centro de Saúde	*
22	F	30	Gravidez, Infeção VIH, Diabetes gestacional	-	Placenta infetada, Retenção de feto morto	Exsudado placentário	Desconhecido	Favorável	3	Exterior não referenciado	
23	M	49	Neoplasia, Alcoolismo, CCT, IBP	HTA	Bacteriemia	HC	Amox/clavul	Falecido	1	Transferido outro hospital	
24	F	74	Idade, Diabetes, IBP	DRC, HTA, IC	Bacteriemia	HC	Ceftriaxone, Ampicilina	Favorável	45	Centro de Saúde	
25	M	61	Alcoolismo	HTA	Infeção do SNC + Bacteriemia	LCR, HC	Ceftriaxone, Ampicilina	Favorável	22	Centro de Saúde	*

AR - artrite reumatóide; CCT - corticoterapia; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crónica; DRC - doença renal crónica; DRCT-HD - doença renal crónica terminal - hemodiálise; F - feminino; HD - hemodiálise; IBP - inibidor da bomba de protões; IC - insuficiência cardíaca; M - masculino; QT - quimioterapia; UCC - Unidade de Cuidados Continuados; VIH - vírus da imunodeficiência humana.

Tabela 2: Análises descritiva dos doentes com infeção do SNC.

Caso	Género	Idade (anos)	Apresentação	Tipo de Infeção do SNC	Síndrome meníngea	Convulsões	Nº cél. Brancas (/mm ³)/ contagem diferencial (%)	LCR		LCR Gram	LCR Cultura	HC
								Prot. (g/L)	Glic. (mg/dl)			
4	M	57	Convulsões / Estado de mal	Meningite	Não	Sim	140 / PMN 70%	3,85	87	Negativo	Positiva	N.D.
5	F	74	Sépsis	Meningite	Sim	Não	20 / PMN 50%; MN 50%	3,90	22	Positivo	Positiva	Positiva
6	M	46	Cefaleias, Síndrome febril	Meningite	Não	Não	112 / PMN 25%	2,39	54	N.D.	Positiva	N.D.
9	M	70	Meningite	Meningoencefalite	Sim	Não	10 / MN 100%	1,64	18	N.D.	Positiva	Positiva
10	F	75	PAC, Sépsis	Meningoencefalite	Sim	Sim	1155 / PMN 92%	6,67	7	N.D.	Positiva	N.D.
19	M	60	Alteração do estado de consciência, Febre	Meningite	Sim	Não	520 / PMN 75%	4,1	1	Negativo	Positiva	Negativa
20	M	66	Estado confusional agudo, LOE cerebral	Abcesso cerebral	Não	Sim	35 / MN 100%	0,81	152	N.D.	Pus do abcesso positiva	Positiva
21	F	76	Alteração do estado de consciência, Febre	Meningite	Sim	Não	305 / MN 92%	3,89	17	N.D.	Positiva	Positiva
25	M	61	Convulsões, Febre	Meningoencefalite	N.D.	Sim	112 / PMN 87%	2,42	85	Negativo	Positiva	Positiva

F - feminino; M - masculino; MN - mononucleares; N.D. - não definido; PAC - pneumonia adquirida na comunidade; PMN - polimorfonucleares;

O líquido ascítico revelou PBE. Iniciou ceftriaxone mas faleceu ao 3º dia, coincidindo com o isolamento de *Listeria* spp.

O caso de endocardite ocorreu numa idosa com polipose cólica e estenose valvular aórtica severa e coronariopatia, submetida 4 meses antes a substituição por prótese biológica e *bypass* coronário, admitida por febre e descompensação cardíaca. O ecocardiograma mostrou vegetações na prótese e abcesso perivalvular. Apesar da melhoria e negatização das HC, as alterações ecocardiográficas persistiram. O risco de cirurgia foi considerado demasiado elevado. Faleceu 3 anos depois.

Outra apresentação focal foi numa doente hemodialisada com diabetes e mielodisplasia, observada no SU por tumefação com sinais inflamatórios e flutuação na região dorsal. (Sete meses antes tivera traumatismo dessa zona devido a queda). A tomografia computadorizada (TC) evidenciou coleção no plano muscular da região dorsal compatível com

hematoma não recente. Feita drenagem, teve alta com amoxicilina/clavulanato. Foi isolada *L. monocytogenes* no fluido.

Num jovem com gastroenterite febril, foi reconhecida *Listeria* em HC colhidas no SU antes da alta e foi medicado com amoxicilina/clavulanato.

Os esquemas de tratamento foram variados pois o diagnóstico inicial de sépsis ou meningite exige cobertura ampla. Elevada percentagem de pacientes efetuou inicialmente ceftriaxone. Após o isolamento de *Listeria* spp. a ampicilina foi o antibiótico mais utilizado nos doentes internados (16 doentes), em 5 associada a gentamicina; 2 doentes foram tratados apenas com ceftriaxone, incluindo o caso de PBE.

Três doentes observados no SU tiveram alta com amoxicilina/clavulanato empírico.

Particularizando os doentes com infeção do SNC, todos foram tratados com ampicilina, isoladamente em sete,

Tabela 3: Análise comparativa dos doentes com bacteriemia/sépsis e infeção do SNC.

Variáveis		Amostra total n = 20	Infeção do SNC n = 9	Bacteriemia/Sépsis n = 11	Significância
Idade - média (anos)		68,8	65,0	71,9	0,250
Sexo (F)		8 (40%)	2 (22, 2%)	6 (54,5%)	0,582
Fatores de Risco	Idade ≥ 65 anos	13 (65%)	5 (55,5%)	8 (72,7%)	0,423
	Neoplasia	4 (20%)	0	4 (36,4%)	0,043
	Diabetes mellitus	5 (25%)	2 (22,2%)	3 (27,3%)	0,194
	Alcoolismo	6 (30%)	4 (44,4%)	2 (18,2%)	0,202
	CCT / Imunossupressão / QT	5 (25%)	2 (22,2%)	3 (27,3%)	0,492
	IBP	9 (45%)	2 (22,2%)	7 (63,6%)	0,064
Demora média (dias) / Global - média		27,3	34,33	21,54	0,119
Óbitos		4 (20%)	0	4 (36,4%)	0,043

CCT - corticoterapia; F - feminino; IBP - inibidor da bomba de prótons; QT - quimioterapia; SNC - sistema nervoso central

embora na fase inicial tenha sido utilizada ceftriaxone e/ou outros fármacos.

Ocorreram dois óbitos no internamento na nossa instituição, a que se somaram dois doentes com sépsis com cancro avançado transferidos para o instituto de oncologia por preferência da família. A taxa de mortalidade relacionada com listeriose na nossa série foi de 16 %.

Discussão

Ainda que estes microrganismos possam afetar pessoas saudáveis, habitualmente afetam pessoas com fatores predisponentes ou de risco. Na nossa amostra 92% apresentavam algum fator de risco, com destaque para a idade > 65 anos, alcoolismo, cancro, diabetes, infeção VIH ou artrite reumatoide; medicamentos imunossuppressores, corticoides ou IBP. Estudos epidemiológicos suportam a relação da ocorrência da listeriose com o uso de IBP, salientando-se um estudo de base nacional na Dinamarca que mostrou risco associado ao seu consumo 2,8 vezes superior.²⁰

Como referido, as formas clínicas de apresentação mais frequentes foram a bacteriemia e a infeção do SNC, em concordância com grandes estudos ou séries publicadas na literatura. Com exceção da gravidez, a infeção da corrente sanguínea afeta geralmente imunocomprometidos ou idosos. Caso existam manifestações atribuíveis ao SNC devem ser efetuados punção lombar e imagiologia encefálica.¹⁷

A meningoencefalite é a forma mais comum de infeção do SNC por *Listeria* spp., que pode ser restrita ao tronco cerebral (romboencefalite), forma mais frequente em adultos saudáveis.^{6,13} Na suspeita de meningoencefalite a ressonância magnética (RM) é mais sensível que a TC.²¹ Em concordância com os dados da literatura da meningite por este agente, nesta série quase metade dos doentes não apresentaram síndrome meníngea, menos frequente que em meningites de outras etiologias.¹⁵ O abscesso cerebral pode ocorrer em 10% dos casos de infeção do SNC por este agente, geralmente associado a bacteriemia; o tratamento exige frequentemente intervenção cirúrgica; a mortalidade pode atingir 40%.¹⁴ Numa grande revisão observou-se uma mortalidade global da infeção do SNC por *Listeria* spp. de 26%, sendo maior se > 65 anos ou com crises epiléticas.¹⁵ Num estudo prospetivo, a mortalidade foi 17%, sobretudo nos primeiros três dias.¹⁶ Enfatiza-se a ausência de mortalidade nos pacientes com infeção do SNC da nossa série.

Na infeção do SNC por *Listeria* spp. as alterações do líquido cefalorraquidiano (LCR) podem ser ligeiras, sendo variável a relação de polimorfonucleares e células mononucleadas,¹⁵ como confirmámos na nossa série (Tabela 2). Num estudo, o nível de proteínas era moderadamente elevado (média de 1,68 g/L) e o nível de glicose reduzido em 39%.¹⁵

Em comparação, encontrámos proteinorraquia superior (média de 3,29 g/L) e taxa de hipoglicorraquia superior (55,5%). A coloração Gram é positiva em até 1/3 dos casos e as hemoculturas em 71%.¹⁵ Cada vez mais a listeriose do SNC tem sido

reconhecida por novas tecnologias, como painéis multiplex de *polymerase chain reaction*.^{4,17}

Embora a infeção VIH avançada com CD4 < 200/mm³ constitua um fator de risco, a listeriose é rara neste contexto, possivelmente devido à toma de cotrimoxazol como profilaxia de infeções oportunistas.^{9,22}

Entre as mulheres em idade reprodutiva, as grávidas têm risco muito aumentado de infeção por *Listeria* spp., em especial no 3º trimestre.^{4,9} O risco é sobretudo grave para o feto (morte fetal, prematuridade, recém-nascido infetado).^{4,9}

A PBE por este agente é rara e aparece sobretudo em doentes com cirrose alcoólica descompensada. Dada a resistência às cefalosporinas, recomendadas para o tratamento empírico da PBE, se não se observar uma resposta rápida à terapêutica ou se existir história de consumo de produtos de animais de quinta, deve-se suspeitar desta etiologia e iniciar prontamente ampicilina.²² A mortalidade pode atingir os 30,7%.²³

A endocardite ocorre em até 8% dos casos de infeção por *Listeria* spp., afetando sobretudo as válvulas aórtica e mitral, nativas ou protésicas.²⁴ Tende a um curso subagudo, mas pode apresentar-se com insuficiência cardíaca congestiva aguda.²⁵ Pode ser indicadora de patologia gastrointestinal, incluindo de foro neoplásico.²⁶ Curiosamente, a nossa paciente tinha polipose cólica.

Em geral a gastroenterite por *Listeria* spp. ocorre devido ao consumo de alimentos contaminados com grande quantidade do microrganismo, sendo o período de incubação de cerca de 24 horas (6 horas a 10 dias), muito inferior ao das formas invasivas (11 dias em média; em 90% dos casos até 28 dias).²⁷ Dada a inespecificidade e o caráter autolimitado do quadro na maioria dos casos, que são pessoas sem fatores de risco, é difícil estabelecer a etiologia na ausência de hemoculturas.

Na nossa série não foi estabelecido um nexo com a ingestão dum produto alimentar contaminado. Contudo, com exceção do paciente com gastroenterite, não encontramos nos registos referência a inquérito neste sentido. Um doente emigrado, internado em 2019 com meningite, referiu um surto de listeriose na sua área de residência, Filadelfia. Encontrámos referência a um surto em curso por essa altura nesse estado, relacionado com ovos cozidos embalados sem casca.²⁸ Tem sido referida maior ocorrência de listeriose no verão,^{4,17} não observada nesta série.

Embora a *L. monocytogenes* seja sensível *in vitro* a diversos antibióticos, na prática esta infeção deve ser tratada com ampicilina. Como referido, as cefalosporinas de 3ª geração são ineficazes. Na nossa série, foi utilizada sobretudo ampicilina endovenosa (ou amoxicilina/ clavulanato oral, em casos de menor gravidade), tendo sido associada gentamicina em dois casos de sépsis primária, um de endocardite e dois de infeção pelo SNC. Não observámos qualquer caso de resistência nem de alergia a estas classes farmacológicas.

A mortalidade da nossa série foi de 16%, ligeiramente inferior à relatada na literatura.

Conclusão

Na idade adulta a listeriose invasiva é uma infeção com morbilidade considerável que afeta sobretudo mulheres grávidas e pessoas com idade avançada, com morbilidades importantes, como doenças malignas, diabetes, cirrose, alcoolismo ou infeção VIH, ou sob terapêutica corticoide ou imunossupressora. O consumo de IBP também se associa a maior ocorrência de infeção por *Listeria* spp. Na nossa série encontramos dados semelhantes aos da literatura, mas destacamos a elevada percentagem de doentes com múltiplos fatores de risco e também a ocorrência de algumas formas de doença menos comuns, como PBE e infeção de hematoma muscular crónico. Merece especial ênfase a ausência de mortalidade nos doentes com infeção do SNC, em contraste com a literatura. A listeriose é uma doença de declaração obrigatória em muitos países. Embora os casos da nossa série tenham sido todos aparentemente esporádicos (apenas uma possível exceção), consideramos importante a realização de questionário para identificar o consumo de algum alimento suspeito ou a existência de possível surto familiar ou local, dada a relevância para a saúde pública. ■

Declaração de Contribuição

AC, RC, AP, SS, RJ, FG – Tratamento de dados, elaboração e revisão do artigo.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Contributorship Statement

AC, RC, AP, SS, RJ, FG – Data processing, drafting and revising the article
All authors approved the final version to be published.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

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

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial reuse.

Correspondence / Correspondência:

Andreia Costa - andreia_inha2@hotmail.com

Assistente Hospitalar de Medicina Interna, Serviço de Medicina Interna, Hospital de Vila Real, Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal

Avenida da Noruega, Lordelo, 5000-508 Vila Real

Recebido / Received: 2024/02/15

Aceite / Accepted: 2023/04/07

Publicado / Published: 2024/09/26

REFERÊNCIAS

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: Listeria illnesses, deaths, and outbreaks--United States, 2009-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62:448-52.
- Jensen AK, Björkman JT, Ethelberg S, Kiiil K, Kemp M, Nielsen EM. Molecular Typing and Epidemiology of Human Listeriosis Cases, Denmark, 2002-2012. *Emerg Infect Dis.* 2016;22:625-33. doi: 10.3201/eid2204.150998.
- Hernandez-Milian A, Payeras-Cifre A. What is new in listeriosis? *Biomed Res Int.* 2014;2014:358051. doi: 10.1155/2014/358051.
- Johnson JE, Mylonakis E. Listeria monocytogenes. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 2543-49.
- Bajard S, Rosso L, Fardel G, Flandrois JP. The particular behaviour of Listeria monocytogenes under sub-optimal conditions. *Int J Food Microbiol.* 1996;29:201-11. doi: 10.1016/0168-1605(95)00031-3.
- Hohmann EL, Portnoy DA. Listeria monocytogenes Infections. In: Loscalzo J, Longo D, Kasper D, Hauser S, Jameson L, Fauci A, et al. *Harrison's Principles and Practice of Internal Medicine.* 20th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018. Ch. 146.
- Swaminathan B, Gerner-Smidt P. The epidemiology of human listeriosis. *Microbes Infect.* 2007;9:1236-43. doi: 10.1016/j.micinf.2007.05.011.
- Hof H. Listeria monocytogenes: a causative agent of gastroenteritis? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;20:369-73. doi: 10.1007/pl00011277.
- Gelfand MS, Swamy GK, Thompson JL. Epidemiology and pathogenesis of Listeria monocytogenes infection. UpToDate [acedido jun 2023] Disponível: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-listeria-monocytogenes-infection>
- Scallan E, Hoekstra RM, Angulo FJ, Tauxe RV, Widdowson MA, Roy SL, et al. Foodborne illness acquired in the United States--major pathogens. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:7-15. doi: 10.3201/eid1701.p111101.
- Freitag NE, Port GC, Miner MD. Listeria monocytogenes - from saprophyte to intracellular pathogen. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7:623-8. doi: 10.1038/nrmicro2171.
- Silk BJ, Date KA, Jackson KA, Pouillot R, Holt KG, Graves LM, et al. Invasive listeriosis in the Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet), 2004-2009: further targeted prevention needed for higher-risk groups. *Clin Infect Dis.* 2012;54 Suppl 5:S396-404. doi: 10.1093/cid/cis268.
- Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, Cazenave B, Pilmis B, Henry B, et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:510-9. doi: 10.1016/

- S1473-3099(16)30521-7.
14. Eckburg PB, Montoya JG, Vosti KL. Brain abscess due to *Listeria monocytogenes*: five cases and a review of the literature. *Medicine*. 2001;80:223-35. doi: 10.1097/00005792-200107000-00001.
 15. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine*. 1998;77:313-36. doi: 10.1097/00005792-199809000-00002.
 16. Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SG, Spanjaard L, de Gans J. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1233-8. doi: 10.1086/508462.
 17. Gelfand MS, Swamy GK, Thompson JL. Clinical manifestations and diagnosis of *Listeria monocytogenes* infection. UpToDate [accedido jun 2023] Disponível: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-listeria-monocytogenes-infection?>
 18. Gelfand MS, Thompson JL, Swamy GK. Treatment and prevention of *Listeria monocytogenes* infection. UpToDate [accedido jun 2023] Disponível: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-listeria-monocytogenes-infection>
 19. Cherubin CE, Appleman MD, Heseltine PN, Khayr W, Stratton CW. Epidemiological spectrum and current treatment of listeriosis. *Rev Infect Dis*. 1991;13:1108-14. doi: 10.1093/clinids/13.6.1108.
 20. Kvistholm Jensen A, Simonsen J, Ethelberg S. Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of Listeriosis: A Nationwide Registry-based Case-Control Study. *Clin Infect Dis*. 2017;64:845-51. doi: 10.1093/cid/ciw860.
 21. Armstrong RW, Fung PC. Brainstem encephalitis (rhombencephalitis) due to *Listeria monocytogenes*: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1993;16:689-702. doi: 10.1093/clind/16.5.689.
 22. Arias Miranda IM, Nuño Mateo FJ, Noval Menéndez J, Fonseca Aizpuru EM, Menéndez Calderón MJ. Listeriosis en el adulto. Revisión de 10 casos. *An Med Interna*. 2004;21:75-8. doi: 10.4321/s0212-71992004000200006.
 23. Nolla-Salas J, Almela M, Gasser I, Latorre C, Salvadó M, Coll P. Spontaneous *Listeria monocytogenes* peritonitis: a population-based study of 13 cases collected in Spain. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1507-11. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05798.x.
 24. Spyrou N, Anderson M, Foale R. *Listeria* endocarditis: current management and patient outcome--world literature review. *Heart*. 1997;77:380-3. doi: 10.1136/hrt.77.4.380.
 25. Summa C, Walker SA. Endocarditis Due to *Listeria monocytogenes* in an Academic Teaching Hospital: Case Report. *Can J Hosp Pharm*. 2010;63:312-4. doi: 10.4212/cjhp.v63i4.935..
 26. Lorber B. Listeriosis. *Clin Infect Dis*. 1997;24:1-9; quiz 10-1. doi: 10.1093/clinids/24.1.1.
 27. Angelo KM, Jackson KA, Wong KK, Hoekstra RM, Jackson BR. Assessment of the Incubation Period for Invasive Listeriosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63:1487-9. doi: 10.1093/cid/ciw569.
 28. Beach C. CDC reveals deadly outbreak traced to hard-boiled egg production plant. *Food Safety News*. 2019; 18.

