

AIMM GF MAGAZINE

volume 11 . n° 2

julho 2021 | quadrimestral
ISSN 2184-2493

editorial »

O “peso” da produção científica no internato de Medicina Geral e Familiar

artigo de opinião »

O papel das plataformas digitais na Medicina Geral e Familiar

revisão baseada na evidência »

Antibioterapia nos primeiros 24 meses de vida como fator de risco para excesso de peso e obesidade infantil - qual a evidência

Clonazepam na síndrome da boca ardente: qual a evidência?

Suplementação com iodo na gravidez: há benefício para as crianças?

Suplementos de arando na prevenção de infecção do trato urinário em mulheres adultas: uma revisão baseada na evidência

investigação »

Fatores preditivos no diagnóstico e gravidade da síndrome da apneia obstrutiva do sono

relato de caso »

Reação adversa cutânea rara - dermatite exfoliativa

Síndrome da boca ardente

Diagnóstico negligenciado de fratura de stress do ramo isquiopúbico

Polimialgia reumática, quando suspeitar?

melhoria da qualidade »

Melhoria contínua da qualidade da reavaliação do VEMS em doentes com DPOC

Controle a asma^{1,2}

sem confundir os papéis.³

MAIOR CONTROLO NUMA ÚNICA TOMA.^{1,2}



Revinty
furoato de fluticasona + vilanterol ELLIPTA
ELE CONTROLA

O perfil de segurança de Revinty foi validado em ensaios clínicos de grande escala, como o SUMMIT⁴ (n=4121) e SLS na Asma (n=2114)¹

1) Woodcock A *et al.* Lancet 2017; 390:2247–2255. 2) Bateman ED *et al.* Thorax 2014; 69:312–319. 3) GINA. Global strategy for asthma management and prevention, 2020. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/> (Acedido: março 2021). 4) VestboJ *et al.* Lancet 2016;387:1817-1826. ICS: Corticosteroide inalado; LABA: Agonista β_2 de longa duração de ação.