Gestão da Hipercalemia em Contexto de Urgência: Recomendações de Boas Práticas Geradas por Metodologia de Consenso

Management of Hyperkalemia in an Emergency Situation: Best Practices Recommendations Driven by Consensus Methodology

Maria da Luz Brazão¹ , Ana Sá Sousa^{2,3,4} , Cristina Marujo⁵ , Inês Fortuna² , Isabel Almeida^{6,7} , José Luís Almeida⁸, Nuno Bernardino Vieira^{9,10} , Susana Neves Marques¹¹ 

Resumo:

Introdução: A hipercalemia (HK) é caracterizada por níveis serológicos elevados de potássio e é frequente em doentes com doença renal crónica, diabetes *mellitus* e doenças cardiovasculares, aumentando o risco de complicações cardíacas e morte. Estudos de evidência em mundo real sublinham a necessidade de otimizar a gestão da hipercalemia, no entanto, não existe consenso nesta área, especialmente em relação a novos medicamentos. O nosso objetivo é estabelecer um consenso entre profissionais de saúde em Portugal relativamente à gestão eficaz da HK em situações de urgência e fornecer recomendações para a adoção de melhores práticas.

Métodos: Este estudo qualitativo baseou-se no método Delphi. Especialistas identificaram cinco tópicos relacionados com a gestão da HK e definiram 25 afirmações sobre o seu tratamento. Entre julho e agosto de 2023, foi distribuído um questionário online com as afirmações por médicos que atuam frequentemente no serviço de urgência. O consenso foi definido quando pelo menos 65% dos inquiridos indicaram concordância ou forte concordância com cada afirmação. O inquérito inicial obteve resultados consistentes, obviando a necessidade de rondas suplementares.

Resultados: Participaram 63 médicos especialistas. Observou-se um consenso muito elevado, de mais de 90% dos participantes a concordarem ou a concordarem fortemente com 19 das 25 afirmações. Estas estabelecem que a HK é uma condição crítica para os doentes com doença renal crónica, particularmente para os com taxa de filtração glomerular inferior, idosos e doentes que medicados com inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e bloqueadores dos recetores da angiotensina II, entre outros. Houve concordância também sobre o aumento de risco de mortalidade associado à HK, que acresce em doentes com comorbilidades ou HK prolongada. As afirmações relativas ao ciclossilicato de zircónio de sódio, o patirómero e tratamento com insulina tiveram os níveis de consenso mais baixos.

Conclusão: Foi alcançado um consenso entre profissionais de saúde em Portugal relativamente à gestão eficaz da HK. Os especialistas formularam recomendações que destacam aspetos fundamentais para a gestão da HK em situações de urgência. A implementação destas recomendações poderá melhorar a prestação de cuidados médicos harmonizados e baseados na evidência, bem como os resultados clínicos.

Palavras-chave: Consenso; Hipercalemia/diagnóstico; Hipercalemia/tratamento farmacológico; Polímeros; Potássio; Silicatos; Sistema Renina-Angiotensina; Técnica Delphi.

Abstract:

Introduction: Hyperkalemia (HK) is characterized by elevated serum potassium levels and is common in patients with chronic kidney disease, diabetes mellitus and cardiovascular diseases. Severe hyperkalemia increases the risk of cardiac disturbances and mortality. Real-world studies and international expert groups highlight the urgent need to optimize hyperkalemia management however, consensus in this area is lacking, especially concerning new drugs. We aim to establish a consensus among healthcare professionals in Portugal regarding the effective management of HK in emergency settings. Additionally, we aim to provide recommendations for the adoption of best practices in emergency care.

¹ Internal Medicine Department, Hospital Central do Funchal, SESARAM, Funchal, Madeira, Portugal.

² MTG Research and Development Lab, Porto, Portugal.

³ CINTESIS@RISE, Health Research Network, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal.

⁴ MEDCIDS - Department of Community Medicine, Information and Health Decision Sciences, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal.

⁵ Emergency Department, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal.

⁶ Clinical Immunology Unit, Department of Medicine, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal.

⁷ Multidisciplinary Unit for Biomedical Investigation, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Portugal.

⁸ Internal Medicine Department, Hospital Vila Nova de Gaia/Espinho, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Portugal.

⁹ Internal Medicine Department, Centro Hospitalar Universitário do Algarve, Hospital de Portimão, Portimão, Portugal.

¹⁰ Algarve Biomedical Center, Faro, Portugal.

¹¹ Internal Medicine Department, Centro Hospitalar de Setúbal, Setúbal, Portugal.

<https://doi.org/10.24950/rspmi.2527>

Methods: This qualitative study was based on Delphi consensus. A panel of experts collaboratively identified and discussed five main topics related to HK management and defined 25 treatment statements. An online questionnaire was distributed to doctors who frequently handle emergencies between July and August 2023. A consensus was defined when at least 65% of respondents indicated agreement or strong agreement with a statement. The initial round produced high agreement levels, obviating the need for additional survey rounds.

Results: A total of 63 specialist doctors participated in the online questionnaire. There was a very high consensus, with over 90% of participants either agreeing or strongly agreeing with 19 of the 25 statements. These establish that HK is a critical concern for patients with chronic kidney disease, particularly those with a lower estimated glomerular filtration rate (eGFR), elderly population and patients on medications such as inhibitor renin-angiotensin-aldosterone system (iRAAS), angiotensin II receptor blockers (ARBs), mineralocorticoid-receptor antagonists (MRAs), or potassium-sparing diuretics. They also agree that HK is associated with higher mortality risk, which increases in individuals with underlying conditions or prolonged HK. Statements regarding potassium management involving sodium zirconium cyclosilicate (SZC), patiomer, scavengers in patients on iRAAS, and related to insulin treatment had the lowest consensus levels.

Conclusion: A robust consensus among Portuguese healthcare professionals regarding effective HK management in emergency settings was achieved. Experts collaboratively formulated recommendations covering key aspects of the management of HK in emergency settings. Implementing these recommendations will enhance the delivery of harmonized evidence-based medical care and the improvement of clinical outcomes.

Keywords: Consensus; Delphi Technique; Hyperkalemia/diagnosis; Hyperkalemia/drug therapy; Polymers; Potassium; Renin-Angiotensin System; Silicates.

Introduction

Hyperkalemia (HK) is a medical condition characterized by abnormally high levels of serum potassium (K⁺).¹ HK is most commonly caused by reduced urinary excretion of potassium, which is often observed in patients with kidney diseases such as chronic kidney disease (CKD). Other risk factors for HK include male gender, non-black race, lower body mass index, advanced age, smoking, a history of diabetes mellitus, coronary artery disease, or heart failure, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, and potassium-sparing diuretics.²⁻⁵ The most commonly used definition for the severity of HK can be classified as mild (>5.0

to <5.9 mEq/L), moderate (6.0 to 6.4 mEq/L), and severe at thresholds (>6.5 mEq/L).⁶

HK can lead to serious electrophysiological disturbances, such as cardiac arrhythmias. Specifically, severe HK is an independent predictor of hospitalizations, in-hospital mortality, and all-cause mortality.⁴⁻⁷ It is also important to note that chronic HK can be asymptomatic, so it is important to frequently monitor these patients to detect any changes and prevent potential complications.¹⁻⁷ An increase in K⁺ has several consequences for myocardial action potential, so HK can manifest with different types of electrocardiogram (ECG) abnormalities.^{1,5,7-9}

The treatment of acute HK requires various procedures aiming at preventing or minimizing electrophysiological effects on the heart to reduce the immediate risk of arrhythmias.⁹ This requires intravenous access, continuous cardiac monitoring through ECG, quantifying the absolute concentration of potassium in the blood, as well as the rate of increase in its concentration. However, neither serum potassium levels nor ECG alone are sufficient to determine the need for treatment, and the physician must consider the clinical context. To minimize the damage caused by HK, it is necessary to stabilize cardiac cell membranes, shift extracellular K⁺ into cells (or redistribution), and eliminate K⁺ from the body.¹⁰ One way to do this is through the administration of certain potassium-binding medications.

This part of HK treatment is particularly subject to a lack of consensus among healthcare professionals.^{7,8} This is particularly evident when considering the introduction of new potassium-binding drugs and their application in patients suffering from HK due to CKD or adverse effects of prevalent medications, notably the renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi).^{2,3} Real-world studies show additional evidence in this regard. The observational REVEAL-ED study found that treatment decisions by healthcare professionals were often influenced by initial potassium levels in patients and confirmed the lack of a standardized treatment protocol for HK in emergency settings, echoing findings from previous studies.¹¹

Defining how to optimally manage HK is crucial. In August 2021, experts from Europe and North America formed a steering group, both cardiologists and nephrologists, aiming to address HK management in cardiorenal disease.¹² Current clinical guidelines recommend different procedures to protect the heart and to eliminate K⁺ and protect the heart allowing for the reversion of the pro-arrhythmogenic effects.^{13,14} In an emergency situation, it is essential to begin dialysis treatment, but there are logistical challenges that need to be addressed before starting this treatment.¹² Despite the existence of some statements regarding the treatment of HK, there is still no unanimous agreement on ideal practices among the Portuguese medical community.^{11,13}

This study aims to define a consensus on the effective management of HK in Portuguese emergency settings among healthcare professionals. Secondly, we aim to develop a comprehensive visual tool with recommendations

to facilitate the understanding and implementation of good practices in emergency setting, with the ultimate goal of improving patient outcomes and optimizing the management of HK-related emergencies.

Methods

This is an observational, cross-sectional qualitative study, based on the Delphi consensus methodology.^{15,16} Specifically, we assembled a panel of six Portuguese experts on HK management in emergency situations within the national context, including members of the “Núcleo de Estudos de Urgência e do Doente Agudo” and Directors of emergency care from different hospitals of the country. Based on the European Resuscitation Council Guidelines 2021,¹⁷ the experts identified five main topics: “Who is at risk?”, “Identification of hyperkalemia”, “Protect the heart”, “Remove K⁺ from the body” and “Prevention of hyperkalemia recurrence”. These topics were further discussed by the group and 25 statements to represent crucial applicable steps in the treatment of this clinical condition were defined (Table 1). These informed an anonymous online questionnaire developed using Google Forms.

The questionnaire was distributed through email, among doctors selected based on their expertise on attending HK-related emergencies. Participants were asked to indicate the level of agreement with each statement using a 5-point Likert scale (‘strongly disagree’, ‘disagree’, ‘neither agree or disagree’, ‘agree’, and ‘strongly agree’). The initial round lasted between July and August 2023. The consensus was defined by a concordance of at least 65% for those classified as “agree”/“strongly agree”. The questionnaire results were analyzed by the independent investigator to produce an agreement score for each statement. After this round, the results were reviewed by the expert panel. Survey iterations would be performed until the consensus threshold was achieved; however, due to the levels of agreement received after the first round, the expert panel agreed that further rounds were unnecessary.

Results

A total of 63 specialist doctors participated in the online questionnaire. All participants completed the entire questionnaire, with no missing values.

The 25 predefined statements reached a very high consensus (Fig. 1, Appendix). More than 90% participants agreed/strongly agreed with 19 statements and at least 66% agreed/strongly agreed with the remaining 6 statements. Statements 19, 21 and 23, related to the potassium management by the administration of SZC, patiromer and scavengers in patients on iRAAS, had the lowest consensus with 32%, 21% and 11% of “neither agree or disagree” answers, respectively. The highest rate of disagreement (disagree/strongly disagree) was 19% for statement 13, on insulin treatment. The remaining statements always had a low percentage of disagreement, with 56% of the statements having disagreement rates below 2%.

Table 1: Description of the predefined statements.

A - Who is at risk?	
Statement 1	Patients with a lower estimated glomerular filtration rate (eGFR) and treated with drugs to delay the progression of chronic kidney disease may experience hyperkalemia. When eGFR decreases by at least 15 mL/min, the likelihood of developing hyperkalemia doubles. The presence of a reduced eGFR is a high risk factor for the development of hyperkalemia.
Statement 2	Elderly patients are at risk of hyperkalemia due to decreased renin activity and decreased plasma aldosterone levels, as well as the frequent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in this population. However, this population may also present other risk factors for the development of hyperkalemia.
Statement 3	Patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors (iRAAS), angiotensin receptor antagonists (ARBs), mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) or potassium-sparing diuretics are at risk of hyperkalemia.
Statement 4	Patients with hyperkalemia have a higher mortality risk. Patients with hyperkalemia and heart failure, type 2 diabetes mellitus or chronic kidney disease have an even higher risk of mortality. The longer the time in hyperkalemia, the greater the risk of mortality.
B - Identification of hyperkalemia	
Statement 5	Hyperkalemia is a medical condition characterized by abnormal serum potassium levels (> 5 mEq/L). The most commonly used definition classifies hyperkalemia according to severity as mild (>5.0 to <5.9 mEq/L), moderate (6.0 to 6.4 mEq/L) and severe at thresholds (≥6 .5 mEq/L)
Statement 6	If hyperkalemia is suspected and if the patient is not in cardiac arrest, the ABCDE approach (“Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure”) should be used, other altered clinical parameters should be corrected and access should be placed. intravenous. At the same time, causes of pseudohyperkalemia (e.g. hemolysis, etc.) must be excluded.
Statement 7	In the presence of moderate (6.0 to 6.4 mEq/L) or severe (≥6.5 mEq/L) hyperkalemia, it is essential to perform an ECG, in order to assess the need to apply measures to stabilize the membrane.
Statement 8	In the absence of electrophysiological changes, measures must be taken to promote the movement of potassium into the cells.

C - Protect the heart	
Statement 9	In the presence of electrocardiographic changes (such as, for example, increased T wave amplitude, QRS widening, PR prolongation, flattening and loss of P wave and sinusoidal waves) it is necessary to promote rapid intravenous administration of calcium gluconate or calcium chloride, with the aim of stabilizing the cell membrane in order to prevent the occurrence of arrhythmias.
Statement 10	In order to identify, avoid or reverse the potentially arrhythmogenic effects caused by hyperkalemia, in addition to intravenous therapeutic intervention, it is also necessary to carry out continuous cardiac monitoring.
Statement 11	The need to stabilize the membrane should not condition the initiation of measures to promote the movement of potassium into the cells.
Statement 12	An assessment of cardiac function and possible urinary tract obstructions must be carried out, as well as an assessment of the patient's hydration status.
Statement 13	To promote the movement of potassium into cells, administration of 10 IU of rapid-acting insulin + 25 g of glucose (for example, a 250 mL solution of 10% glucose) should be administered in 15-30 minutes. If blood glucose is found to be higher than 250 mg/dL, this glucose procedure should not be applied. Start of action: 30 minutes; Duration of action: 2-4 hours.
Statement 14	In patients without hyperglycemia (glucose levels < 250 mg/dL) and to avoid post-treatment hypoglycemia, insulin treatment must be accompanied by the administration of 25 g of glucose (50 mL of a 50% solution) within 5 hours.
Statement 15	In the presence of severe hyperkalemia, a beta-2 agonist should be used, such as salbutamol 10-20 mg nebulized. Onset of action: 15-30 minutes; Duration of action: 4-6 h).
Statement 16	In the presence of metabolic acidosis (pH<7.1 and HCO ₃ <10), intravenous administration of 50-100 mmol of sodium bicarbonate should be considered.
D - Remove K+ from the body	
Statement 17	Diuretics may be considered for the treatment of mild to moderate hyperkalemia in individuals with adequate renal function. In patients with volume overload or hypertension, it may be possible to administer furosemide 40 mg or an equivalent dose of another diuretic one or more times. In some cases, it may be necessary to apply furosemide infusion continuously. It is necessary to consider the risk of hypovolemia and worsening of renal function.
Statement 18	Oral administration of potassium scavengers can promote the removal of excess potassium from the body, depending on their availability and the intended objective.

Statement 19	The administration of sodium zirconium cyclosilicate (SZC) (10 g tid for 48 hours) reduces serum potassium concentrations after 1 hour and normokalemia can be achieved, in most patients, within a period of 24 to 48 hours.
Statement 20	The use of cation exchange resins, such as sodium polystyrene sulfonate or calcium polystyrene sulfonate (onset of action > 4 hours), may be considered.
Statement 21	Administration of patiromer (8.4, 16.8, or 25.2 g) may be considered (onset of action: 4-7 hours).
Statement 22	If it is impossible to achieve the potassium reduction objectives using the previous strategies, emergency dialysis should be considered, as long as it is available and the patient has criteria for it.
E- Prevention of hyperkalemia recurrence	
Statement 23	The administration of potassium scavengers is indicated as a strategy after initiating iRAAS therapy in patients at high risk of hyperkalemia and can be used when initiating or increasing iRAAS titration. iRAAS dose reduction or discontinuation should be performed as a last resort.
Statement 24	In patients with chronic kidney disease or heart failure, a post-event assessment must be carried out to allow the reintroduction of prognosis-modifying therapies and the risk of recurrence to be reassessed.
Statement 25	Hyperkalemia recurrence events are common, especially in the first 6 months after discharge. Persistent and recurrent increase in potassium values is associated with a high risk of mortality.

Based on these highly consensual 25 statements, the involved experts developed a visual tool with the recommendations for the management of HK in an emergency context (Fig. 2). Consensus was defined as at least 65% of agree/strongly agree.

Discussion

The results show strong recognition that HK is predictable, treatable and manageable through treatment optimization. This study yielded consistent results on the 25 predefined statements related to HK management in Portuguese emergency settings. Notably, statements regarding the administration of SZC, patiromer and potassium scavengers in patients on iRAAS treatment had the lowest consensus levels and the statement with the highest rate of disagreement was about insulin treatment. The results obtained informed the recommendations presented in Fig. 2.

There is overall consensus on the populations in higher risk of HK and poor clinical outcomes. HK is a critical concern for

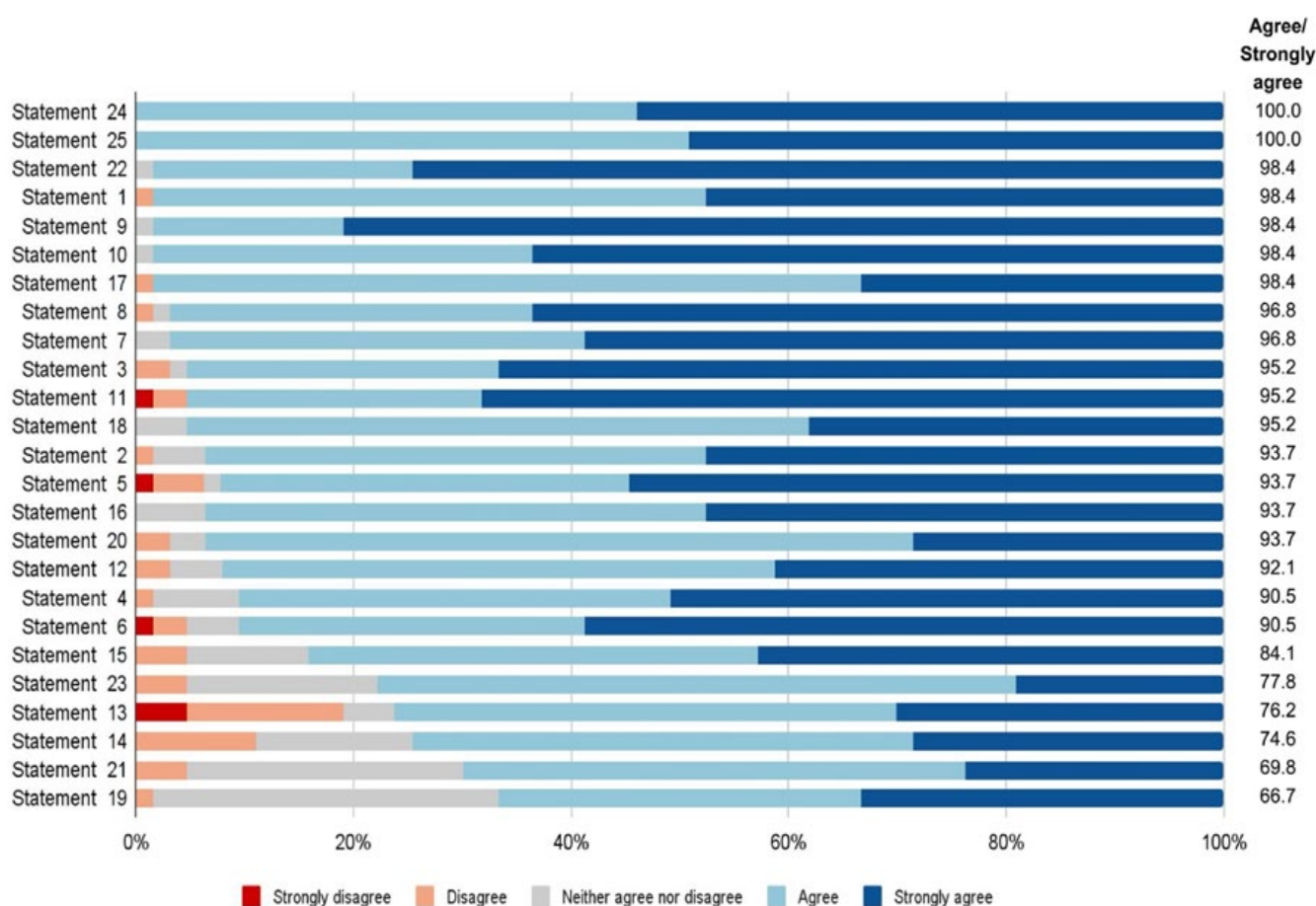


Figure 1: Percentage of responses to each statement (n = 63) and percentage of consensus.

patients with chronic kidney disease, particularly those with a lower eGFR.

Also, that the elderly population faces an elevated risk due to factors like reduced renin activity, decreased plasma aldosterone levels, and the frequent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Moreover, patients on medications such as iRAAS, ARBs, MRAs, or potassium-sparing diuretics are also susceptible to hyperkalemia. Importantly, hyperkalemia is associated with higher mortality risk, and individuals with both hyperkalemia and underlying conditions like heart failure, type 2 diabetes, or chronic kidney disease face even greater mortality risks. Additionally, prolonged exposure to hyperkalemia further escalates mortality risk, underscoring the importance of prompt management and monitoring. These results are in line with literature. The risk factors associated with hyperkalemia, including reduced eGFR, advanced age, medication use, and underlying medical conditions like heart failure, diabetes, and chronic kidney disease, are widely recognized in medical literature.⁸ The increased mortality risk associated with hyperkalemia, especially in patients with comorbidities, is also well-documented.

Regarding lower agreement on the management of potassium elevation in patients with CKD on iRAAS treatment is in line with the general uncertainty on this subject. This is particularly

evident when considering the introduction of new potassium-binding drugs (such as SZC and patiromer) or adverse effects of prevalent medications such as iRAAS.^{7,8} The medical community lacks consistent guidelines on managing HK in cardio-renal patients, leading to varied practices among cardiologists and nephrologists.¹⁸ The use of iRAAS is critical for the kidney and cardiovascular protection in patients with chronic kidney disease.¹⁴ However, these agents can lead to hyperkalemia, and the risk may be potentially enhanced in patients with high potassium levels such as patients receiving potassium-sparing diuretics and potassium supplements, concomitantly with iRAAS.¹² Clear strategies to minimize hyperkalemia risk that do not interfere with optimal iRAAS therapy should be prioritized in patients with CKD. These strategies may include the use of potassium-binders, based on evidence of these agents to effectively achieve normokalemia while optimizing RAASi treatment¹⁸ however their adoption is not yet widely applied, possibly due to limited access to these potassium binders.¹⁹ Interestingly, in individuals with CKD, there is a lower risk of death related to high potassium levels when compared to those with normal kidney function. However, it is important to note that in CKD situations, high potassium still significantly increases the risk of both short-term and long-term mortality.⁵

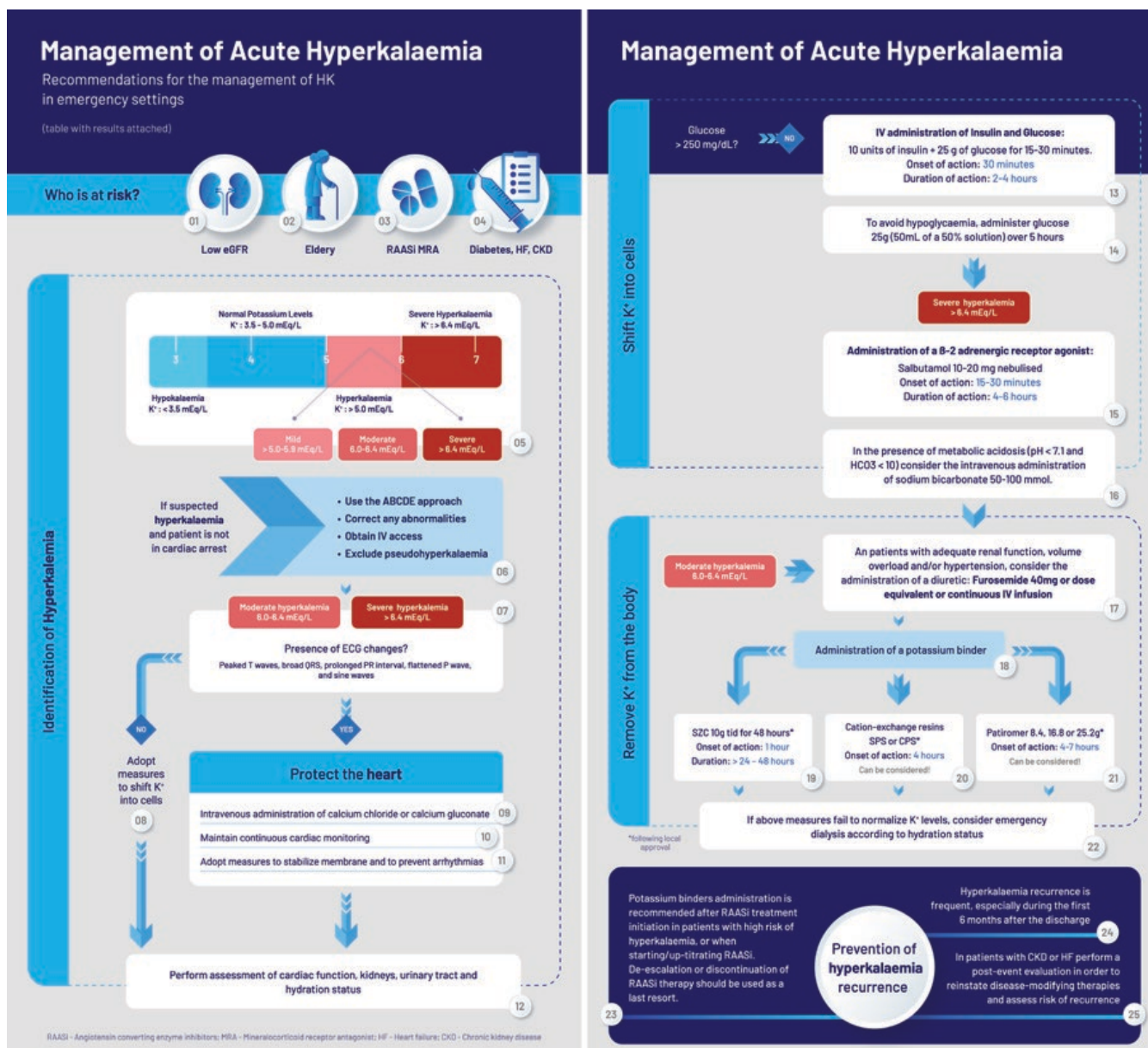


Figure 2: Recommendations for the management of hyperkalaemia in emergency settings.

The insulin-glucose treatment to manage HK is less consensual than other statements which may be related to the risk of hypoglycemia after treatment.¹⁵ Patients in higher risk of post treatment hypoglycemia include age (>60 years old), pretreatment blood glucose ≤ 100 mg/dL (≤ 5.6 mmol/L), and pretreatment potassium > 6 mmol/L.¹⁶ In high-risk groups glucose must be monitored for at least 4-6 hours after administration.

This study illustrates a high degree of alignment among experts, emphasizing the potential for improving HK management in emergency contexts. However, it has some limitations, namely a potential selection bias as the participants in the consensus process are all internal medicine specialists. It would be valuable to explore the perspectives of cardiologists and nephrologists despite their attendance in general emergency rooms being less common in the Portuguese context. One

might suggest that setting a more stringent consensus criteria would necessitate an additional round for achieving more robust results. The decision to conduct only one round was based on the observation that the results obtained already reflected significant consensus among the experts, surpassing the 65% cut-off point for consensus. Nonetheless, we acknowledge that additional rounds could potentially enrich the dialogue among experts and further strengthen the study's findings. However, it's important to note that the Delphi consensus method commonly encompasses a range of 55% to 100%, with the standard threshold typically considered at 70%.^{15,16}

Conclusion

This study established a consensus on the effective management of HK in Portuguese emergency settings among 63

healthcare professionals. Our panel of distinguished Portuguese experts has worked collaboratively to formulate and endorse recommendations, covering critical aspects including the epidemiology, underlying mechanisms, optimal management, and treatment strategies for acute HK. Remarkably, most of the statements reached consensus levels of at least 90% agreement, which reinforces the credibility and reliability of our recommendations. We have also developed a visually informative tool, designed to foster a more unified clinical approach among Portuguese health professionals. We believe the implementation of these recommendations will contribute for optimization of the management of HK-related emergencies, improving patient clinical outcomes. ■

Acknowledgments

The authors thank Ana Catarina Gomes, João Couceiro and Julieta Maciel from AstraZeneca Portugal, for their critical review and substantial contributions to this manuscript; and to Rita Lopes from MTG Research and Development Lab for her critical review of this manuscript.

Declaração de Contribuição

MLB, CM, IA, JLA, NBV, SNM - Participaram como peritos e deram feedback crítico sobre o documento.

ASS - Feedback crítico e edição do manuscrito.

IF - Conceção do estudo, recolha de dados, redação do rascunho do manuscrito

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Contributorship Statement

MLB, CM, IA, JLA, NBV, SNM - Participated as experts, provided critical feedback of the paper.

ASS - Critical feedback and editing of the manuscript.

IF - Participated as experts, provided critical feedback of the paper.

All authors approved the final draft.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho foi suportado pela AstraZeneca Portugal (ref 2023/0060).

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This study was funded by AstraZeneca Portugal (ref 2023/0060).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant, or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Provenance and Peer Review: Commissioned; Without externally peer-reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0 No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Ana Sá Sousa – ana.sasousa@mtg.pt

MTG Research and Development Lab, Porto, Portugal

Rua Professor Joaquim Bastos, 102, 2A, 4200-604 Porto

Recebido / Received: 2024/01/24

Aceite / Accepted: 2024/04/01

Publicado / Published: 2024/09/26

REFERENCES

- Gilligan S, Raphael KL. Hyperkalemia and Hypokalemia in CKD: Prevalence, Risk Factors, and Clinical Outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24:315-8. doi: 10.1053/j.ackd.2017.06.004.
- Mushiyakh Y, Dangaria H, Qavi S, Ali N, Pannone J, Tompkins D. Treatment and pathogenesis of acute hyperkalemia. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2012;1. doi: 10.3402/jchimp.v1i4.7372.
- Bianchi S, Aucella F, De Nicola L, Genovesi S, Paoletti E, Regolisti G. Management of hyperkalemia in patients with kidney disease: a position paper endorsed by the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol.* 2019;32:499-516. doi: 10.1007/s40620-019-00617-y.
- Gorri JL, D'Marco L, Pastor-González A, Molina P, Gonzalez-Rico M, Puchades MJ, et al. Long-term mortality and trajectory of potassium measurements following an episode of acute severe hyperkalaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37:522-30. doi: 10.1093/ndt/gfab003.
- Kovesdy CP, Matsushita K, Sang Y, Brunskill NJ, Carrero JJ, Chodick G, et al. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. *Eur Heart J.* 2018;39:1535-42. doi: 10.1093/eurheartj/ehy100.
- Rafique Z, Peacock F, Armstead T, Bischof JJ, Hudson J, Weir MR, et al. Hyperkalemia management in the emergency department: An expert panel consensus. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2021;2:e12572. doi: 10.1002/emp2.12572.
- Weinstein J, Girard LP, Lepage S, McKelvie RS, Tennankore K. Prevention and management of hyperkalemia in patients treated with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *CMAJ.* 2021;193:E1836-41. doi: 10.1503/cmaj.210831.
- Palmer BF, Carrero JJ, Clegg DJ, Colbert GB, Emmett M, Fishbane S, et al. Clinical management of hyperkalemia. *Mayo Clin Proc.* 2021;96:744-62. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.06.014.
- Best practices in managing hyperkalemia in chronic kidney disease. In: National Kidney Foundation website [Internet]. [cited 5 Apr 2023]. Available: <https://www.kidney.org/sites/default/files/02-10-7259%20Hyperkalemia%20Tool.pdf>
- Long B, Warix JR, Koyfman A. Controversies in management of hyperkalemia. *J Emerg Med.* 2018;55:192-205. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.04.004.
- Rosano GM, Tamargo J, Kjeldsen KP, Lainscak M, Agewall S, Anker SD, et

- al. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2018;4:180-8. doi: 10.1093/ehjcvp/pvy015.
12. Mohamed Pakkir Maideen N, Balasubramanian R, Muthusamy S, Nallasamy V. An Overview of Clinically Imperative and Pharmacodynamically Significant Drug Interactions of Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) Blockers. *Curr Cardiol Rev.* 2022;18:e110522204611. doi: 10.2174/1573403X18666220511152330.
 13. Silva-Cardoso J, Brito D, Frazão JM, Ferreira A, Bettencourt P, Branco P, et al. Management of RAASi-associated hyperkalemia in patients with cardiovascular disease. *Heart Fail Rev.* 2021;26:891-6. doi: 10.1007/s10741-020-10069-3.
 14. Fravel MA, Meaney CJ, Noureddine L. Management of Hyperkalemia in Patients with Chronic Kidney Disease Using Renin Angiotensin Aldosterone System Inhibitors. *Curr Hypertens Rep.* 2023;25:395-404. doi: 10.1007/s11906-023-01265-1.
 15. Moussavi K, Fitter S, Gabrielson SW, Koyfman A, Long B. Management of hyperkalemia with insulin and glucose: pearls for the emergency clinician. *J Emerg Med.* 2019;57:36-42. doi: 10.1016/j.jemermed.2019.03.043.
 16. Kijprasert W, Tarudeeyathaworn N, Loketkrawee C, Pimpaporn T, Pattarasettaseranee P, Tangsuwanaruk T. Predicting hypoglycemia after treatment of hyperkalemia with insulin and glucose (Glu-K60 score). *BMC Emerg Med.* 2022;22:179. doi: 10.1186/s12873-022-00748-9.
 17. Lott C, Truhlár A, Alfonzo A, Barelli A, González-Salvado V, Hinkelbein J, et al. ERC Special Circumstances Writing Group Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation.* 2021;161:152-219. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.011. Erratum in: *Resuscitation.* 2021;167:91-92.
 18. De Nicola L, Ferraro PM, Montagnani A, Pontremoli R, Dentali F, Sesti G. Recommendations for the management of hyperkalemia in patients receiving renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Intern Emerg Med.* 2023;19:295-306. doi: 10.1007/s11739-023-03427-0.
 19. Burton JO, Coats AJS, Kovesdy CP, Palmer BF, Piña IL, Rosano G, et al. An international Delphi consensus regarding best practice recommendations for hyperkalaemia across the cardiorenal spectrum. *Eur J Heart Fail.* 2022;24:1467-77. doi: 10.1002/ejhf.2612.

Appendix

Appendix: Results of the first round of the Delphi questionnaire (n=63).