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM - NOME DO MEDICAMENTO Revinty Ellipta **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Revinty Ellipta 92/22 mcg: Cada inalação disponibiliza uma dose administrada de 92 mcg de furoato de fluticasona e 22 mcg de vilanterol (como trifrenatato). Isto corresponde a um recipiente unidose de 100 mcg de furoato de fluticasona e 25 mcg de vilanterol (como trifrenatato). Revinty Ellipta 184/22 mcg: Cada inalação disponibiliza uma dose administrada de 184 mcg de furoato de fluticasona e 22 mcg de vilanterol (como trifrenatato). Isto corresponde a um recipiente unidose de 200 mcg de furoato de fluticasona e 25 mcg de vilanterol (como trifrenatato). Cada dose administrada contém aproximadamente 25 mg de lactose mono-hidratada **FORMA FARMACÉUTICA** Pó para inalação em recipiente unidose **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS** Asma: Revinty Ellipta 92/22 mcg e 184/22 mcg está indicado para o tratamento regular da asma em adultos e adolescentes com idade ≥ 12 anos em que a utilização de um medicamento contendo uma associação (agonista β_2 , de ação prolongada e corticosteroides para inalação) é adequada: doentes que não estão adequadamente controlados com corticosteroides para inalação e com agonistas β_2 , de curta duração de ação 'conforme o necessário'; doentes que estão já adequadamente controlados com corticosteroides para inalação e com agonistas β_2 , de ação prolongada. **DPOC:** Revinty Ellipta 92/22 mcg está indicado para o tratamento sintomático de adultos com DPOC com um FEV₁ previsível normal $<70\%$ (após o broncodilatador) com antecedentes de exacerbação apesar da terapêutica regular com um broncodilatador. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO** Asma (92/22 mcg e 184/22 mcg) **Adultos e adolescentes ≥ 12 anos** Deve considerar-se uma dose inicial de uma inalação de 92/22 mcg uma vez por dia para adultos e adolescentes ≥ 12 anos que requeiram uma dose baixa a média de corticosteroides para inalação em associação com um agonista β_2 , de ação prolongada. Se os doentes não estiverem corretamente controlados com 92/22 mcg, a dose pode ser aumentada para 184/22 mcg. Os doentes devem ser regularmente reavaliados. A dose deve ser titulada para a dose mais baixa com a qual é mantido um controlo efetivo dos sintomas. Revinty Ellipta 184/22 mcg deve ser considerado para adultos e adolescentes ≥ 12 anos que requeiram uma dose mais elevada de corticosteroides para inalação em associação com um agonista β_2 , de ação prolongada. Os doentes normalmente verificam uma melhoria na função pulmonar 15 minutos após a inalação. É necessário o uso diário regular para manter o controlo dos sintomas de asma e o uso deve ser continuado mesmo quando esta é assintomática. Se os sintomas surgirem no período entre as doses, deve ser utilizado um agonista β_2 , de curta duração de ação, por inalação, para o alívio imediato. A dose máxima recomendada é 184/22 mcg 1x/dia. **Crianças <12 anos** A segurança e a eficácia ainda não foram estabelecidas na indicação para a asma. **DPOC (92/22 mcg)** **Adultos ≥ 18 anos** Uma inalação 1x/dia. Os doentes normalmente verificam uma melhoria na função pulmonar 16-17 minutos após a inalação. **População pediátrica** Não existe utilização relevante na população pediátrica para a indicação de DPOC. **Populações especiais (idosos (> 65 anos) e Compromisso renal** Não é necessário ajustar a posologia. **Compromisso hepático** Estudos revelaram um aumento na exposição sistémica ao FF. Devem tomar-se precauções na definição da posologia em doentes com compromisso hepático que possam estar em risco mais elevado de reações adversas sistémicas associadas a corticosteroides. Para os doentes com compromisso hepático moderado ou grave a dose máxima é de 92/22 mcg. **Modo de administração** Via inalatória. Deve ser administrado à mesma hora do dia, todos os dias. Se uma dose for omitida, deve tomar-se a próxima dose à hora habitual no dia seguinte. Após inalação, os doentes devem enxaguar a boca com água sem a engolir. **CONTRAINDICAÇÕES** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes. **EFEITOS INDESEJÁVEIS** As reações adversas mais frequentemente notificadas foram cefaleia e nasofaringite. Com a exceção de pneumonia e fraturas, o perfil de segurança foi semelhante em doentes com asma e DPOC. Durante os estudos clínicos, pneumonia e fraturas foram mais frequentemente observadas em doentes com DPOC. **Infeções e infestações** Frequentes Pneumonia, infeção do trato respiratório superior, bronquite, gripe, candidíase da boca e da garganta **Doenças do sistema imunitário** Raras Reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, angioedema, erupção cutânea e urticária **Doenças do metabolismo e da nutrição** Pouco frequentes Hiperglicemia **Perturbações do foro psiquiátrico** Raras Ansiedade **Doenças do sistema nervoso** Muito frequentes Cefaleia Raras Tremor **Afeções oculares** Pouco frequentes Visão turva **Doenças cardíacas** Pouco frequentes Extra-sístoles Raras Palpitações, taquicardia **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino** Muito frequentes Nasofaringite **Frequentes** Dor orofaríngea, sinusite, faringite, rinite, tosse, disfonía **Raras** Broncospasma paradoxal **Doenças gastrointestinais** Frequentes Dor abdominal **Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos** Frequentes Artralgia, dorsalgia, fraturas, espasmos musculares **Perturbações gerais e alterações no local de administração** Frequentes Pirexia. **TITULAR DA AIM** GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanda **DATA DA REVISÃO DO TEXTO** fevereiro 2021. **APRESENTAÇÃO:** Revinty Ellipta 92 mcg+22 mcg, 30 doses; Revinty Ellipta 184 mcg+22 mcg, 30 doses. **Regime de comparticipação:** Escalão B. Regime Geral 69%; Regime Especial 84%. **Medicamento Sujeito a Receita Médica.** Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. Consultar o RCM completo para informação detalhada. Para mais informações e em caso de suspeita de um acontecimento adverso ou de outra informação de segurança, contactar o departamento médico da GlaxoSmithKline - +351 214129500. Para mais informações contactar o representante local do titular da AIM: Bial- Portela & C^o, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional, 4745-457 S.Mamede do Coronado; NIF: 500220913. As Marcas Registradas são propriedade ou licenças das empresas do grupo GSK. (C) 2021 empresas do grupo GSK ou sob licença. DMGMA_PT210310

© 2021 empresas do grupo GSK ou sob licença. As Marcas Registradas são propriedade ou licenças das empresas do grupo GSK. Revinty Ellipta foi desenvolvido em colaboração com a Innovia, Inc.

Ficha Técnica

ISSN 2184-2493

CORPO EDITORIAL

EDITORES-CHEFE:

Dr. Jaime Oliveira
Dra. Rosana Pereira Dias

EDITORES-ADJUNTOS:

Dra. Ana Cecília Barbosa
Dra. Ana Filipa Miranda
Dra. Ana Rita Cerqueira
Dra. Joana Fernandes Ribeiro
Dra. Joana Peixoto
Dra. Joana Resse Lascasas
Dr. João Paulino
Dra. Vera Lúcia Teixeira

DESIGN E GRAFISMO:

LCD design
info@lccddesign.pt

PERIODICIDADE:

Quadrimestral

NORMAS DE PUBLICAÇÃO:

<https://www.aimgfzonanorte.pt/aimgf-magazine>

REVISTA INDEXADA:

Índex
Revistas Médicas Portuguesas

APOIO CIENTÍFICO:

CIMGF
NORTE

OPEN ACCESS:

Licença Creative Commons (CC BY-NC-ND 4.0)
A Revista AIMGF Magazine está licenciada com uma
Licença Creative Commons - Atribuição Não
Comercial Sem Derivações 4.0 Internacional



SEDE AIMGF ZONA NORTE:

Rua Prof. Álvaro Rodrigues, 49, 4100-040 Porto



Índice

5 CONSELHO CIENTÍFICO

6 EDITORIAL

O “PESO” DA PRODUÇÃO CIENTÍFICA NO INTERNATO DE MEDICINA GERAL E FAMILIAR

Joana Resse Lascasas, Joana Peixoto

7 ARTIGO DE OPINIÃO

O PAPEL DAS PLATAFORMAS DIGITAIS NA MEDICINA GERAL E FAMILIAR

Ana Cristina Moreira

11 REVISÃO BASEADA NA EVIDÊNCIA

ANTIBIOTERAPIA NOS PRIMEIROS 24 MESES DE VIDA COMO FATOR DE RISCO PARA EXCESSO DE PESO E OBESIDADE INFANTIL - QUAL A EVIDÊNCIA

Filipe Cabral, Helena Garcia Fonseca, Pedro Costa Dias, Ricardo Barbosa

16 REVISÃO BASEADA NA EVIDÊNCIA

CLONAZEPAM NA SÍNDROME DA BOCA ARDENTE: QUAL A EVIDÊNCIA?

Rita Sá Esteves, José Marques, Teresa Camurça

23 REVISÃO BASEADA NA EVIDÊNCIA

SUPLEMENTAÇÃO COM IODO NA GRAVIDEZ: HÁ BENEFÍCIO PARA AS CRIANÇAS?

Ana Luísa Pires, Flávia Cardoso Soares, Juliana Castro, Marta Duarte Gomes, Raquel Nadais Pinheiro, Sara M. Silva

28 REVISÃO BASEADA NA EVIDÊNCIA

SUPLEMENTOS DE ARANDO NA PREVENÇÃO DE INFEÇÃO DO TRATO URINÁRIO EM MULHERES ADULTAS: UMA REVISÃO BASEADA NA EVIDÊNCIA

Sara Figueiroa, Inês Carvalho Gonçalves, Marta Fabião, João Sá Monteiro

35 RELATO DE CASO

REAÇÃO ADVERSA CUTÂNEA RARA - DERMATITE EXFOLIATIVA

Catarina Ribeiro, Daniela Sousa Coelho, Soraia Abreu

39 RELATO DE CASO

SÍNDROME DA BOCA ARDENTE

José Diogo Silva, Ana Marta Pinto

44 RELATO DE CASO

DIAGNÓSTICO NEGLIGENCIADO DE FRATURA DE STRESS DO RAMO ISQUIOPÚBICO

Ângela Dias Machado, Rosana Silva, Ricardo Cardoso

49 RELATO DE CASO

POLIMIALGIA REUMÁTICA, QUANDO SUSPEITAR?

Diana Viana, Sara Domingues, Rosalina Arantes

53 INVESTIGAÇÃO

FATORES PREDITIVOS NO DIAGNÓSTICO E GRAVIDADE DA SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

Cátia Neto, Filipe Costa, Vânia de Oliveira, Natércia Silva, Mário Antunes da Cunha, António Santos Costa

59 MELHORIA DA QUALIDADE

MELHORIA CONTÍNUA DA QUALIDADE DA REAVALIAÇÃO DO VEMS EM DOENTES COM DPOC

Nuno Teles Pinto, Maria João Silva Serra, Vânia Fernandes, João Teles, Catarina Nogueira, Ana Cláudia Almeida

Conselho Científico 2021

Medicina Geral e Familiar

Dra. Ana Garrido
Dra. Ana Margarida Carvalho
Dra. Ana Rita Luz
Dra. Camila Mota Neves
Dra. Carla Jorge
Dra. Catarina Nogueira
Dra. Célia Maia
Dra. Cíntia França
Dra. Cristina Mesquita Neves
Dra. Fabiana Ribeiro Peixoto
Dra. Filipa Matias
Dra. Inês Teles
Dra. Joana Rita Mendes
Dra. Lígia Silva
Dr. Luís Pinho Costa
Dra. Márcia Sá
Dra. Margarida Moreira
Dra. Maria Angélica Nunes
Dra. Maria João Sá
Dra. Maria João Serra
Dra. Maria Manuel Marques
Dr. Nuno Miguel Parente
Dr. Nuno Saraiva
Dr. Pedro Couto
Dr. Pedro Seabra
Dr. Raúl Marques Pereira
Dra. Sabrina Pedone
Dra. Telma Lopes

Cardiologia

Dr. Eduardo Vilela

Endocrinologia

Dr. João Sérgio Neves

Gastroenterologia

Dr. Rui Gaspar

Ginecologia/Obstetrícia

Dr. Pedro Viana Pinto

Medicina Física e de Reabilitação

Dr. Bruno Mendes

Medicina Interna

Dr. Gilberto Pires da Rosa
Dra. Rafaela Veríssimo
Dr. Ricardo Fernandes

Otorrinolaringologia

Dr. José Pedro Matos

Pediatria

Dr. Hugo Ribeiro
Dra. Mariana Amorim Branco

Pneumologia

Dr. João Bento

Psiquiatria

Dr. Gustavo França

Saúde Pública

Dra. Rosa Branca Mansilha

O “PESO” DA PRODUÇÃO CIENTÍFICA NO INTERNATO DE MEDICINA GERAL E FAMILIAR

Joana Resse Lascasas^{1,2}, Joana Peixoto^{2,3}

¹ Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, UCSP Caminha, Unidade Local de Saúde do Alto Minho