Statements, n %	Strongly disagree		Disagree		Neither agree nor disagree		Agree		Strongly agree		Agree/ Strongly agree	
Statement 1	0	0.0	1	1.6	0	0.0	32	50.8	30	47.6	62	98.4
Statement 2	0	0.0	1	1.6	3	4.8	29	46.0	30	47.6	59	93.7
Statement 3	0	0.0	2	3.2	1	1.6	18	28.6	42	66.7	60	95.2
Statement 4	0	0.0	1	1.6	5	7.9	25	39.7	32	50.8	57	90.5
Statement 5	1	1.6	3	4.8	1	1.6	24	38.1	35	55.6	59	93.7
Statement 6	1	1.6	2	3.2	3	4.8	20	31.7	37	58.7	57	90.5
Statement 7	0	0.0	0	0.0	2	3.2	24	38.1	37	58.7	61	96.8
Statement 8	0	0.0	1	1.6	1	1.6	21	33.3	40	63.5	61	96.8
Statement 9	0	0.0	0	0.0	1	1.6	11	17.5	51	81.0	62	98.4
Statement 10	0	0.0	0	0.0	1	1.6	22	34.9	40	63.5	62	98.4
Statement 11	1	1.6	2	3.2	0	0.0	17	27.0	43	68.3	60	95.2
Statement 12	0	0.0	2	3.2	3	4.8	32	50.8	26	41.3	58	92.1
Statement 13	3	4.8	9	14.3	3	4.8	29	46.0	19	30.2	48	76.2
Statement 14	0	0.0	7	11.1	9	14.3	29	46.0	18	28.6	47	74.6
Statement 15	0	0.0	3	4.8	7	11.1	26	41.3	27	42.9	53	84.1
Statement 16	0	0.0	0	0.0	4	6.3	29	46.0	30	47.6	59	93.7
Statement 17	0	0.0	1	1.6	0	0.0	41	65.1	21	33.3	62	98.4
Statement 18	0	0.0	0	0.0	3	4.8	36	57.1	24	38.1	60	95.2
Statement 19	0	0.0	1	1.6	20	31.7	21	33.3	21	33.3	42	66.7
Statement 20	0	0.0	2	3.2	2	3.2	41	65.1	18	28.6	59	93.7
Statement 21	0	0.0	3	4.8	16	25.4	29	46.0	15	23.8	44	69.8
Statement 22	0	0.0	0	0.0	1	1.6	15	23.8	47	74.6	62	98.4
Statement 23	0	0.0	3	4.8	11	17.5	37	58.7	12	19.0	49	77.8
Statement 24	0	0.0	0	0.0	0	0.0	29	46.0	34	54.0	63	100.0
Statement 25	0	0.0	0	0.0	0	0.0	32	50.8	31	49.2	63	100.0

Um Caso Raro de Toxicidade Hepática Induzida por Dapagliflozina

A Rare Case of Dapagliflozin-Induced Hepatic Toxicity

Catarina Borges Fernandes , Paulo Torres Ramalho

Resumo:

A lesão hepática induzida por fármacos é uma situação clínica desafiadora no que respeita quer ao diagnóstico, quer ao tratamento. Apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas e a identificação da substância implicada é fundamental. Vários efeitos adversos foram associados à dapagliflozina, mas não o aumento das enzimas hepáticas. Os autores apresentam o caso de uma mulher de 71 anos, diabética, que desenvolveu náuseas e dor abdominal um mês após aumentar a dose de dapagliflozina. Verificou-se elevação das enzimas hepáticas, sem evidência de causa obstrutiva nos exames de imagem. Foram excluídas outras causas de doença hepática e a biópsia hepática favoreceu a etiologia tóxica/medicamentosa. Verificou-se normalização das enzimas hepáticas após a suspensão da dapagliflozina. A lesão hepática associada aos inibidores da proteína transportadora sódio-glicose 2 é muito rara e os autores pretendem aumentar a consciencialização sobre os potenciais efeitos hepatotóxicos da dapagliflozina, alertando para um diagnóstico precoce e tratamento adequado.

Palavras-chave: Dapagliflozina; Inibidores da Proteína Transportadora Sódio-Glicose 2/efeitos adversos; Lesão Hepática Induzida por Fármacos.

Abstract:

Drug-induced liver injury is a challenging clinical condition in terms of both diagnosis and treatment. It presents a wide range of clinical manifestations, and identification of the implicated substance is crucial. Several adverse effects have been described in association with dapagliflozin, but not liver enzyme elevation. The authors present the case of a 71-year-old diabetic woman who developed gastrointestinal symptoms one month after increasing the dose of dapagliflozin. Liver enzyme elevation was observed, without evidence of obstructive causes on imaging exams. Other causes of liver disease were excluded, and liver biopsy favored a toxic/drug etiology. Liver enzyme normalization was observed after discontinuation of dapagliflozin. Liver injury associated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors is very rare, and the authors aim to raise awareness about the potential hepatotoxic effects of

dapagliflozin, highlighting the importance of early diagnosis and appropriate treatment.

Keywords: Chemical and Drug Induced Liver Injury; Dapagliflozin; Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors/adverse effects.

Introduction

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT-2 inhibitors) prevent the reabsorption of glucose in the proximal renal tubule, resulting in renal excretion of glucose and subsequent reduction in serum levels. They have demonstrated evidence in decreasing cardiovascular complications, mortality, and the risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).¹⁻³ Several adverse effects have been described, but none of these agents have been associated with liver enzyme elevation, and since their approval, there have only been rare and inconclusive reports of drug-induced liver injury (DILI) associated with this class.^{2,4} The authors present a rare case of a diabetic patient who developed DILI after increasing the dose of dapagliflozin.

Case Report

A 71-year-old woman presented with asthenia, anorexia, nausea, and abdominal pain for approximately 1 month. She had a history of T2DM and was taking metformin/dapagliflozin 1000/5 mg twice daily for at least 3 years (increased to three times daily two months prior), indapamide 1.5 mg/day, olmesartan 20 mg/day, amlodipine 5 mg/day for hypertension, and atorvastatin 20 mg/day for dyslipidemia. The patient denied alcohol, drug, or toxic substance consumption. On physical examination, she had jaundice and tenderness on abdominal palpation, without other noteworthy findings. Laboratory tests showed elevated markers of hepatocellular injury and cholestasis (aminotransferases >10 times the upper limit of normal (ULN), alkaline phosphatase and gamma-glutamyl transferase >8 and 46 times the ULN, respectively, and total bilirubin of 4.30 mg/dL, predominantly direct bilirubin). Inflammatory parameters were not elevated. Liver enzymes were normal before the increase in dapagliflozin dose, and the other medications had been part of her regular therapy for a long time. Thoracoabdominopelvic computed tomography revealed hepatic steatosis without other abnormalities. The patient was admitted with acute hepatitis, and all medications, including dapagliflozin, were discontinued.

Serviço de Medicina Interna, Hospital CUF Porto, Porto, Portugal.

<https://doi.org/10.24950/rsmpi.2520>

Table 1: Blood serologies (hepatotropic virus and bacteria).

Microorganism	Result	Interpretation
Hepatitis B virus	Negative HBsAg, HBsAb and HBeAb	No active infection
Hepatitis C virus	Negative IgG and IgM	No active infection
Hepatitis E virus	Negative IgG and IgM	No active infection
Hepatitis A virus	Negative IgG and IgM	No active infection
<i>Toxoplasma gondii</i>	Positive IgG, negative IgM	Previous infection
<i>Cytomegalovirus</i>	Positive IgG, negative IgM	Previous infection
Epstein-Barr virus	Positive IgG, negative IgM	Previous infection
Parvovirus B19	Negative IgG and IgM	No active infection
<i>Leptospira interrogans</i>	Positive IgG, negative IgM	Previous infection
<i>Treponema pallidum</i>	Negative IgG and IgM	No active infection

IgG – immunoglobulin G; IgM – immunoglobulin M; HBsAg – hepatitis B surface antigen; HBsAb – hepatitis B surface antibody; HBeAb – hepatitis B core antibody; Ag- antigen; Ab – antibody.

Blood cultures and serologies for hepatotropic pathogens were negative (Table 1). Autoimmune hepatitis was excluded, and no other relevant immunological alterations were identified (Table 2). There was no evidence of excess copper or iron. Magnetic resonance cholangiopancreatography did not reveal any abnormalities, including biliary obstruction. Based on the findings, DILI secondary to dapagliflozin became the most likely hypothesis. Liver biopsy showed trabecular architecture with portal fibrosis (moderate) and hepatitis lesions (mild), which, although nonspecific, could indicate a toxic/drug etiology (Fig. 1). Given the temporal relationship with the increase in dapagliflozin dose, the toxicity was attributed to this medication. The patient had a favorable outcome during hospitalization (Table 3; Fig. 2). One month after discharge, she was asymptomatic with normalization of liver enzymes

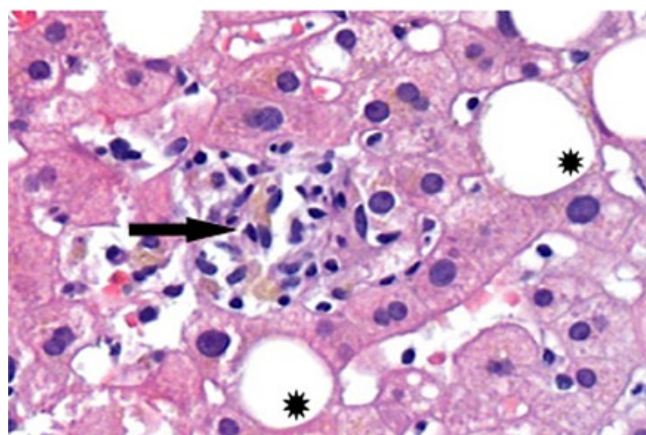


Figure 1: Liver parenchyma with Intralobular necro-inflammatory focus (arrow) and focal lesions of steatosis (stars).

Table 2: Immunology tests results.

Microorganism	Interpretation
Antinuclear antibodies	Positive (titer 1/160)
Antineutrophil cytoplasmic antibodies	Negative
Anti-smooth muscle antibody	Negative
Anti-Liver kidney microsomal type 1 (anti-LKM-1) antibodies	Negative
Anti-mitochondrial antibody	Negative

(Table 3; Fig. 2) and had resumed her previous medications (corresponding to D47 in Table 3), except for dapagliflozin, which was replaced with another class of antidiabetic agents (semaglutide and metformin), maintaining normal liver enzymes for over 2 months after reintroducing all medication (corresponding to D119 in Table 3). The RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method), which is a well-established tool in common use to quantitatively assess causality in cases of suspected DILI,⁵ was applied and the obtained result (total score of 8 points) suggests a probable degree of causality for the drug in question.

Table 3: Liver enzymes evolving pattern.

Microorganism	D0	D1	D2	D3	D4	D6	D8	D13	D26	D47	D119
AST (U/L)	653	495	413	229	153	93	56	44	30	20	18
ALT (U/L)	787	689	616	416	329	224	156	98	43	24	20
GGT (U/L)			3095	2564	2279	1906	1688	1565	610	77	37
FA (U/L)	978		895	714	634	550	487	498	205	91	54
BT (mg/dL)	4.3		3.1	2.6	2.45	1.55	1.34	1.18	1.25	1.30	1.00
BD (mg/dL)	3.12		2.22	1.75	1.59	1.04	0.83	0.64	0.53	0.76	0.42

AST - aspartate aminotransferase. ALT - alanine aminotransferase. GGT - gamma - glutamyl transferase, FA - alkaline phosphatase, BT – total bilirubin, BD – direct bilirubin.

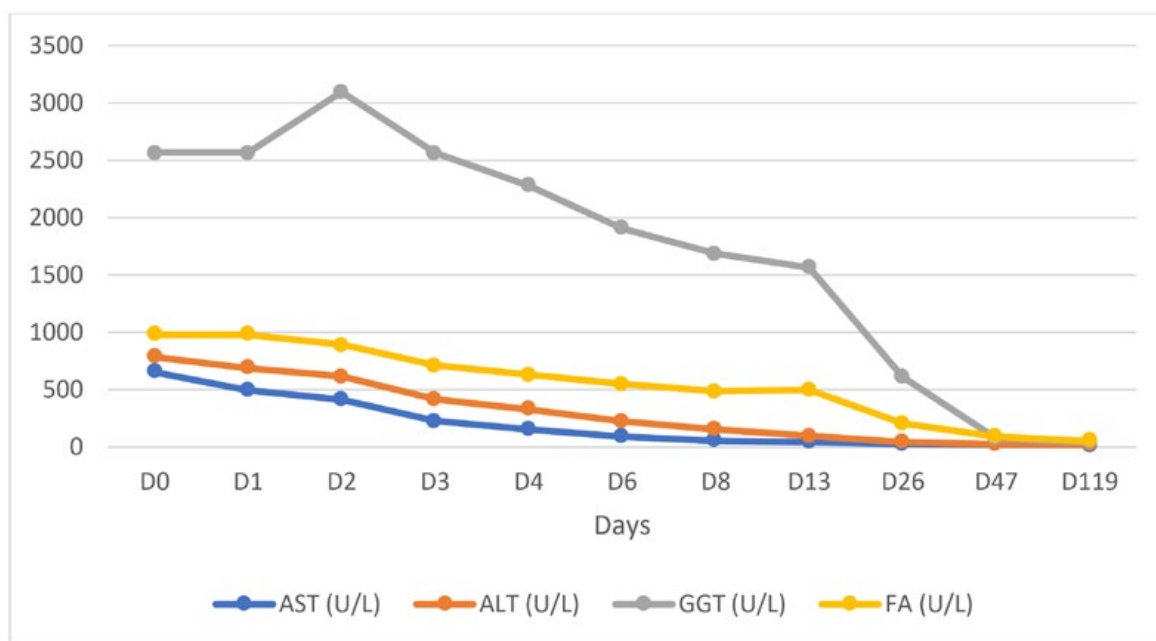


Figure 2: Liver enzymes evolving pattern: progressive normalization of liver enzymes during the hospitalization (13 days); after discharge (D47 - one month after discharge there was a complete normalization of the hepatic alterations) and 2 months after reintroducing all medication (D119), liver enzymes remain normal.

Discussion

DILI is a challenging clinical condition in terms of both diagnosis and treatment, and it is the most common cause of acute liver failure in developed countries.^{6,7} It presents a wide range of clinical manifestations, and identification of the implicated substance is crucial.⁴ Since DILI can be induced by many medications and dietary supplements, it can represent a diagnostic challenge, particularly in polymedicated patients, and is mainly based on the exclusion of other causes.^{1,6} In several large randomized clinical trials, dapagliflozin was not associated with liver enzyme elevation during treatment.² In fact, retrospective studies have shown that treatment with SGLT2 inhibitors was associated with a decrease in alanine aminotransferase levels, likely due to concomitant improvement in hepatic steatosis resulting from optimized glycemic control or weight loss, or both.² Since its approval and wider use, at least three reports of liver injury possibly associated with an SGLT2 inhibitor have been published, two of which were in patients with pre-established chronic liver disease.^{1,2,8} The pathogenesis of DILI secondary to dapagliflozin may be related to an idiosyncratic reaction triggered by dysregulated immune response, alteration of dapagliflozin metabolic pathways, or both.⁸ There is no specific biomarker capable of associating with SGLT2 toxicity.⁸ However, when a temporal relationship is observed between drug administration and the onset of hepatic alterations, the diagnosis becomes more evident, and the resolution of these alterations upon drug discontinuation favors the diagnosis of DILI.⁶ However, this diagnosis is not always evident, especially when it involves a substance for which there is no clear

evidence of its association with liver injury.¹ Liver biopsy can support the diagnosis of DILI through the histological pattern, which, along with the clinical history, laboratory data, and imaging exams, can corroborate the diagnosis after other causes have been excluded.^{1,6} However, it is necessary to consider that in polymedicated patients, concomitant drugs can affect susceptibility to DILI through drug interactions, either by modulating the metabolism of other drugs through induction, inhibition, or substrate competition, particularly in cytochrome reactions.⁸ This interaction can result in the hepatotoxic potential of a drug that, on its own, would not cause clinically relevant DILI.⁸ In this case, among the concomitant drugs that the patient was taking, statin seems to have the highest potential for modulating DILI.⁸ However, previous studies have shown a protective effect of statins against the progression to acute liver failure.⁸ Therefore, it is difficult to determine the true modulating role of concomitant drugs, but it is important to always consider their possible interaction. Confirmation of the DILI diagnosis requires patient follow-up and evaluation of clinical and laboratory evolution over time after drug withdrawal,¹ despite this, it cannot be fully established, and there is always some degree of doubt regarding the causality link, even if no other cause has been found. However, re-exposure for confirmation would not be ethically acceptable.

Conclusion

DILI associated with SGLT2 inhibitors is very rare, and although it has never been associated with acute liver failure or chronic hepatitis,² the authors aim to raise awareness about

the potential hepatotoxic effects of dapagliflozin, emphasizing the importance of early diagnosis and appropriate treatment, including immediate discontinuation of the drug. ■

Acknowledgements

To Professor Fátima Carneiro, for providing and contributing to the anatomopathological study of the liver biopsy.

Declaração de Contribuição

CBF, PTR – Desenho, Elaboração, análise e redação do manuscrito
Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Contributorship Statement

CBF, PTR – Designing, drafting, analysing and writing the manuscript
All authors approved the final version to be published.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2024. Reuse permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial reuse.

Correspondence / Correspondência:

Catarina Fernandes – catarinaborgesfernandes@gmail.com

Serviço de Medicina Interna, Hospital CUF Porto, Porto, Portugal

Estrada da Circunvalação 14341, 4100-180 Porto

Recebido / Received: 2023/12/06

Aceite / Accepted: 2024/02/08

Publicado / Published: 2024/09/26

REFERENCES

1. Nunes AL, Santos D, Figueiredo C, Ferreira DM, Lima J, Santos A. Um raro caso de hepatotoxicidade induzida pela empagliflozina. *Med Interna*. 2021;28:357-61. doi: 10.24950/rspmi.cc.131.4.2021.
2. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors. [Updated 2023 Feb 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548289/>
3. Ptaszynska A, Johnsson KM, Parikh SJ, de Bruin TW, Apanovitch AM, List JF. Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events. *Drug Saf*. 2014;37:815-29. doi: 10.1007/s40264-014-0213-4.
4. Levine JA, Ann Lo A, Wallia A, Rogers M, VanWagner LB. Dapagliflozin-Induced Acute-on-Chronic Liver Injury. *ACG Case Rep J*. 2016;3:e169. doi: 10.14309/crj.2016.142.
5. Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int J Mol Sci*. 2015;17:14. doi: 10.3390/ijms17010014.
6. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-Induced Liver Injury - Types and Phenotypes. *N Engl J Med*. 2019;381:264-73. doi: 10.1056/NEJMr1816149.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70:1222-61. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
8. Famularo G, Sajeva MR, Marino G, Granato C. Acute hepatitis caused by empagliflozin in a nonalcoholic fatty liver disease patient. *Ann Pharmacother*. 2017;51:1142-3. doi: 10.1177/1060028017728522.

Um Caso Raro de Trombocitopenia Trombótica Induzida pela Vacina Após uma Vacina de mRNA COVID

A Rare Case of Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia After mRNA COVID Vaccine

Francisca Correia¹ , Ester Ferreira¹, Isabel Hipólito Reis², Filipe Conceição², Manuela Carvalho³

Resumo:

A trombocitopenia trombótica imune induzida pela vacina (VITT) é uma complicação primariamente associada às vacinas COVID-19 de vetor adenovírus. Dados emergentes são consistentes com a possibilidade desta entidade ser observada no contexto de vacinas de mRNA.

Apresentamos o caso de um homem de 62 anos, internado devido a múltiplos eventos trombóticos arteriais e venosos com trombocitopenia grave, coagulopatia e D-dímeros elevados, dias após a administração de uma vacina de mRNA contra a COVID-19. Após exclusão de outras etiologias e na presença de anticorpos anti-PF4, considerou-se o diagnóstico de VITT. O doente melhorou após o tratamento com imunoglobulina intravenosa, metilprednisolona e argatroban, seguido de prednisolona oral e apixabano. Apesar da anticoagulação, houve progressão do processo trombótico e a terapêutica anticoagulante foi alterada para heparina não fracionada e posteriormente para varfarina.

Apesar das *guidelines*, o conhecimento crescente da patogénese da VITT sugere que a heparina não agrava o curso da doença.

Palavras-chave: COVID-19; Púrpura Trombocitopénica Idiopática/induzida quimicamente; SARS-CoV-2; Trombocitopenia/induzida quimicamente; Vacinas contra a COVID-19/efeitos adversos; Vacinas de mRNA.

Abstract:

Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) is primarily a complication of adenoviral vector-based COVID-19 vaccination. Emerging data are consistent with the possibility that rare cases of VITT may be seen in the setting of an mRNA vaccine.

We present a case of a 62-year-old man, admitted due to multiple arterial and venous thrombotic events with severe

thrombocytopenia, coagulopathy and elevated D-dimer, some days after administration of mRNA COVID-19 vaccine. After the exclusion of other etiologies and in the presence of detectable antibodies against anti-PF4 (ELISA only), the diagnosis of VITT was made. The patient improved after starting treatment with intravenous immunoglobulin, methylprednisolone, and argatroban, followed by oral prednisolone and apixaban. Despite anticoagulation a progression of a deep vein thrombosis happened, and anticoagulation therapy was changed to unfractionated heparin and then to warfarin.

Despite the guidelines, increasing knowledge of VITT pathogenesis suggests that heparin does not worsen the course of the disease.

Keywords: COVID-19; COVID-19 Vaccines/adverse effects; mRNA Vaccines; SARS-CoV-2; Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic/chemically induced; Thrombocytopenia/ chemically induced.

Introduction

In response to the COVID-19 pandemic, there has been an effort to develop novel vaccines that minimize SARS-CoV-2 morbidity and mortality.¹ Two vaccine types were developed: viral vectors and messenger RNA (mRNA). To date, in Europe, four vaccines have been authorized: two mRNA vaccines: Comirnaty (Pfizer/Biontech) and mRNA-1273 (Moderna); two adenoviral vector vaccines: COVID-19 vaccine Janssen (Johnson and Johnson's), and Vaxzveria (AstraZeneca).

These vaccines are generally safe and effective, with the most common side effect being local pain. Attention to hematologic complications has largely focused on rare but severe cases of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT).²

VITT is a rare but life-threatening disorder first recognized as a complication of adenoviral vector-based COVID-19 vaccination. More recently, cases of mRNA vaccines associated with VITT have been documented. This condition is characterized by arterial and venous thrombosis, and thrombocytopenia mediated by anti-platelet factor 4 (PF4) antibodies. The pathophysiology of VITT is not yet fully understood but it seems to be similar to that of heparin-induced thrombocytopenia. The most frequently reported sites

¹Internal Medicine Department, Unidade Local de Saúde São João, Porto, Portugal

²Intensive Care Medicine Department, Unidade Local de Saúde São João, Porto, Portugal

³Centre of Thrombosis and Hemostasis, Department of Transfusion and Blood Bank, Unidade Local de Saúde São João, Porto, Portugal

<https://doi.org/10.24950/rspmi.2566>

of thrombosis are the cerebral venous sinus, splanchnic vein, pulmonary embolism, deep vein of the legs, ischemic stroke, acute limb ischemia, and myocardial infarction.^{1,3} VITT is diagnosed when the following five criteria are met: COVID-19 vaccination 5 to 30 days before symptom onset; venous or arterial thrombosis usually in atypical locations; thrombocytopenia (platelet counts <150 000/L), positive anti-PF4 (ELISA only), and elevated D-dimer (>4000 µg/L).⁴ Intravenous immunoglobulin (IVIg) and non-heparin-based anticoagulation remain the mainstay of treatment, in many cases, along with steroids. The first publication advised to not use heparin, nevertheless, further studies are needed.¹ The anticoagulation should be continued for at least 3 months and until anti-PF4 antibodies (ELISA only) are no longer detected.⁵

Herein, we describe a rare case of VITT associated with the Moderna vaccine, an mRNA vaccine.

Case Report

A 62-year-old Caucasian man, with arterial hypertension, dyslipidemia and past smoking history of 26 pack-year, was admitted due to multiple arterial and venous thrombotic events with severe thrombocytopenia and coagulopathy.

On January 2nd, 2022, the patient developed a mild COVID-19 infection and three days later, he received the vaccine against SARS-CoV-2 (Moderna). After 10 days, the patient went to the emergency room twice, with upper abdominal pain. Initially, blood tests showed mild thrombocytopenia (101 000/L). An abdominal computed tomography (CT) scan was performed and showed bilateral adrenal hematomas. The patient refused hospitalization but returned due to pain in the right lower limb, along with edema, pallor and coldness.

Objectively he was conscious, hypotensive and tachycardic (blood pressure: 91/68 mmHg, pulse rate: 106 bpm), without signs of respiratory distress, and cardiopulmonary auscultation was unchanged. He presented abdominal pain on palpation, without peritoneal irritation. Petechiae, ecchymoses and nail hemorrhage were noted. His right lower limb was cold, pale and swollen, with numbness in the forefoot and fingers with distal pulses absence.

The analytical study showed severe thrombocytopenia (15 000/L), coagulopathy (activated partial thromboplastin time (aPTT) 52.4"; prothrombin time (PT) 16.7"; fibrinogen 102 mg/dL) and increased D-dimers (199.7 µg/mL), acute kidney injury at KDIGO stage 3 (creatinine 2.29 mg/dL, urea 98 mg/dL) and an elevated C-reactive protein (144 mg/L). Furthermore, he had cytocholestatiasis (aspartate aminotransferase 80 U/L, alanine aminotransferase 37 U/L, gamma-glutamyl transferase 112 U/L, alkaline phosphatase 167 U/L) and hyperbilirubinemia (total bilirubin 1.59 mg/dL and direct bilirubin 0.51 mg/dL), high troponin (896 ng/L) and muscle enzymes (creatinine kinase 969 U/L and myoglobin 1118 ng/mL) with normal B-Type natriuretic peptide.

Electrocardiogram showed sinus tachycardia (105 bpm) and thoraco-abdominopelvic CT scan revealed bilateral pulmonary thromboembolism, multiples hypodense atheromatous plaques distributed along the aorta, little ischemic lesion in the upper right rim and spleen, and hematomas in both adrenal glands; evidence of left popliteal and femoral venous thrombosis; in the right lower limb, in the arterial phase, the absence of opacification of the arterial territory distally to the beginning of the popliteal artery and, in the venous phase, a filling defect extending from the superficial femoral artery to the popliteal artery could be observed.

The patient was admitted to the intensive care unit and an extensive etiological investigation was conducted. No changes in blood count, other than thrombocytopenia were documented, peripheral blood smear and haptoglobin were normal, as well as protein electrophoresis. Coombs test was negative, without antithrombin III deficiency and normal protein C and erythrocyte sedimentation rate, thyroid function and urine analysis were normal. Antinuclear antibody was borderline (1:100, speckled pattern) with positive anti-PF4 antibodies (ELISA only). Lupus anticoagulant (LA) and IgG anticardiolipin antibody (ACL) were initially positive but proved negative after the acute phase of the disease. The serology for human immunodeficiency virus, hepatitis B and C were all negative, as well as blood and urine cultures. Polymerase chain reaction for SARS-CoV-2 was negative but antibody IgG anti-SARS-CoV-2 was positive, which is suggestive of a recent infection. The patient performed echocardiography with preserved biventricular function and no images suggestive of intracavitary masses.

The temporal relationship between symptoms onset and vaccination, along with anti-PF4 positive antibodies, favored the diagnosis of VITT. However, at this point, a catastrophic antiphospholipid syndrome could not be completely excluded. Therapy was started with IVIg (400 mg/kg/day) for five days, combined with intravenous methylprednisolone (1 g/day) for three days, followed by oral prednisolone, 1 mg/kg/day, with progressive tapering. He started anticoagulation with argatroban (1 µg/kg/minute, titrating to aPTT target 70"). After three weeks, the patient underwent a transtibial amputation, due to irreversible ischemia of the right lower limb.

In addition, the patient displayed persistent hyponatremia and hyperkalemia, associated with a normal-low blood pressure profile. Based on observations and findings of hematomas in adrenal glands, a diagnosis of adrenal insufficiency was suspected. Mineralocorticoid supplementation with fludrocortisone 0.1 mg daily was started, after measuring renin and aldosterone. The patient showed clinical and biochemical improvement, and the available results later confirmed the diagnosis.

After the beginning of therapy, there was a gradual improvement in platelet count and coagulation parameters, including D-dimers. He was discharged from the hospital, after a switch from argatroban to apixaban, keeping a close watch on the internal medicine consultation.

After two weeks, the patient was readmitted due to bilateral thrombosis of the femoral vein that had extended to the inferior vena cava at the infrarenal level, despite anticoagulation with apixaban at therapeutic levels. No other clinical or analytical changes were seen, namely thrombocytopenia, or an increase in D-dimers. The anticoagulation therapy was changed, initially to unfractionated heparin with tight analytical control, and later to warfarin.

During the first year after diagnosis, the patient maintained anticoagulation with warfarin without recurrence of thrombosis or bleeding events. Platelet count and D-dimers are normal, and LA and ACL were consistently negative. Anti-PF4 antibodies (ELISA only) remained positive, determining our decision to extend the anticoagulation duration.

Discussion

VITT was first reported in February 2021, and is strongly associated with adenovirus-based vaccines. The condition is thought to be a class effect, but recent reports of its rare occurrence after the mRNA vaccine have emerged.⁶

The diagnosis of VITT is not obvious and the differential diagnosis is crucial which includes essentially: COVID-19-associated coagulopathy, antiphospholipid syndrome (APS), thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and immune thrombocytopenic purpura (ITP).⁷

In our case, HIT and ITP are unlikely due to the absence of previous heparin exposure, and the presence of thrombotic events, respectively. The absence of schistocytes or microangiopathic hemolytic anemia on blood smear, excluded the possibility of TTP. Although initially LA and ACL revealed positive, some weeks later they proved negative, excluding APS.

In severe COVID-19, thrombosis and thrombocytopenia are present, but fibrinogen levels are usually elevated, or normal, severe thrombocytopenia is uncommon, and the PT is typically normal. In our case, the patient had a COVID-19 infection before vaccination, it was a mild infection and the typical analytical findings were not present, which makes this hypothesis unlikely.

After exclusion of other etiologies, the occurrence of both severe thrombocytopenia and thrombosis in the presence of detectable antibodies against anti-PF4 (ELISA only), as well as marked elevation of D-dimer occurring within 10 days of vaccination, fulfills all five diagnostic criteria for VITT.

The American Society of Hematology suggests for treatment of VITT, immunoglobulin, anticoagulation with non-heparin drugs, and corticosteroids if necessary.⁵ Our patient improved after treatment with IVIg, intravenous methylprednisolone and argatroban, followed by oral prednisolone and apixaban.

However, some weeks later the patient presented with a progression of previous thrombosis, despite anticoagulation with apixaban. Despite the risk of worsening the thrombosis

scenario, anticoagulation therapy was changed to unfractionated heparin with close monitoring and then to warfarin, without complications.

Despite the guidelines, it has not been conclusively confirmed that heparin exacerbates VITT.⁶ Some studies seem to show that heparin is a reasonable choice in VITT.^{8,9} Our case is one of those examples, although more studies and case reports are needed.

The incidence of mRNA vaccine-associated VITT is extremely infrequent. Herein, we present a rare case of VITT in a patient after mRNA-1273 vaccine. This report highlights the need for understanding the mechanism of VITT, its treatment and closely monitoring signs and symptoms of patients after vaccination. ■

Declaração de Contribuição

FC, EF, IHR, FC, MC – Elaboração, revisão e finalização do artigo. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Contributorship Statement

FC, EF, IHR, FC, MC – Drafting, revising and finalizing the article. All authors approved the final version to be published.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2024. Reuse permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial reuse.

Correspondence / Correspondência:

Francisca Correia – afranciscaazevedocorreia@gmail.com

Resident, Internal Medicine Department, Unidade Local de Saúde São João, Porto, Portugal

Alameda Professor Hernâni Monteiro - 4202-451 Porto

Recebido / Received: 2024/03/25

Aceite / Accepted: 2024/06/05

Publicado / Published: 2024/09/26

REFERENCES

1. Kanack AJ, Padmanabhan A. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2022;35:101381. doi: 10.1016/j.beha.2022.101381.
2. Fatima Z, Reece BRA, Moore JS, Means RT Jr. Autoimmune Hemolytic Anemia After mRNA COVID Vaccine. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2022;10:23247096211073258. doi: 10.1177/23247096211073258.
3. Alam W. COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: A review of the potential mechanisms and proposed management. *Sci Prog.* 2021;104:368504211025927. doi: 10.1177/00368504211025927.
4. Allas GDO, Arizala JDR, Manalo RVM. COVID-19 Adenoviral Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT), COVID-19-Related Thrombosis, and the Thrombotic Thrombocytopenic Syndromes. *Hematol Rep.* 2022;14:358-72. doi: 10.3390/hematolrep14040050.
5. The National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis (VITT) [accessed Oct 2022] Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng200>
6. Ling VW, Fan BE, Lau SL, Lee XH, Tan CW, Lee SY. Severe Thrombocytopenia, Thrombosis and Anti-PF4 Antibody after Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA Vaccine Booster—Is It Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia? *Vaccines.* 2022;10:2023. doi: 10.3390/vaccines10122023
7. Iba T, Levy JH. Thrombosis and thrombocytopenia in COVID-19 and after COVID-19 vaccination. *Trends Cardiovasc Med.* 2022;32:249-56. doi: 10.1016/j.tcm.2022.02.008.
8. Pavord S, Scully M, Hunt BJ, Lester W, Bagot C, Craven B, et al. Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis. *N Engl J Med.* 2021;385:1680-9. doi: 10.1056/NEJMoa2109908.
9. Kim AY, Woo W, Yon DK, Lee SW, Yang JW, Kim JH, et al. Thrombosis patterns and clinical outcome of COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Infect Dis.* 2022;119:130-9. doi: 10.1016/j.ijid.2022.03.034.

Doença de Bowen em Doente com Infecção VIH

Bowen's Disease in an HIV-Positive Patient

Diana Rocha¹, João Borralho^{2,3}, Ana Brochado⁴, João Vaz Alves^{2,5}

Palavras-chave: Doença de Bowen/diagnóstico; Infecções por VIH/complicações.

Keywords: Bowen's Disease/diagnosis; HIV Infections/complications.

Apresentamos o caso de um homem de 47 anos, Caucasiano, com antecedentes de hepatite B crónica, hepatite C tratada e infecção por vírus de imunodeficiência humana- 1 (VIH-1) desde há mais de 20 anos, em estágio C3 (CDC Atlanta), com história prévia de tuberculose disseminada e criptococose meningea. Sob terapêutica antirretroviral combinada com tenofovir alafenamida/emtricitabina e dolutegravir (TAF/FTC+DTG), salientando-se cumprimento terapêutico errático.

Apresenta-se com uma placa verrucosa exuberante localizada no primeiro dedo da mão direita, ocupando toda a polpa e dorso, com destruição do prato ungueal e áreas de erosão, com um ano de evolução. Visíveis estigmas de onicofagia. Nesta altura, com linfócitos TCD4 + 84/ μ L e carga viral VIH-1 <20 cópias/mL, mas com virémia detetável no ano anterior. Prosseguiu-se estudo com pesquisa sérica de vírus herpes simplex 1 e 2 (VHS) e de varicela zoster (VVZ).

A biópsia foi compatível com doença de Bowen e a pesquisa de vírus do papiloma humano (VPH) em estudo imunohistoquímico na amostra foi negativa. Do estadiamento, sem evidência de envolvimento de tecidos adjacentes ou metástase à distância. Foi encaminhado para consulta de Cirurgia Plástica considerando a extensão da lesão.

A doença de Bowen é uma forma de carcinoma de células escamosas *in situ*, frequentemente associada ao VPH.¹ A infecção VIH parece predispor à doença oncológica, seja por compromisso imunológico na vigilância de células malignas ou por maior taxa de infecção por vírus oncogénicos, por exemplo VPH.^{2,3}



Figura 1: Placa verrucosa exuberante localizada no primeiro dedo da mão direita, ocupando toda a polpa e dorso, com destruição do prato ungueal e áreas de erosão.

Os autores alertam para o diagnóstico diferencial de lesões verrucosas cutâneas em doentes com infecção VIH, importando considerar como hipóteses as infeções por herpesvírus, nomeadamente VHS, VVZ ou herpes vírus humano 8 pela associação ao sarcoma de Kaposi, e a tuberculose cutânea.^{4,5}

Apesar da história e fatores de risco serem comuns na doença de Bowen, a exuberância da lesão torna este caso singular. ■

Declaração de Contribuição

DR – Elaboração e redação do manuscrito, revisão crítica
JB, JVA, AB – Revisão e edição do manuscrito
Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

¹Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

²Serviço Doenças Infecciosas e Medicina Tropical, Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal.