² Editora-adjunta da AIMGF Magazine

³ Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar na USF Mais Saúde, Unidade Local de Saúde do Alto Minho

O estabelecimento da Medicina Geral e Familiar (MGF) como especialidade médica reconhecida percorreu um longo caminho. Os cuidados primários foram evoluindo ao longo do tempo, inicialmente com médicos indiferenciados em que as atividades educacionais eram centradas no hospital e os orientadores de formação pertenciam a outras especialidades, culminando na constituição do internato complementar como modo único de acesso à carreira. De modo síncrono, a evolução da tecnologia promoveu a realização de investigação clínica pertinente, pelo acesso facilitado e atempado à atualidade científica.

Assim, a MGF foi crescendo como especialidade pautada pelo rigor e qualidade. Esta condição, aliada ao número sucessivo de estudantes de medicina, aumento da idade da reforma e assimetrias na necessidade de médicos de família (MF) entre diferentes regiões do país culmina, muitas vezes, numa “corrida” aos trabalhos científicos. O formando perde o foco, privilegiando a quantidade e não a qualidade dos respetivos trabalhos. Todavia, será este conceito de completar (e mesmo ultrapassar) o número de publicações contempladas na grelha da prova curricular do exame final ideologicamente errado? Provavelmente não... No entanto, a qualidade do trabalho em questão e o modo de apresentação deveriam ser valorados, em detrimento da quantidade.

Além disso, com frequência, os cursos concebidos para a aprendizagem da elaboração de artigos científicos são curtos no tempo, não dotando o formando de todas as capacidades necessárias (desenho de estudo, análise estatística) para levar a cabo

uma investigação do início ao fim. Não raras vezes, a colheita de dados envolve um processo manual e moroso, tendo como desfecho a desmotivação.

Em acréscimo, o discernimento e *insight* acerca das verdadeiras necessidades teórico-práticas do interno, além da priorização da prática clínica deveriam imperar, balanceando as restantes necessidades curriculares.

A AIMGF Magazine congratula-se pelo compromisso, transparência e profissionalismo, refinando ao longo dos anos o seu conselho científico e corpo editorial. A sua máxima prende-se com a qualidade das publicações, mantendo-se como revista de referência na área da Medicina Geral e Familiar. Agradecemos a vossa confiança, neste que pretende ser o nosso contributo para a manutenção e/ou superação de um nível de excelência.



O PAPEL DAS PLATAFORMAS DIGITAIS NA MEDICINA GERAL E FAMILIAR

Ana Cristina Moreira^{1,2,3}

¹ Assistente em Medicina Geral e Familiar, USF Barão do Corvo, ACeS Grande Porto VII – Gaia

² Membro da Comissão Coordenadora do Grupo de Estudos sobre Saúde Digital da Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar

³ *Business partner* da Wiselife

As plataformas digitais são, conceitualmente, um ambiente tecnológico, um modelo de negócio na *internet*, que permite a conexão e a interação entre produtores e consumidores, que criam valor de troca. São usadas para as mais diversas tarefas do quotidiano, trabalho e/ou lazer. Basta ter-se um dispositivo conectado à *internet*.

As tecnologias digitais, sustentadas e potenciadas pelo crescente poder de computação, informação em rede, tecnologias móveis, *Internet of Things*, *Internet of Behaviours*, *Big Data* (análise de grande volume de dados) e da Inteligência Artificial (IA), estão destinadas a continuar a revolucionar as nossas vidas, incluindo a prestação de cuidados de saúde.¹

A natureza omnipresente de diversos dispositivos, físicos e lógicos, tais como *smartphones* e *wearables*, permanentemente conectados e apetrechados com múltiplos sensores e aplicativos cada vez mais poderosos – que permitiram a massificação dos *media* digitais, das redes sociais e de mensagens instantâneas, convergindo para uma distribuição de valor em tempo real – possibilitaram a aplicação dessas plataformas na melhoria da saúde e da prática médica.^{2,3}

SAÚDE E TECNOLOGIA DIGITAL

Tecnologias digitais, como robótica, IA, sequenciação genómica, aplicativos móveis e telemedicina, são aplicadas no campo clínico para auxiliar o diagnóstico, a tomada de decisão clínica, o tratamento e a prestação de cuidados, podendo os *smartphones*, os assistentes pessoais digitais, a realidade virtual ou aumentada, aliados a algoritmos e métodos de apoio à decisão, serem considerados os componentes da terapia digital.²

Desta relação surgem, portanto, diferentes conceitos:

- **Saúde digital/eHealth:** área abrangente que compreende a melhoria da promoção, educação e gestão de saúde, em todo o seu ciclo, suportada pelas tecnologias de informação e comunicação (TIC);

- **Telessaúde:** com o potencial de preencher as lacunas da distância, da localização e do tempo entre os diversos interessados envolvidos na atenção à saúde, apresenta como base a aplicação de tecnologia para permitir, facilitar ou melhorar a prestação de cuidados e apoiar remotamente a organização dos serviços e a formação de profissionais de saúde e utentes;