³Instituto de Microbiologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

⁴Serviço de Medicina Interna, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

⁵NOVA Medical School, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa, Portugal

Contributorship Statement

DR - Drafting and editing the manuscript, critical review
JB, JVA, AB - Reviewing and editing the manuscript
All authors approved the final version of the article.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0 commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Diana Rocha - dianaluisarocha@gmail.com
Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde de Matosinhos,
Hospital Pedro Hispano, Portugal
Rua Dr. Eduardo Torres, 4464-513 Senhora da Hora

Recebido / Received: 2024/05/12

Aceite / Accepted: 2024/08/28

Publicado / Published: 2024/09/26

REFERÊNCIAS

1. Schmitz MW, Goldberg LJ, Adler AJ. An extensive case of Bowen's disease in an HIV-positive male. *AIDS Patient Care STDS*. 2007;21:78-80. doi: 10.1089/apc.2006.0059.
2. Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-associated cancers and related diseases. *N Engl J Med*. 2018;378:1029-041. doi: 10.1056/NEJMra1615896.
3. Borges AH, Dubrow R, Silverberg MJ. Factors contributing to risk for cancer among HIV-infected individuals, and evidence that earlier combination anti-retroviral therapy will alter this risk. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014;9:34-40. doi: 10.1097/COH.0000000000000025.
4. Garman ME, Tying SK. The cutaneous manifestations of HIV infection. *Dermatol Clin*. 2002;20:193-208. doi: 10.1016/s0733-8635(01)00011-0.
5. Augusto V, Franca I, Mansinho K, Araújo C, Borges F, Champalimaud JL, et al. Herpes zoster verrucoso em doentes com SIDA. *Acta Med Port*. 1997;10:497-501.

Litíase Vesical Maciça: Uma Manifestação Exuberante de Urolitíase

Giant Bladder Stones: A Severe Manifestation of Urolithiasis

Ricardo A. Pereira¹ , Mónica Côrte-Real¹ , Rui Caceiro² , Hugo Jorge Casimiro¹ 

Palavras-chave: Cálculos da Bexiga Urinária; Cálculos Urinários.

Keywords: Urinary Bladder Calculi; Urinary Calculi.

Apresenta-se o caso de uma mulher, 52 anos, com história de infeções do trato urinário (ITU) de repetição e previamente submetida a correção de fístula vesicovaginal que culminou na realização de cistoplastia de aumento. Foi seguida em consulta de Urologia, tendo indicação para realização de cateterismo vesical intermitente, prática que abandonou anos depois.

Por quadro de febre, disúria, vômitos e diminuição do débito urinário, recorreu ao serviço de urgência. Ao exame objetivo apresentava-se confusa, febril, taquipneica e sem sinal de Murphy renal bilateralmente. Na avaliação analítica realçava-se a presença de lesão renal aguda, elevação dos parâmetros inflamatórios e acidemia metabólica grave.

Para exclusão de ITU complicada, realizou tomografia computadorizada abdomino-pélvica que mostrou múltiplas formações cálcicas na bexiga (a maior com 53 mm), em relação com litíase vesical maciça (Fig. 1). A doente foi submetida a cistolitotomia (Fig. 2), com melhoria clínica, tendo alta reenca-minhada à consulta de Urologia.

A incidência de urolitíase apresenta relação com a ocorrência de ITU de repetição.¹ Embora os cálculos vesicais perfaçam 5% das urolitíases, é incomum a ocorrência de cálculos múltiplos e maciços devido à sua deteção e intervenção precoces.² A cistoplastia de aumento é fator de risco para desenvolvimento de litíase vesical, sendo que, no presente caso, o não seguimento médico, a suspensão do cateterismo vesical e as ITU de repetição culminaram na apresentação exuberante documentada.

Não obstante a sua raridade, este caso alerta para a necessidade de avaliação médica regular dos utentes com causas identificadas para urolitíase, prevenindo assim complicações graves associadas à mesma. ■

Declaração de Contribuição

RAP – Redação do manuscrito e pesquisa bibliográfica

¹Serviço de Medicina Interna e Serviço de Urgência Geral, Unidade Local de Saúde da Arrábida, Hospital São Bernardo, Setúbal, Portugal

²Serviço de Urologia, Unidade Local de Saúde da Arrábida, Hospital São Bernardo, Setúbal, Portugal

<https://doi.org/10.24950/rspm.2568>

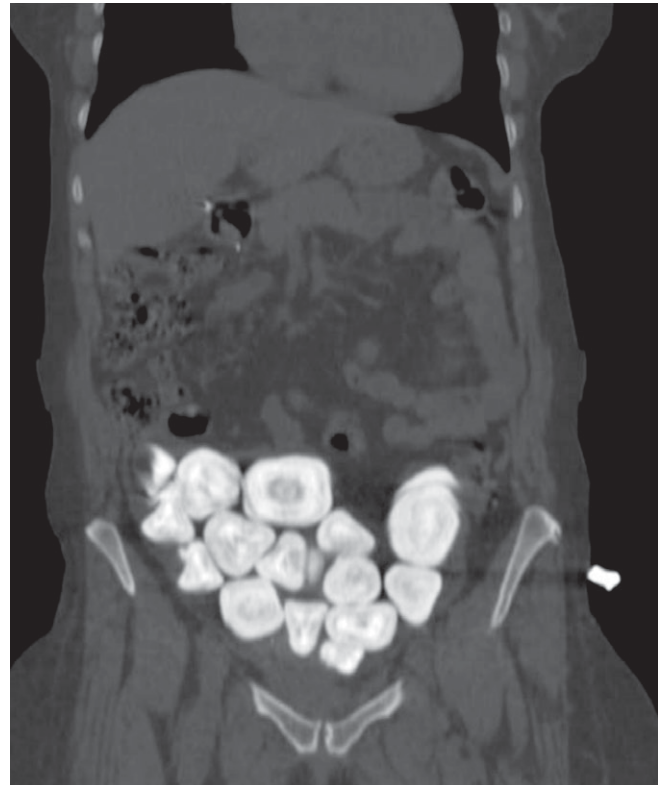


Figura 1: TC abdomino-pélvica com evidência de múltiplas formações cálcicas dispersas no interior da bexiga (as maiores com 53 e 44 mm) em relação com litíase vesical maciça.

MCR – Pesquisa bibliográfica

RC – Cirurgia e fornecimento de imagens

HJC – Revisão crítica do artigo

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Contributorship Statement

RAP - Manuscript writing and bibliographical research

MCR - Bibliographical research

RC - Surgery and image provision

HJC - Critical revision of the article

All authors approved the final version of the article.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

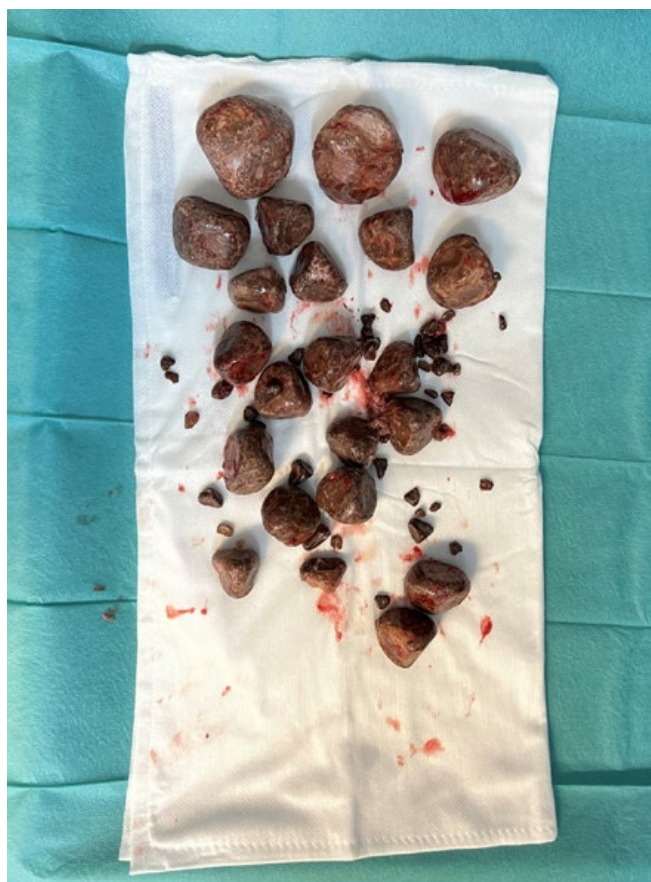


Figura 2: Litíase vesical maciça após cistolitotomia.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.
Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.
Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.
Patient Consent: Consent for publication was obtained.
Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0 commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Ricardo Pereira - ricardoapereira4@gmail.com
Serviço de Medicina Interna e Serviço de Urgência Geral, Unidade Local de Saúde da Arrábida, Hospital São Bernardo, Setúbal, Portugal
Rua Camilo Castelo Branco 175, 2910-549 Setúbal

Recebido / Received: 2024/04/01

Aceite / Accepted: 2024/07/04

Publicado / Published: 2024/09/26

REFERÊNCIAS

1. Miano R, Germani S, Vespasiani G. Stones and urinary tract infections. *Urol Int.* 2007;79 Suppl 1:32-6. doi: 10.1159/000104439.
2. Katsimperi S, Pikramenos K, Livadas K, Chatzikrachts N, Bellos TT. Giant bladder stone: a case report. *Cureus.* 2022;14:e25439. doi: 10.7759/cureus.25439.

Doença Hepática Esteatótica Associada a Disfunção Metabólica: Uma Atualização do Rastreio e Opções Terapêuticas

Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: An Update on Screening and Therapeutic Options

Luís Neto Fernandes , Sofia Osório de Castro, Sara S. Santos, Sérgio Gomes Ferreira, Luís Andrade, Cátia Henriques 

Resumo:

A doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica, em inglês *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* (MASLD), previamente conhecida como fígado gordo não alcoólico, é das formas mais comuns de doença hepática crônica, estando particularmente associada com a obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2. A sua prevalência tem aumentado nos últimos anos, afetando, neste momento, cerca de 25% da população mundial. A gênese da sua fisiopatologia reside na insulinoresistência e acumulação de gordura no interior dos hepatócitos. Existem vários scores clínicos que permitem o seu rastreio de forma custo-efetiva, como o FIB-4 e NFS. Apesar de ser considerada como *gold-standard*, a biópsia hepática pode ser dispensada na maioria das vezes através do uso da elastografia hepática. Inúmeros fármacos utilizados na diabetes têm potencialidade terapêutica na doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica, sendo a classe mais estudada os agonistas do recetor GLP-1. A associação fisiopatológica bidirecional entre a doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica e a diabetes irá permitir o desenvolvimento desta área e o surgimento de novas terapêuticas.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus Tipo 2; Doença Hepática Gorda Não Alcoólica; Fígado Gordido; Síndrome Metabólico.

Abstract:

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is one of the most common forms of chronic liver disease, particularly associated with obesity and type 2 diabetes *mellitus*. The prevalence has been increasing in recent years, currently affecting around 25% of the world's population. The hallmark of its pathophysiology lies in insulin resistance and the accumulation of fat inside hepatocytes. Several clinical scores allow cost-effective screening, such as FIB-4 and NFS. Although it is considered the gold standard, liver biopsy can often be avoided by using hepatic

elastography. Numerous drugs used in diabetes have therapeutic potential in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, with the most studied class being GLP-1 receptor agonists. The bidirectional pathophysiological association between metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and diabetes will enable the development of this field and the emergence of new therapies.

Keywords: Diabetes Mellitus, Type 2; Fatty Liver; Metabolic Syndrome; Non-alcoholic Fatty Liver Disease.

Introdução

A doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica, *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* (MASLD), anteriormente denominada de fígado gordo não alcoólico, é a forma mais frequente de lesão hepática crônica, podendo variar de um aumento da quantidade de gordura hepática, até formas de esteato-hepatite associada a disfunção metabólica, *metabolic dysfunction-associated steatohepatitis* (MASH), com fibrose, cirrose, carcinoma hepatocelular e morte.^{1,2} A obesidade, insulinoresistência e, particularmente, a diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), estão particularmente associadas a MASLD.³

Métodos

Para a presente revisão narrativa, foi utilizado o motor de busca científica PubMed. Foram utilizados os seguintes termos MeSH (*Medical Subject Headings*): "*Non-alcoholic Fatty Liver Disease*", "*Diabetes Mellitus, Type 2*", "*Obesity*", "*Hypoglycemic Agents*", cruzados com termos adicionais de pesquisa não-MeSH, como agonistas do recetor GLP-1, inibidores do recetor SGLT-2, "glitazona". Não houve restrições quanto ao período de publicação dos artigos, embora os mais recentes fossem preferidos. Para assegurar a adequação dos artigos, estes foram submetidos a uma revisão pelo título e resumo e posteriormente a uma revisão pelo texto completo. As bibliografias dos artigos relevantes também foram consultadas para encontrar artigos adicionais. Apenas artigos escritos em inglês ou português foram incluídos. Foi adotada a nova nomenclatura proposta de acordo com o consenso de Delphi em 2023.^{4,5}

Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde Entre Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal

<https://doi.org/10.24950/rspmi.2522>

EPIDEMIOLOGIA

A MASLD está a tornar-se uma doença cada vez mais reconhecida a nível mundial, afetando cerca de 25% da população.⁶ Não é surpresa que a prevalência de MASLD seja muito semelhante à da obesidade, uma vez que esta representa o principal fator de risco. Adicionalmente, cerca de 70% dos diabéticos apresentam MASLD. Deste grupo, e dependendo das séries, cerca de 10% a 37% dos indivíduos demonstram já algum grau de lesão hepatocitária, com MASH e fibrose variável.^{7,8}

O diagnóstico de MASLD duplica a mortalidade por todas as causas e a relacionada com a doença hepática, nos doentes com DM2.⁹ A prevalência de fibrose avançada, neste grupo de doentes, está estimada em cerca de 5%, sendo este o maior preditor de mortalidade.⁸

FISIOPATOLOGIA

A apresentação de MASLD pode variar desde esteatose hepática não complicada até MASH, que pode estar associada a cirrose ou até mesmo a carcinoma hepatocelular (Fig. 1).¹ A fisiopatologia permanece desconhecida. Todavia, a acumulação de gordura nos hepatócitos parece ser a condição *sine qua non* para a sua ocorrência.¹⁰ São numerosos os fatores que afetam a clearance hepática de gorduras e contribuem para o desenvolvimento e progressão de MASLD, incluindo a resistência à insulina, a gordura visceral, o sedentarismo e a DM2.⁸

Em indivíduos saudáveis, a hidrólise dos triglicéridos pela lipase hormono-sensível e a subsequente libertação de ácidos gordos livres (AGL) do tecido adiposo para a circulação é diretamente inibida pela insulina. Contudo, em indivíduos obesos, a lipase hormono-sensível é resistente à ação da insulina, que, em conjunto ao inerente aumento da massa adipocitária,

aumenta significativamente os AGL em circulação, especialmente na veia hepática.⁸ Desta forma, a captação de AGL pelos hepatócitos aumenta.¹⁰

Curiosamente, o fígado apenas desenvolve uma resistência *parcial* à insulina, ao contrário do que ocorre no músculo esquelético e tecido adiposo.⁸ De facto, a lipogénese hepática mantém a sua sensibilidade à insulina mesmo na presença de estados de resistência à insulina avançados, levando à acumulação de triglicéridos nos hepatócitos.⁸ Além disso, a insulina diminui também a síntese hepática de apolipoproteína B100 e a produção de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL).⁸

Como resultado, a insulina aumenta o conteúdo hepático de triglicéridos, tanto estimulando a sua produção, como diminuindo a sua exportação através da secreção de VLDL. Os triglicéridos hepáticos levam à geração de espécies reativas de oxigénio que vão promover a produção de moléculas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), contribuindo para a atividade necroinflamatória e balonização dos hepatócitos, resultando em esteato-hepatite e fibrose.^{8,10}

CLÍNICA

Relativamente à clínica associada a MASLD, a maioria dos doentes é assintomática. Poderá haver referência a fadiga ou desconforto abdominal no quadrante superior direito do abdómen. Ao exame objetivo, achados possíveis são hepatomegalia ou sinais de insulinoresistência. Na presença de cirrose, vão existir estigmas clássicos de doença hepática crónica.¹¹

RASTREIO E DIAGNÓSTICO

O primeiro passo no diagnóstico é excluir outras patologias hepáticas que se apresentam de forma semelhante, nomeadamente, e de forma mais comum, a doença hepática alcoólica.

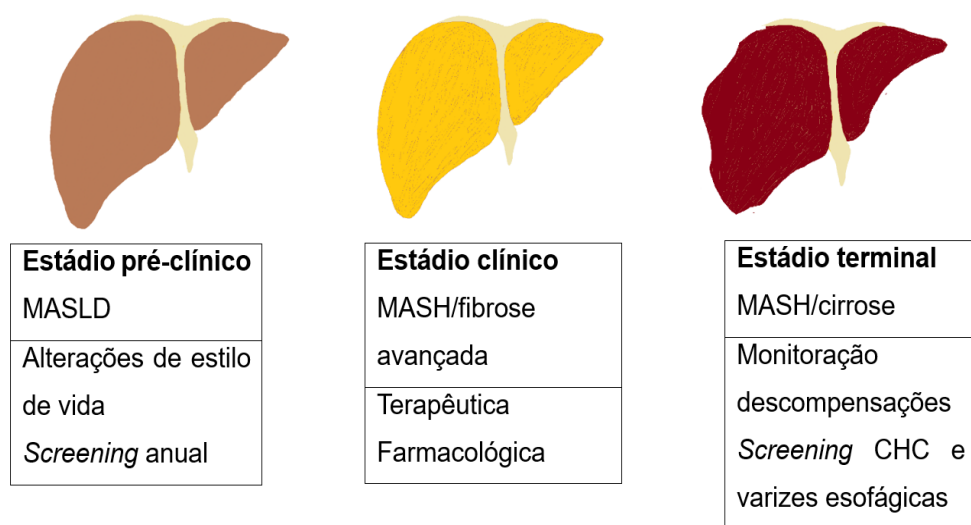


Figura 1: Diferentes estádios da MASLD e respetivas atuações. Adaptado com autorização de Pandeyarajan *et al.*²¹ CHC – carcinoma hepatocelular.

As ferramentas de diagnóstico de primeira linha devem idealmente consistir em *scores* não invasivos. O doseamento isolado das transaminases é insuficiente e perderá uma proporção considerável de casos, uma vez que pelo menos um quarto dos doentes com MASLD e um quinto daqueles com MASH terão valores normais.¹²

Análises prévias de custo-efetividade do rastreio de MASLD produziram resultados negativos. Corey *et al*¹³ compararam o rastreio de diabéticos com mais de 50 anos com ultrassonografia seguida de biópsia hepática e subsequente tratamento farmacológico com pioglitazona, com ausência de rastreio. Os resultados desanimadores foram impulsionados principalmente pelos efeitos colaterais da pioglitazona e a invasividade da biópsia. O diagnóstico precoce de carcinoma hepatocelular e a realização de transplante hepático não foram considerados.

Mais recentemente, investigadores da NASHNET¹⁴ usaram um algoritmo ligeiramente diferente, que consistia no doseamento das transaminases e ultrassonografia, seguida de elastografia transitória controlada por vibração (VCTE) ou Fibroscan®, verificando que, desta forma, o rastreio de MASLD entre os doentes com DM2 era mais rentável.

FIBROSIS-4 SCORE

Os investigadores da NASHNET¹⁴ advogam também o uso do *score* de Fibrose-4 (FIB-4), na medida em que o modelo preservaria a sua relação custo-eficácia se este *score* fosse utilizado. De facto, o FIB-4 é um *score* simples e barato, que agrega valores bioquímicos (plaquetas, ALT, AST) e idade, resultando num valor numérico.¹⁵

Apesar de ter sido desenvolvido para doentes com infeção crónica por hepatite C, foi extensivamente validado e recomendado em *guidelines* de MASH e DM2.^{1,16,17} O valor deste e de outros *scores* similares reside na capacidade de excluir fibrose avançada (com elevado valor preditivo negativo) e não no rastreio de doença precoce.⁸

Devido ao seu cálculo simples, o FIB-4 pode ter grande potencial de utilização na prática clínica. Um doente com um *score* FIB-4 inferior a 1,3 tem um baixo risco de fibrose avançada, enquanto um *score* FIB-4 superior a 2,67 está associado a um alto risco. Os doentes de risco intermédio (*score* FIB-4 $\geq 1,3$ e $< 2,67$) e alto devem ser avaliados por VCTE.⁸ Seguindo esta avaliação sequencial, é expectável que o número de biópsias hepáticas desnecessárias seja reduzido.^{18,19} No entanto, a biópsia hepática permanece o *gold standard* para diagnóstico e estadiamento, mas raramente é realizada devido à sua invasividade.⁸

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE FIBROSIS SCORE

O *nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score* (NFS) é um *score* alternativo, desenvolvido para o diagnóstico de fibrose hepática avançada em doentes com fígado gordo não alcoólico. Foi validado pela primeira vez em 2007²⁰ e utiliza a idade,

o índice de massa corporal, o estado de diabetes, as enzimas hepáticas, a albumina e as plaquetas para determinar a probabilidade de fibrose hepática avançada. O diagnóstico pode ser excluído (com um valor preditivo negativo de 93%) utilizando o *cut-off* de *score* baixo ($< -1,455$) ou considerado de forma confiável (com um valor preditivo positivo de 90%) utilizando o *cut-off* de *score* alto ($> 0,676$). Ao aplicar este modelo, é possível evitar a realização de biópsia hepática na grande maioria dos doentes.²⁰

RASTREIO SEQUENCIAL POR ETAPAS

Jafarov *et al*¹⁹ validaram um algoritmo para comparar os *scores* FIB-4 e NFS em associação com a VCTE. Foram incluídos 139 doentes com MASLD confirmado por biópsia. O uso de FIB-4 ($< 1,45$ para baixo risco de fibrose avançada e $> 3,25$ para alto risco de fibrose avançada) mais a medição da rigidez hepática ($< 8,8$ kPa para baixo risco de fibrose avançada e $> 10,9$ kPa para alto risco de fibrose avançada) revelou a melhor *performance* diagnóstica, com um valor preditivo positivo de 74% com uma sensibilidade de 89%, e um valor preditivo negativo de 93% com uma especificidade de 82%. Numa comparação direta, o FIB-4 pareceu ter melhor desempenho em relação ao NFS, sendo igualmente mais atraente, por contar com menos parâmetros de avaliação.

Um algoritmo simplificado para cuidados primários também foi sugerido.²¹ Doentes de alto risco (idade > 50 anos com DM2 ou síndrome metabólica) são rastreados pelo doseamento das transaminases e ultrassonografia abdominal. Subsequentemente, os *scores* de FIB-4 e NFS são utilizados para identificar aqueles com alta probabilidade de fibrose avançada, que devem ser encaminhados para uma consulta da especialidade (Fig. 2).

Outra modalidade de *screening* inclui o *score* Fibroscan®-AST (FAST), que consiste na realização de VCTE e no cálculo da relação alanina transaminase/aspartato transaminases (ALT/AST). Este modelo identifica igualmente aqueles com alto risco de progressão para fibrose.²²

TRATAMENTO

A modificação do estilo de vida, como restrição calórica e exercício físico, são atualmente a pedra angular do tratamento da MASLD, tal como acontece na DM2.²³

A dieta mediterrânica caracteriza-se pelo consumo de alimentos de origem vegetal e peixe, com reduzido consumo de carne e produtos lácteos. Esta dieta representa o *gold standard* na medicina preventiva, provavelmente devido à combinação harmónica de muitos alimentos com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. A European Association for the Study of the Liver (EASLD) recentemente incentivou a dieta mediterrânica como uma forma de tratamento da MASLD.²³

Contudo, para muitos indivíduos, a alteração de hábitos de vida pode ser algo difícil de alcançar e manter, levando

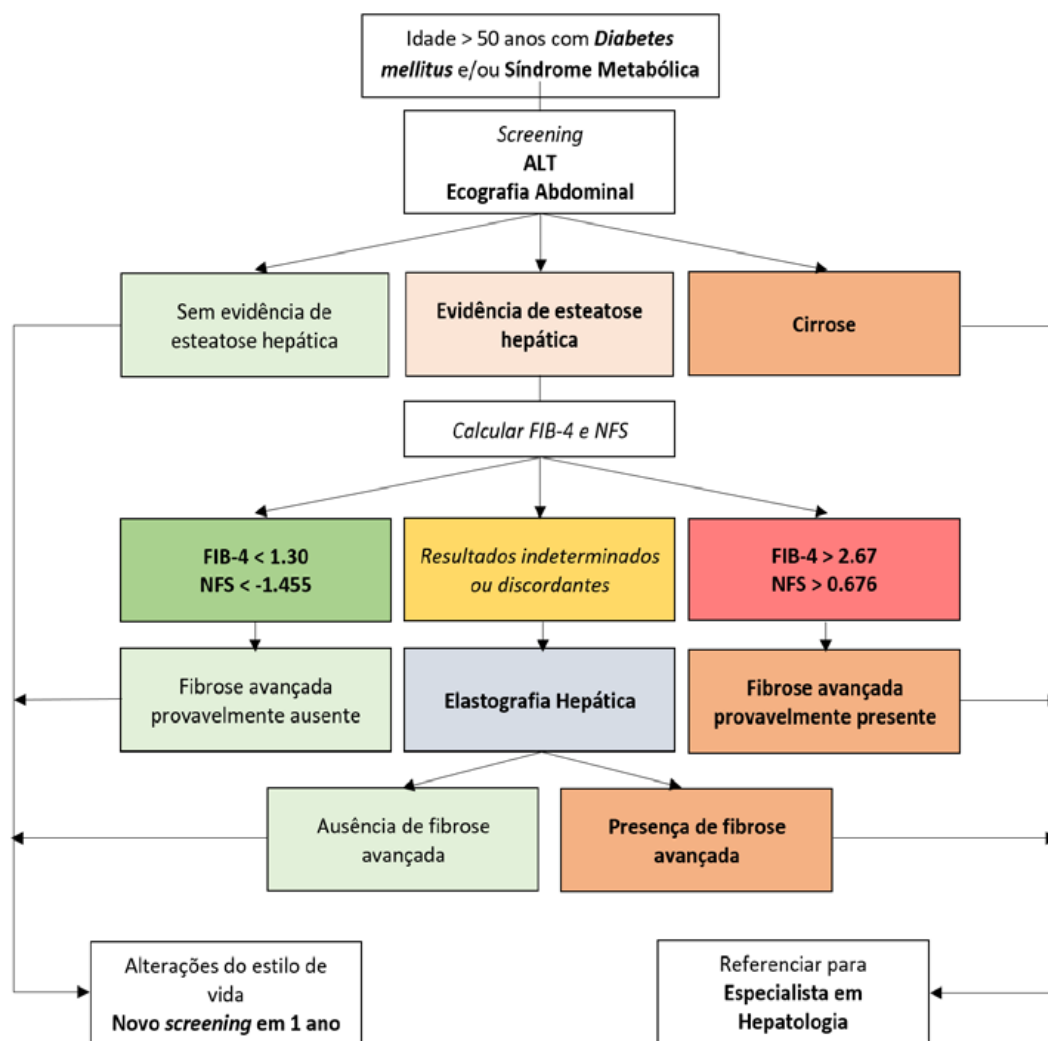


Figura 2: Proposta de rastreio sequencial de MASLD. Adaptado com autorização de Pandeyarajan *et al.*²¹

à discussão da potencialidade e necessidade do recurso à farmacoterapia.

Embora atualmente não haja terapêutica farmacológica aprovada especificamente para a MASLD/MASH, quer pela Federal Drug Administration (FDA) quer pela European Medicines Agency (EMA), vários agentes antidiabéticos já aprovados mostraram resultados promissores em ensaios clínicos no tratamento da MASLD. De acordo com as diretrizes dos Estados Unidos da América, Europa e Japão, a pioglitazona e a vitamina E são agora recomendados para o tratamento da MASH comprovada por biópsia, com e sem DM2, respetivamente.^{1,16,23} Ambos os agentes reduziram a esteatose, a inflamação e os níveis de enzimas hepáticas comparativamente ao placebo. No entanto, não houve melhoria nos scores de fibrose, o que levanta a necessidade da aprovação de agentes mais eficazes e modificares da evolução natural da MASLD.

Inibidores do recetor SGLT-2

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT-2) causam uma redução da massa adipocitária pela

promoção da excreção renal de glicose, representando um potencial terapêutico na MASLD/MASH.²⁴

Num estudo prospetivo, Akuta *et al.*²⁵ incluíram nove doentes com MASLD comprovada por biópsia e DM2, que foram tratados com canagliflozina 100 mg 1 vez por dia, durante 24 semanas, com posterior reavaliação da histologia no final do período de tratamento. Todos os indivíduos apresentaram melhoria histológica ao final de 24 semanas de tratamento. Face ao estado pré-tratamento, verificou-se uma melhoria nos scores de esteatose, inflamação lobular, *ballooning* hepatocitário e no estadio de fibrose de 78%, 33%, 22% e 33%, respetivamente.

Um meta-análise,²⁶ que incluiu oito ensaios randomizados, avaliou a eficácia dos iSGLT-2 nos doentes com DM2 e MASLD. O *endpoint* primário avaliou as mudanças ao nível das enzimas hepáticas ALT, AST e gama-glutamil transpeptidase (GGT), e o *endpoint* secundário incluiu a avaliação do nível da resistência à insulina. Ao nível do *endpoint* primário, os resultados foram positivos para dois fármacos da classe - dapagliflozina e canagliflozina. Adicionalmente, a canagliflozina parece

causar uma maior redução da GGT, enquanto a dapagliflozina trouxe mais benefícios ao nível do controlo glicémico e resistência à insulina.

Estudos adicionais serão necessários para avaliar o potencial real desta classe farmacológica nos *outcomes* associados à MASLD.

Agonistas do recetor GLP-1

Os agonistas dos recetores do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (aGLP-1) promovem perda de peso, enfatizando o seu potencial papel no tratamento da MASLD/MASH. Os aGLP-1 têm também uma miríade de outros efeitos metabólicos benéficos, muitos relevantes para a fisiopatologia da MASLD.²⁷

O exenatide e o lixisenatide são exemplos de aGLP-1 de ação relativamente curta, enquanto as formulações de ação mais prolongada incluem o liraglutide e as formulações semanais de exenatide, dulaglutide, semaglutide e albiglutide. A sua estrutura química modificada, em comparação com o GLP-1 nativo, torna-os mais resistentes à degradação enzimática pela dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), permitindo uma duração prolongada da ação.²⁸

A melhoria da resistência hepática à insulina com o tratamento com os aGLP-1 tem sido demonstrada não só em indivíduos com DM2, mas também naqueles com MASH ou com obesidade mórbida.²⁸

EXENATIDE

Os efeitos do exenatide na MASLD foram avaliados em vários estudos em humanos. Foi demonstrada uma melhoria do índice de massa corporal, perímetro abdominal, hemoglobina glicada, glucose plasmática em jejum, ALT, AST e GGT, quando comparado com a metformina, em 170 doentes com DM2 e MASLD (diagnosticados por ultrassonografia), após 12 semanas de tratamento.²⁹

Doutor *et al*³⁰ mostraram que o exenatide (10 µg, duas vezes por dia) durante 26 semanas levou a uma redução significativa na hemoglobina A1c (HbA1c), peso, tecido adiposo epicárdico e conteúdo de triglicéridos hepáticos em 44 doentes obesos com DM2.

Liraglutide

O liraglutide tem demonstrado melhorar tanto as características bioquímicas como histológicas da MASLD/MASH em vários estudos em humanos.²⁷ Um estudo de coorte retrospectivo mostrou que o liraglutide (0,3-0,6 mg/dia), após 6 meses, reduziu significativamente o peso, ALT, AST, glucose plasmática em jejum e HbA1c em 26 doentes com DM2 e MASLD, avaliados por ultrassonografia.³¹ Da mesma forma, 6 a 12 meses de terapia com liraglutide (1,2 mg/dia) levaram a melhorias significativas nos níveis de glucose no sangue e lípidos (exceto o colesterol de lipoproteínas de alta densidade; HDL-C), bem como diminuição da AST, ALT e GGT em 424 doentes com DM2 complicada por MASLD.³²

No estudo Lira-NAFLD,³³ o liraglutide (1,2 mg/dia) diminuiu significativamente o peso corporal, HbA1c e conteúdo de gordura hepática (medido por espectroscopia magnética de prótons) em 68 doentes com DM2 inadequadamente controlados, após 6 meses.

No estudo LEAN (*liraglutide safety and efficacy in patients with nonalcoholic steatohepatitis*),³⁴ um estudo randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, de fase 2, o liraglutide (1,8 mg/dia) mostrou que resolveu a MASH comprovada por biópsia em 9 de 23 doentes, enquanto isso foi observado em apenas 2 de 22 doentes do grupo placebo (p = 0,019), após 48 semanas.

Para avaliar o efeito direto do fármaco na MASLD, independentemente da perda de peso, Matikainen *et al*³⁵ desenharam um estudo com um grupo de controlo com perda de peso induzida por dieta e outro com perda de peso induzida por liraglutide. A diminuição da gordura intra-hepática foi superior no grupo do liraglutide, contudo não foi estatisticamente significativa.

Dulaglutide

O dulaglutide é administrado uma vez por semana, proporcionando redução de HbA1c semelhante ao liraglutide, uma redução de peso semelhante ao exenatide, e um perfil de efeitos adversos semelhante.²³

De acordo com um estudo de série de casos japonês, o dulaglutide (0,75 mg uma vez por semana) melhorou significativamente os níveis séricos de AST, ALT e a rigidez hepática (medida por elastografia transitória), após 12 semanas de terapia em doentes com DM2 com MASH comprovada por biópsia. Também se observou uma melhoria significativa no índice de gordura corporal, sem alterações na massa muscular esquelética ou na água corporal total, seguido por redução no peso corporal e dos níveis de HbA1c nestes doentes.³⁶

Além disso, num total de 1499 doentes com DM2 provenientes de quatro ensaios clínicos randomizados - *Assessment of Weekly Administration of LY2189265* (dulaglutide) in Diabetes (AWARD-1, AWARD-5, AWARD-8 e AWARD-9), - o dulaglutide (1,5 mg uma vez por semana) reduziu significativamente os níveis plasmáticos de AST, ALT, GGT e a gordura hepática, em comparação com placebo, após 6 meses de tratamento.³⁷

Semaglutide

Para investigar o efeito do semaglutide na MASH, está em andamento um ensaio clínico randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, em fase 2, que compara a eficácia e a segurança de três doses diferentes de semaglutide subcutâneo uma vez ao dia, *versus* placebo, em 288 participantes com MASH (estadio 1-3 de fibrose) (estudo SEMA-NASH, NCT02970942).³⁸

O semaglutide tem três vantagens relativamente aos outros aGLP-1s. Primeiro, o estudo SUSTAIN-6 mostrou que o

semaglutide tem o benefício potencial de prevenir eventos cardiovasculares. Em subanálises do estudo SUSTAIN-6, o semaglutide reduziu significativamente os níveis de ALT, de forma dose-dependente, em indivíduos com DM2.³⁹ Em segundo lugar, o semaglutide é superior ao dulaglutide no controlo da glucose e perda de peso em doentes com DM2 (estudo SUSTAIN-7). SUSTAIN-7 é um estudo de eficácia e segurança de fase 3b, de 40 semanas, de 0,5 mg de semaglutide *versus* 0,75 mg de dulaglutide e 1 mg de semaglutide *versus* 1,5 mg de dulaglutide, ambos uma vez por semana, como um complemento à metformina, em 1201 pessoas com DM2.⁴⁰ Existe uma forma oral de semaglutide, mas ainda não há dados sobre os seus efeitos na MASLD/MASH.⁴¹

Tirzepatida

Tirzepatida é um fármaco agonista dos recetores GLP-1 bem como GIP (peptídeo inibitório gástrico), aprovado para a DM2, em monoterapia ou em associação. Também demonstrou melhoria do perfil tensional e da dislipidemia.⁴² A eficácia e segurança foram avaliadas no ensaio clínico randomizado e duplamente cego SURPASS-1, em que doentes com DM2 com mau controlo por dieta e exercício físico eram submetidos a administrações subcutâneas semanais (doses 5 mg, 10 mg, 15 mg), concluindo eficácia robusta do controlo glicémico e perda ponderal em comparação com o placebo.⁴³ Numa análise *post hoc*⁴⁴ com 316 doentes, concluiu-se que doses mais altas de tirzepatida reduziram as transaminases bem como levaram ao aumento da adiponectina em doentes com DM2. Contudo, a percentagem de doentes com MASH era desconhecida e não houve avaliação hepática dirigida.

Em suma, ensaios clínicos randomizados de grandes dimensões adicionais devem ser realizados para determinar se os aGLP-1s representam a terapêutica de primeira linha em doentes com MASLD/MASH, com ou sem DM2. Além disso, é necessário demonstrar se a melhoria da MASLD/MASH está associada a uma diminuição significativa de eventos vasculares.