- **Telemedicina:** consiste na prestação de cuidados de saúde, de forma remota, por profissionais de saúde que utilizam as TIC para prevenção, avaliação, diagnóstico, tratamento e reabilitação.^{3,4}

TELEMEDICINA – OPORTUNIDADES E DESAFIOS

Por meio do desenvolvimento da tecnologia, compreende-se que os profissionais de saúde e os pacientes estão a tornar-se capazes de monitorizar e gerir condições agudas e crónicas, e que as plataformas digitais surgem como forma de viabilizar as mais diversas formas de telemedicina – entre clínicos, entre clínicos e pacientes ou entre pacientes e tecnologia/informação, nomeadamente:^{2,4,5}

- **Teleconsulta:** consulta, em tempo real ou diferido, na qual o profissional de saúde, à distância e com recurso às TIC, avalia a situação clínica de uma pessoa e procede ao planeamento da prestação de cuidados. Exemplo: envio eletrónico de informação clínica, complementada por imagem da lesão dermatológica, pelo médico de família ao dermatologista que realiza teleconsulta, em diferido, emitindo um parecer (agendamento de consulta presencial ou recomendação resolutiva de retorno);^{4,5}

- **Telemonitorização:** consiste na utilização de TICs para monitorizar remotamente parâmetros biométricos do paciente, como os já habituais peso, pressão arterial, frequência e ritmo cardíacos, oximetria, glicemia e temperatura corporal, mas também outros, menos comuns, como a digitação, a voz e o estilo de escrita.^{4,5}

Os *wearables* e as plataformas digitais permitem a monitorização contínua e mais regular dos sintomas/

parâmetros dos pacientes, a detecção de sinais/sintomas de descompensação e, conseqüentemente, uma resposta mais precoce e célere, idealmente antes da necessidade de recorrer ao serviço de urgência ou de internamento hospitalar.⁶ Além disso, essa monitorização pode ser conjugada a aplicativos móveis projetados como ferramentas preventivas ou ser usada para colheita mais rápida de dados que, do ponto de vista investigacional, pode revelar novas síndromes ou indicar biomarcadores de progressão da doença.⁷ Esse é o pressuposto do mapeamento do fenótipo digital, que tenta avaliar o bem-estar das pessoas com base na forma como interagem com os dispositivos (os sensores medem dados de comportamento, cognição e humor).^{7,8}

Este tipo de telemedicina assume, portanto, particular importância na gestão da doença crónica e dos seus fatores de risco, resultando em intervenções curativas precoces, mas também preventivas, podendo as plataformas digitais auxiliarem no processo de modificação comportamental, que é a base da prevenção primária. A revisão de Rose e colaboradores⁹ sugere que as intervenções digitais que incluem educação em saúde, definição de metas, automonitorização e envolvimento dos pais podem produzir melhorias significativas na alimentação e na atividade física de adolescentes. Outros exemplos de telemonitorização bem sucedidos incluem o desenvolvimento de plataformas de videojogos, pelo *Akili Interactive Labs*, para monitorizar a função cognitiva de doentes com doença de *Alzheimer*¹⁰ e melhorar a atenção de crianças com perturbação de hiperatividade e déficit de atenção,¹¹ e o desenvolvimento de sensores conectados a inaladores broncodilatadores, pela *Propeller Health*, que fornecem dados em tempo real sobre os horários e os locais onde doentes asmáticos ou com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) necessitam de os utilizar, com o intuito de caracterizar as crises e sugerir alterações comportamentais para reduzi-las, melhorando o controlo da doença.^{7,12,13}

Em Portugal, vários hospitais criaram programas de telemonitorização nas áreas de insuficiência cardíaca, enfarte agudo do miocárdio e DPOC, verificando-se uma redução das idas à urgência, dos internamentos e dos custos, e níveis elevados de satisfação por parte dos pacientes incluídos.⁴

- **Telerrastreio:** consiste na procura, à distância, através das TIC, de uma doença assintomática, de um fator de risco ou de uma condição prejudicial não percebida. Normalmente, insere-se numa estratégia preventiva por iniciativa do próprio ou do sistema. Exemplos de patologias já inseridas em plataformas

de rastreio organizado incluem a retinopatia diabética, o cancro da mama, o cancro do colo do útero e o cancro colorretal, permitindo a criação de “vias verdes” no sistema de saúde, alocando-se de forma mais eficiente os recursos, diminuindo-se as listas e o tempo de espera para consultas mais diferenciadas;⁴

- **Tele diagnóstico:** formulação de diagnóstico à distância com base nos exames obtidos, sendo exemplos deste processo a telerradiologia e a telepatologia;⁴

- **Telereabilitação:** é um método que permite o acesso remoto à equipa de reabilitação que prescreve, monitoriza e adapta, à distância, o programa de reabilitação do paciente. Com este tipo de telemedicina podem ser estabelecidos programas comuns, entre diferentes níveis de cuidados, para patologias altamente prevalentes e consumidoras de recursos, contribuindo para a capacitação do paciente na gestão da sua patologia, ao tornar-se no principal interveniente do programa terapêutico;⁴

- **Teleformação:** permite um acesso facilitado a conteúdos/informação, essenciais na formação e atualização contínua dos profissionais de saúde e outros intervenientes da saúde, independentemente dos constrangimentos do espaço e tempo.⁴ Aqui, as plataformas digitais podem ser utilizadas para acesso a bases documentais (*guidelines/normas de orientação clínica ou medicina baseada na evidência; prontuário/índice terapêuticos; ...*), para trabalho colaborativo em investigação, para trabalho em grupo (videoconferência, coordenação de tarefas, revisões cruzadas, webinars, cursos *e-learning* ou *b-learning*), para simulação virtual, etc.¹⁴

Estes exemplos de telemedicina demonstram a amplitude de oportunidades para novos modelos organizativos da prestação de cuidados e de ensino, podendo trazer benefícios para todas as áreas médicas, principalmente para a Medicina Geral e Familiar que presta cuidados de saúde holísticos, abrangentes e longitudinais.^{4,14,15}

O elevado número de utentes e a heterogeneidade de ações que o médico de família realiza na sua prática clínica habitual eleva a importância do uso destas plataformas no(a):

- estabelecimento de uma melhor e oportuna comunicação, com um maior número de pessoas e especialmente as mais isoladas [exemplos: zonas rurais, pessoas com dificuldades na deslocação às unidades de saúde (evicção de dispêndio de dinheiro, tempo e incómodo), pandemia (manutenção da vigilância, mantendo-se a segurança)];

- abordagem de grupos que doutra forma estariam mais desprotegidos do atendimento médico

por não serem considerados prioritários, vulneráveis ou de risco, promovendo-se a equidade e a acessibilidade para todos, independentemente do local de residência, dos seus recursos ou realidade;

- conexão com pessoas no contexto de vida diária (exemplo: colheita de dados no momento de maior necessidade);

- otimização do atendimento convencional (exemplos: forma de chegar aos jovens que utilizam e preferem outros meios de comunicação; forma de esclarecer dúvidas médicas simples, de pacientes e cuidadores, num contacto rápido, mas útil e esclarecedor).

Assim, facilitam o trabalho dos profissionais na área assistencial, na educação e na prevenção em saúde, resultando em melhoria dos hábitos de saúde (gestão de comportamentos) e do acesso aos cuidados de saúde (diagnósticos, referências e tratamentos mais céleres e eficazes, acessíveis no momento em que são mais necessários, com menos deslocamentos e menos dispêndio de tempo), em maior articulação e integração de cuidados, em melhoria dos cuidados de saúde (assistência contínua, promoção da capacitação de autogestão em saúde e gestão mais eficiente) e em maior satisfação, quer dos utentes, como dos profissionais de saúde.^{1,4,14-17}

No entanto, estes benefícios podem ser acompanhados por impactos negativos e imprevisíveis, especialmente quando pensamos a longo prazo. Neste âmbito, os principais desafios, dificuldades e preocupações identificadas relacionam-se com o(a):^{1,2,4,16-20}

- confiabilidade e a precisão dos dispositivos médicos digitais;

- disponibilidade e o acesso gratuito a equipamentos/serviços caros. Além da questão financeira, tais serviços devem ser projetados para que possam ser utilizados por todos, incluindo pessoas vulneráveis e frequentemente negligenciadas (sem-abrigo, idosos, pessoas com deficiência ou portadoras de doenças raras);

- literacia digital dos pacientes e dos profissionais de saúde – há falta de formação no uso eficiente dos dispositivos e das plataformas digitais;

- perceção da motivação dos usuários, por exemplo pelo temor de que as tecnologias digitais possam distanciar os serviços (pela falta de contacto face-a-face), substituir os médicos (temor relacionado com a introdução da IA em várias disciplinas, como no reconhecimento e análise de imagens), eliminar a relação terapêutica, e/ou diminuir a capacidade de identificar *redflags*;

- ética – o desenvolvimento de plataformas

digitais exige a participação de várias partes interessadas (*stakeholders* do mercado de saúde digital), nomeadamente empresas de tecnologia, universidades, prestadores de cuidados, pacientes e organizações públicas, que terão acesso a dados sensíveis, cuja integridade estará dependente da responsabilidade e dos princípios morais dos *stakeholders*;

- privacidade e segurança – se por um lado, um dos benefícios da saúde digital é a facilidade de acesso aos dados de saúde, esta mesma facilidade pode criar problemas de privacidade, englobando questões de segurança, confidencialidade, discriminação, uso não intencional de dados médicos e direito dos pacientes em saber como os seus dados são usados. Atualmente, Portugal rege-se pela Lei de Bases da Saúde¹⁸ e pelo Regulamento geral de Proteção de Dados da União Europeia (GDPR, EU),¹⁹ cuja execução é assegurada pela Lei n.º 58/2019, de 8 de agosto.²⁰ No entanto, para aumentar a confiança global, deveria existir um regulamento ético e jurídico universal de proteção de dados, a ser cumprido por todos e por todo o ciclo de vida dos dados;

- sustentação teórica *versus* prova de efeito das ferramentas em desenvolvimento – embora o número de publicações sobre saúde digital estejam a aumentar, a evidência publicada ainda é limitada;

- ambiguidade do quadro regulatório da saúde digital – o processo de medicina baseada na evidência é lento e não consegue acompanhar a natureza dinâmica da tecnologia digital. No entanto, a implementação de tecnologia na saúde não deve ser isenta de padrões de qualidade. Logo, é necessário encontrar-se um equilíbrio para que possamos utilizar a tecnologia de ponta com a maior evidência e segurança possíveis.