Glitazonas

As glitazonas são uma classe de fármacos que atuam como agonistas dos recetores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR), um recetor nuclear associado à inflamação, sensibilização à insulina e metabolismo lipídico.^{8,28}

Parte do benefício clínico do uso de pioglitazona na MASH tem sido associado ao seu agonismo parcial nos PPAR- α , potenciando a oxidação dos ácidos gordos nos hepatócitos e alterações nas lipoproteínas que levam a uma redução nas concentrações plasmáticas de triglicéridos e um aumento nas concentrações de lipoproteínas de alta densidade.⁴⁵

Isto contrasta com a ação de um agonista puro de PPAR- γ , como a rosiglitazona, que tem um efeito limitado na inflamação/necrose na MASH, não apresenta nenhum efeito

nos níveis plasmáticos de triglicéridos e aumenta os níveis de colesterol LDL.^{28,45}

Ao restaurar a biologia adipocitária normal, a pioglitazona provoca uma mudança radical do tecido adiposo resistente à insulina para um estado de obesidade metabolicamente "saudável" (ou seja, levando a uma sensibilidade à insulina quase normal ou pelo menos significativamente melhorada). De facto, o ganho de peso durante o tratamento com pioglitazona muitas vezes indica uma melhoria na ação da insulina nos tecidos sensíveis à insulina (gordura, fígado, músculos), que está associada a aumento na adiponectina plasmática, redução de AGL plasmáticos, melhoria da inflamação subclínica e redução na gordura visceral.^{28,45}

Vários estudos tentaram estabelecer o papel desta classe farmacológica no tratamento da MASLD/MASH. Um ensaio clínico⁴⁶ randomizado, duplamente cego, reportou efeitos positivos do saroglitazar (uma glitazona) na melhoria do teor de gordura hepática quantificada por ressonância magnética, resistência à insulina, níveis de ALT e perfil lipídico, em doentes com MASLD. Cusi *et al*⁴⁷ concluíram que o tratamento prolongado com pioglitazona em doentes com pré-diabetes ou DM2 levou a melhorias na histologia hepática (esteatose, inflamação e *balloning*), sem agravamento da fibrose.

Contudo, a utilização destes fármacos na MASLD/MASH permanece controversa. Uma abordagem que está a ganhar ímpeto entre os hepatologistas é a prescrição de pioglitazona em baixa dose (15 mg/dia) e a titulação ao longo do tempo, conforme necessário, nos doentes com MASH. No entanto, a eficácia desta dose, nestes doentes, ainda está por ser estabelecida.^{28,45}

Adicionalmente, a segurança a longo prazo ainda necessita de ser avaliada, estabelecendo também a prevalência de efeito adversos potenciais como a retenção hidrossalina, precipitação de insuficiência cardíaca, fraturas ósseas e cancro de bexiga.^{8,28,48}

EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO

O prognóstico da esteatose não complicada é geralmente bom, principalmente se houver controlo de fatores de risco tais como obesidade e DM2, podendo até assistir à reversibilidade da esteatose. A análise por Younossi *et al*⁶ revelou uma incidência de carcinoma hepatocelular em doentes com esteatose não complicada de 0,44/1000 pessoas-ano e de 5,29/1000 pessoa-ano em doentes com MASH.

Conclusão

Esta revisão teve como principal objetivo demonstrar a associação entre MASLD e DM2. A associação fisiopatológica bidirecional entre estas duas entidades é amplamente estudada e conhecida. A existência de fármacos no tratamento da DM2 que possuem capacidades modificadoras de prognóstico na doença cardiovascular e regressão da acumulação de gordura no fígado vai permitir a melhoria de cuidados nestes doentes. ■

Declaração de Contribuição

CH, LF, SC, SS, SF, LA - Elaboração e revisão do artigo
 Todos os autores aprovaram a versão final a ser submetida.

Contributorship Statement

CH, LF, SC, SS, SF, LA - Drafting and revising the article
 All authors approved the final draft.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0 commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Cátia Henriques – catia.henriques@ulsedv.min-saude.pt
 Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde Entre Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal
 Rua Dr. Cândido Pinho, 5, 4520-211, Santa Maria da Feira

Recebido / Received: 2024/01/03

Aceite / Accepted: 2024/07/22

Publicado / Published: 2024/09/26

REFERÊNCIAS

- Sberna AL, Bouillet B, Rouland A, Brindisi MC, Nguyen A, Mouillot T, et al. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) clinical practice recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease: evaluation of their application in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2018;35:368-75. doi: 10.1111/dme.13565.
- Dewidar B, Kahl S, Pafili K, Roden M. Metabolic liver disease in diabetes - From mechanisms to clinical trials. *Metabolism*. 2020;111S:154299. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154299.
- Gancheva S, Bierwagen A, Kaul K, Herder C, Nowotny P, Kahl S, et al. Variants in Genes Controlling Oxidative Metabolism Contribute to Lower Hepatic ATP Independent of Liver Fat Content in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65:1849-57. doi: 10.2337/db16-0162.
- Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Ann Hepatol*. 2024;29:101133. doi: 10.1016/j.aohep.2023.101133.
- Ratziu V, Boursier J; AFEF Group for the Study of Liver Fibrosis. Confirmatory biomarker diagnostic studies are not needed when transitioning from NAFLD to MASLD. *J Hepatol*. 2024;80:e51-e52. doi: 10.1016/j.jhep.2023.07.017.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64:73-84. doi: 10.1002/hep.28431.
- Tilig H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:32-42. doi: 10.1038/nrgastro.2016.147.
- Manka PP, Kaya E, Canbay A, Syn WK. A Review of the Epidemiology, Pathophysiology, and Efficacy of Anti-diabetic Drugs Used in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci*. 2021;66:3676-88. doi: 10.1007/s10620-021-07206-9.
- Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Agrawal R, Kaur I, Younoszai Z, et al. Predictors of all-cause mortality and liver-related mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci*. 2013;58:3017-23. doi: 10.1007/s10620-013-2743-5.
- Dougherty JA, Guirguis E, Thornby KA. A Systematic Review of Newer Antidiabetic Agents in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Pharmacother*. 2021;55:65-79. doi: 10.1177/1060028020935105.
- Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord*. 2022;22:63. doi: 10.1186/s12902-022-00980-1.
- Ma X, Liu S, Zhang J, Dong M, Wang Y, Wang M, Xin Y. Proportion of NAFLD patients with normal ALT value in overall NAFLD patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2020;20:10. doi: 10.1186/s12876-020-1165-z.
- Corey KE, Klebanoff MJ, Tramontano AC, Chung RT, Hur C. Screening for nonalcoholic steatohepatitis in individuals with type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *Dig Dis Sci*. 2016;61:2108-17. doi: 10.1007/s10620-016-4044-2.
- Noureddin M, Jones C, Alkhoury N, Gomez EV, Dieterich DT, Rinella ME, et al. Screening for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Persons with Type 2 Diabetes in the United States Is Cost-effective: A Comprehensive Cost-Utility Analysis. *Gastroenterology*. 2020;159:1985-7.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2020.07.050.
- Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46:32-6. doi: 10.1002/hep.21669.
- Chalasanani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67:328-57. doi: 10.1002/hep.29367.
- Eslam M, Sarin SK, Wong VW, Fan JG, Kawaguchi T, Ahn SH, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatol Int*. 2020;14:889-919. doi: 10.1007/s12072-020-10094-2.
- Petta S, Wong VW, Cammà C, Hiriart JB, Wong GL, Marra F, et al. Improved noninvasive prediction of liver fibrosis by liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease accounting for controlled attenuation parameter values. *Hepatology*. 2017;65:1145-55. doi: 10.1002/hep.28843.
- Jafarov F, Kaya E, Bakir A, Eren F, Yilmaz Y. The diagnostic utility of fibrosis-4 or nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score combined with liver stiffness measurement by fibroscan in assessment of advanced liver fibrosis: a biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32:642-9. doi: 10.1097/MEG.0000000000001573.
- Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al.

- The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45:846-54. doi: 10.1002/hep.21496.
21. Pandeyarajan V, Gish RG, Alkhoury N, Nouredin M. Screening for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the Primary Care Clinic. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;15:357-65.
 22. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, Paredes A, Boursier J, Chan WK, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:362-73. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30383-8.
 23. Sumida Y, Yoneda M, Ogawa Y, Yoneda M, Okanoue T, Nakajima A. Current and new pharmacotherapy options for non-alcoholic steatohepatitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21:953-67. doi: 10.1080/14656566.2020.1744564.
 24. Brunton SA. The potential role of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in the early treatment of type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract*. 2015;69:1071-87. doi: 10.1111/ijcp.12675.
 25. Akuta N, Kawamura Y, Watanabe C, Nishimura A, Okubo M, Mori Y, et al. Impact of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor on histological features and glucose metabolism of non-alcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus. *Hepatol Res*. 2019;49:531-9. doi: 10.1111/hepr.13304.
 26. Lee KW, Devaraj NK, Ching SM, Veettil SK, Hoo FK, Deuraseh I, et al. Effect of SGLT-2 inhibitors on non-alcoholic fatty liver disease among patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Oman Med J*. 2021;36:e273. doi: 10.5001/omj.2021.62.
 27. Ranjbar G, Mikhailidis DP, Sahebkar A. Effects of newer antidiabetic drugs on nonalcoholic fatty liver and steatohepatitis: Think out of the box! *Metabolism*. 2019;101:154001. doi: 10.1016/j.metabol.2019.154001.
 28. Gastaldelli A, Cusi K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: Mechanisms and treatment options. *JHEP Rep*. 2019;1:312-28. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.07.002.
 29. Fan H, Pan Q, Xu Y, Yang X. Exenatide improves type 2 diabetes concomitant with non-alcoholic fatty liver disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57:702-8. doi: 10.1590/s0004-27302013000900005.
 30. Dutour A, Abdesselam I, Ancel P, Kober F, Mrad G, Darmon P, et al. Exenatide decreases liver fat content and epicardial adipose tissue in patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective randomized clinical trial using magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:882-91. doi: 10.1111/dom.12680.
 31. Ohki T, Isogawa A, Iwamoto M, Ohsugi M, Yoshida H, Toda N, et al. The effectiveness of liraglutide in nonalcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus compared to sitagliptin and pioglitazone. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:496453. doi: 10.1100/2012/496453.
 32. Zhang Z, Qi Y, Kong W, Jin Q, Wang X, Dong Y, et al. Efficacy and Clinical Value of Liraglutide for Treatment of Diabetes Mellitus Complicated by Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Med Sci Monit*. 2018;24:7399-404. doi: 10.12659/MSM.911062.
 33. Petit JM, Cercueil JP, Loffroy R, Denimal D, Bouillet B, Fourmont C, et al. Effect of liraglutide therapy on liver fat content in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: The Lira-NAFLD Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:407-15. doi: 10.1210/jc.2016-2775.
 34. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387:679-90. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X.
 35. Matikainen N, Söderlund S, Björnson E, Pietiläinen K, Hakkarainen A, Lundbom N, et al. Liraglutide treatment improves postprandial lipid metabolism and cardiometabolic risk factors in humans with adequately controlled type 2 diabetes: A single-centre randomized controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:84-94. doi: 10.1111/dom.13487.
 36. Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, Mori K, Taketani H, Ishiba H, et al. Effect of 12-week dulaglutide therapy in Japanese patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Hepatol Res*. 2017;47:1206-11. doi: 10.1111/hepr.12837.
 37. Cusi K, Sattar N, García-Pérez LE, Pavo I, Yu M, Robertson KE, et al. Dulaglutide decreases plasma aminotransferases in people with Type 2 diabetes in a pattern consistent with liver fat reduction: a post hoc analysis of the AWARD programme. *Diabet Med*. 2018;35:1434-9. doi: 10.1111/dme.13697.
 38. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratzu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384:1113-24. doi: 10.1056/NEJMoa2028395.
 39. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-44. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
 40. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:275-86. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30024-X.
 41. Hedrington MS, Davis SN. Oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20:133-41. doi: 10.1080/14656566.2018.1552258.
 42. Forzano I, Varzideh F, Avisato R, Jankauskas SS, Mone P, Santulli G. Tirzepatide: A Systematic Update. *Int J Mol Sci*. 2022;23:14631. doi: 10.3390/ijms232314631.
 43. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398:143-55. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6.
 44. Hartman ML, Sanyal AJ, Loomba R, Wilson JM, Nikoiejad A, Bray R, et al. Effects of novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide on biomarkers of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes. *diabetes care*. 2020;43:1352-5. doi: 10.2337/dc19-1892.
 45. Bril F, Kalavalapalli S, Clark VC, Lomonaco R, Soldevila-Pico C, Liu IC, et al. Response to Pioglitazone in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis With vs Without Type 2 Diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:558-66.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.12.001.
 46. Gawrieh S, Nouredin M, Loo N, Mohseni R, Awasty V, Cusi K, et al. Saroglitazar, a PPAR- α/γ Agonist, for Treatment of NAFLD: A Randomized Controlled Double-Blind Phase 2 Trial. *Hepatology*. 2021;74:1809-24. doi: 10.1002/hep.31843.
 47. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;165:305-15. doi: 10.7326/M15-1774.
 48. Tokushige K, Ikejima K, Ono M, Eguchi Y, Kamada Y, Itoh Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020. *Hepatol Res*. 2021;51:1013-25. doi: 10.1111/hepr.13688.

O Papel da Medicina Interna numa Missão Humanitária em Guiné-Bissau

The Role of Internal Medicine in a Humanitarian Mission in Guinea-Bissau

Andreia Amaral¹ , Beatriz Sousa² , Filipa Cardoso² 

Palavras-chave: Altruísmo; Guiné-Bissau; Medicina Interna; Missões Médicas/organização e administração; Países em Desenvolvimento.

Keywords: Altruism; Developing Countries; Guinea-Bissau; Internal Medicine; Medical Missions/organization & administration.

As missões humanitárias são intervenções prestadas em resposta a crises provocadas pelo ser humano e catástrofes naturais.¹

A relevância da participação de internistas em missões humanitárias tem menos visibilidade quando comparada com outras especialidades. Neste artigo, os autores pretendem realçar a importância da medicina interna em contexto humanitário, através do retrato de uma missão com duração de 15 dias, decorrida em Abril de 2022 no Hospital Nacional Simão Mendes, em Bissau.

A República da Guiné-Bissau (RGB) é um país que tem vivido situações de instabilidade política e institucional encontrando-se sob dependência quase total da comunidade internacional na área da saúde e educação.²

Segundo a Organização Mundial de Saúde, existe um elevado número de doenças transmissíveis, contudo, em 2019, foi estimado que 33% dos óbitos tenham sido atribuídos a doenças não transmissíveis (cardiovasculares, respiratórias crónicas, oncológicas e metabólicas),³ representando um desafio relevante para a saúde e onde a medicina interna pode ter um papel significativo.

A atividade assistencial na missão humanitária repartiu-se entre a consulta externa e internamento nas enfermarias de medicina interna e unidade de cuidados intensivos (UCI).

A nossa participação no internamento consistiu em observação, discussão e delimitação de um plano de tratamento dos doentes em conjunto com os seus médicos assistentes. Colaborámos na observação e discussão de 78 doentes, 59% (n = 46) do sexo masculino, idade média

47 anos ($\pm 17,04$). As patologias mais frequentemente identificadas, com recurso aos exames complementares disponíveis, foram a anemia, não especificada (26%, n = 20), a insuficiência cardíaca descompensada de etiologia indeterminada (15%, n = 12), a lesão renal aguda não especificada (9%, n = 7) e a doença hepática crónica descompensada não especificada (9%, n = 7). Adicionalmente, com base na história clínica e no exame objetivo, foram presumidos outros diagnósticos, tais como infeções oportunistas em doentes infetados por vírus de imunodeficiência humana (VIH) (13%, n = 10) e acidente vascular cerebral (10%, n = 8). Como comorbilidades mais comuns, destaca-se a hipertensão arterial (27%, n=21), infeção por VIH (19%, n = 15), infeção por hepatite B (15%, n = 12) e diabetes (15%, n = 12). Durante a nossa permanência, contabilizaram-se 16 óbitos, conferindo uma taxa de mortalidade de 21%.

Existem múltiplas dificuldades ao diagnóstico e tratamento dos doentes, nomeadamente o facto de tudo ser pago pelo próprio doente. Ademais, os familiares permanecem 24 horas com os doentes, sendo estes os responsáveis pela compra de medicação, alimentação, higiene e reabilitação.

Atendendo à ausência de formação específica⁴ a atividade formativa é prioritária, tendo-se realizado sessões clínicas sobre tratamento da diabetes no internamento, complicações agudas, antibioterapia e paracentese.

Participámos também na visita médica da UCI, que corresponde a uma unidade de nível 2. As limitações que apresenta, e que são um desafio para todos os profissionais de saúde, são: escasso treino das equipas locais, a falta de recursos humanos, a não existência de técnicas respiratórias não invasivas, técnica dialítica ou outro suporte de órgão, a não manutenção dos equipamentos e por vezes, a existência de cortes de eletricidade. Em relação à consulta externa, é uma consulta geral, não existindo uma triagem.

Os desafios sentidos por nós nesta missão foram muitos, destacando-se como os mais expressivos: complexidade de patologias, falta de recursos técnicos, inexistência de formação pós-graduada, dificuldade no acesso aos cuidados de saúde e iliteracia em saúde da população. A Medicina Interna, especialidade que se dedica ao estudo de doentes ainda sem diagnóstico ou de doentes complexos, demonstra-se fundamental na abordagem dos doentes que referimos neste artigo. É a especialidade que se adapta ao contexto descrito pelo seu conhecimento abrangente,

¹Serviço de Medicina Interna 2.5, Unidade Local de São José, Hospital Santo António dos Capuchos, Lisboa, Portugal.

²Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de São José, Hospital de São José, Lisboa, Portugal

<https://doi.org/10.24950/rspm.2542>

capacidade de ensino, adaptabilidade a recursos limitados, coordenação de equipas multidisciplinares e capacidade de gerir emergências. Por estes motivos, o seu reconhecimento e integração em missões humanitárias é urgente. ■

Declaração de Contribuição

AA, BS, FC – Elaboração e revisão do artigo

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Contributorship Statement

AA, BS, FC - Drafting and revising the article

All authors approved the final version to be published.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pela Comissão de Ética responsável e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Andreia Amaral - andreia.amaral85@gmail.com

Serviço de Medicina Interna 2.5, Unidade Local de São José, Hospital Santo António dos Capuchos, Lisboa, Portugal.

Alameda Santo António dos Capuchos, 1169-050 Lisboa

Recebido / Received: 2024/01/17

Aceite / Accepted: 2024/02/28

Publicado / Published: 2024/09/26

REFERÊNCIAS

1. Welling DR, Ryan JM, Burris DG, Rich NM. Seven sins of humanitarian medicine. *World J Surg.* 2010;34:466-70. doi: 10.1007/s00268-009-0373-z.
2. Sá Guerreiro C, Paulo Silva A, Cá T, Ferrinho P. Planeamento estratégico no setor da saúde da Guiné-Bissau: evolução, influências e processos. *An Instit Higiene Med Trop.* 2017;16:55-68.
3. World Health Organization, African Region. *Country Disease Outlook: Guinea-Bissau.* Geneva: WHO; 2023.
4. Ferrinho P, Sidat M, Fresta MJ, Rodrigues A, Fronteira I, da Silva F, et al. The training and professional expectations of medical students in Angola, Guinea-Bissau and Mozambique. *Hum Resour Health.* 2011;9:9. doi: 10.1186/1478-4491-9-9.



SPMI
Sociedade Portuguesa
de Medicina Interna