A saúde digital já há muito tempo nos permeia e o uso de plataformas digitais tem-se infiltrado no nosso dia-a-dia quase de forma orgânica. Acredito que o surgimento da atual pandemia COVID19 tornou-nos mais conscientes da transformação digital que estamos a sofrer, particularmente quando permitiu ao médico de família continuar próximo às famílias e à comunidade, garantindo a continuidade dos cuidados que tão bem o caracteriza. No entanto, veio também revelar a necessidade de investimento, especialmente nos cuidados de saúde primários, que estão longe de poderem aproveitar todo o potencial desta nova revolução em curso, mas também de evolução e de adaptação das equipas, a um ritmo que pode ser deveras desafiante.^{1,14,15}



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Bucci S, Schwannauer M, Berry N. The digital revolution and its impact on mental health care. *Psychol Psychotter*. 2019; 92(2):277-97.
- 2- Choi MJ, Kim H, Nah HW, Kang DW. Digital Therapeutics: Emerging New Therapy for Neurologic Deficits after Stroke. *J Stroke*. 2019;21(3):242-58.
- 3- Kataria S, Ravindran V. Digital health: a new dimension in rheumatology patient care. *Rheumatol Int*. 2018;38(11):1949-57.
- 4- Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, E.P.E. (SPMS) - Centro Nacional de TeleSaúde. Plano Estratégico Nacional para a Telessaúde 2019-2022. Acedido em junho de 2021 e disponível em https://www.spms.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/11/PENTS_portugu%C3%AAs.
- 5- Tuckson RV, Edmunds M, Hodgkins ML. Telehealth. *N Engl J Med*. 2017; 377(16):1585-92.
- 6- Cowie MR, Anker SD, Cleland JG, Felker GM, Filippatos G, Jaarsma T, et al. Improving care for patients with acute heart failure - Before, during and after hospitalization. *ESC Heart Fail*. 2014; 1(2):110-45.
- 7- Rajagopalan A, Shah P, Zhang MW, Ho RC. Digital Platforms in the Assessment and Monitoring of Patients with Bipolar Disorder. *Brain Sci*. 2017; 7(11):150.
- 8- Insel TR. Digital Phenotyping Technology for a New Science of Behavior. *JAMA*. 2017; 318(13):1215-6.
- 9- Rose T, Barker M, Jacob C, Morrison L, Lawrence W, Strömmer S, et al. A systematic review of digital interventions for improving the diet and physical activity behaviours of adolescents. *J Adolesc Health*. 2017; 61(6):669-77.
- 10- Lim YY, Maruff P, Pietrzak RH, Ellis KA, Darby D, Ames D, et al. Aβ and cognitive change: Examining the preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement J Alzheimers's Assoc*. 2014; 10:743.e1-51.e1.
- 11- Kollins SH, DeLoss DJ, Cañadas E, Lutz J, Findling RL, Keefe RSE, et al. A novel digital intervention for actively reducing severity of paediatric ADHD (STARS-ADHD): a randomised controlled trial. www.thelancet.com/digital-health. 2020; 2:e168-78.
- 12- Sickle DV, Magzamen S, Truelove S, Morrison T. Remote Monitoring of Inhaled Bronchodilator Use and Weekly Feedback about Asthma Management: An Open-Group, Short-Term Pilot Study of the Impact on Asthma Control. *PLoS ONE*. 2013; 8:e55335.
- 13- Merchant RK, Inamdar R, Quade RC. Effectiveness of Population Health Management Using the Propeller Health Asthma Platform: A Randomized Clinical Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4:455-63.
- 14- Castillejo JAP. Telemedicina, una herramienta también para el médico de familia. *Aten Primaria*. 2013; 45(3):129-32.
- 15- Lovo J. Telemedicina: Oportunidades en atención primaria. *Rev Bras Med Fam Comunidade*. 2021; 16(43):2552.
- 16- Senbekov M, Saliev T, Bukeyeva Z, Almabayeva A, Zhanaliyeva M, Aitenova N, et al. The Recent Progress and Applications of Digital Technologies in Healthcare: A Review. *Int J Telemed Appl*. 2020; 2020:8830200.
- 17- Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, E.P.E. (SPMS) - Academia SPMS. E-learning: Teleconsulta em tempo real pela SER live. Acedido em junho de 2021 e disponível em <https://academia.spms.min-saude.pt/course/teleconsulta-em-tempo-real-pela-rse-live/>.
- 18- Assembleia da República. Lei n.º 95/2019, de 4 de setembro - Lei de Bases da Saúde. Diário da República n.º 169/2019, Série I de 2019-09-04. Acedido em junho de 2021 e disponível em <https://dre.pt/application/file/a/124418384>.
- 19- Parlamento Europeu, Conselho da União Europeia. Regulamento (UE) 2016/679 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de abril de 2016, relativo à proteção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais e à livre circulação desses dados e que revoga a Diretiva 95/46/CE. (Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados). Jornal Oficial da União Europeia. 4.5.2016 (PT), Vols. L 119/1. Documento número 32016R0679. Acedido em junho de 2021 e disponível em <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:32016R0679>.
- 20- Assembleia da República. Lei n.º 58/2019, de 8 de agosto. Diário da República. n.º 151/2019, Série I de 2019-08-08., Vol. Acedido em junho de 2021 e disponível em <https://dre.pt/application/file/a/123813850>.

ANTIBIOTERAPIA NOS PRIMEIROS 24 MESES DE VIDA COMO FATOR DE RISCO PARA EXCESSO DE PESO E OBESIDADE INFANTIL - QUAL A EVIDÊNCIA

ANTIBIOTIC EXPOSURE IN THE FIRST 24 MONTHS OF LIFE AS A RISK FACTOR FOR CHILDHOOD OVERWEIGHT AND OBESITY - EVIDENCE REVIEW

Autores:

Filipe Cabral¹, Helena Garcia Fonseca², Pedro Costa Dias³, Ricardo Barbosa¹

RESUMO

Introdução: A formação do microbioma intestinal (MI) começa na gestação e prolonga-se durante os primeiros meses de vida, sendo este um período temporal particularmente vulnerável a perturbações extrínsecas. O tratamento com antibióticos tem sido associado à alteração do MI e sua atividade metabólica. Estudos recentes apontam para uma possível associação entre o uso desta terapêutica em idades precoces (< 24 meses) e o risco de desenvolver excesso de peso e obesidade infantil, embora a evidência seja ainda controversa.

Métodos: Pesquisa de meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e normas de orientação clínica publicadas entre fevereiro/2015 e fevereiro/2020, em inglês e português, nas bases de dados de medicina baseada na evidência, utilizando os termos MeSH "antibiotics", "pediatric obesity" e "overweight". A *Strength Of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Academy of Family Physician* foi usada para classificar o nível de evidência e atribuir uma força de recomendação.

Resultados: Foram encontrados 23 artigos, sendo que cinco foram incluídos nesta revisão: quatro revisões sistemáticas com meta-análise e uma coorte retrospectiva. Três publicações demonstram uma associação positiva entre a exposição precoce a antibióticos e o risco de desenvolver excesso de peso e obesidade infantil. As restantes demonstraram uma tendência para esta mesma associação, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa.

Discussão/Conclusão: A evidência científica parece apoiar a existência de uma associação entre a exposição a antibióticos nos primeiros 24 meses de vida e o desenvolvimento de excesso de peso e obesidade infantil (SORT A). Esta associação é tanto maior quanto mais precoce a exposição à antibioterapia (sobretudo se utilizada nos primeiros seis meses de vida) e diretamente proporcional ao número de ciclos de antibioterapia realizados. A utilização de antibióticos de largo espectro parece predispor, igualmente, a um risco acrescido de excesso de peso e obesidade infantil, embora tal evidência seja menos robusta.

Palavras-chave: antibioterapia; microbioma intestinal; obesidade pediátrica; excesso de peso

ABSTRACT

Introduction: The intestinal microbiome develops during the gestation and continues throughout the first months of life. This period is particularly vulnerable to extrinsic disturbances. Treatment with antibiotics has been associated with changes in intestinal microbiome and its metabolic activity. Recent studies suggest a possible association between the use of this therapy at an early age (< 24 months) and the risk of developing overweight and childhood obesity.

Methods: We searched for meta-analysis, systematic reviews, clinical trials and clinical guidance standards published between february/2015 and february/2020, in english and portuguese, in the evidence-based medicine databases, using the MeSH terms "antibiotics", "pediatric obesity" and "overweight". American Recommendation Taxonomy Strength (SORT) Academy of Family Physician was used to classify the level of evidence and assign a recommendation force.

Results: 23 articles were found and five of them met the inclusion criterias: four systematic reviews with meta-analysis and one retrospective cohort. Three publications demonstrate a positive association between early antibiotics exposure and risk of developing overweight and childhood obesity. The others showed a tendency towards this same association, although this difference was not statistically significant.

Discussion/Conclusion: Scientific evidence seems to support the existence of an association between exposure to antibiotics in the first months of life and the development of overweight and childhood obesity (SORT A). This association seems to be greater for earlier exposures to antibiotic therapy (mainly if used in the first 6 months of life) and directly proportional to the number of cycles completed. The use of broad-spectrum antibiotics seems also to predispose to an increased risk of overweight and childhood obesity, although such evidence is less robust.

Keywords: antibiotics; gastrointestinal microbiome; pediatric obesity; overweight

1. Médico Interno de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Marco, ACeS Tâmega I – Baixo Tâmega

2. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Horizonte, ULS Matosinhos

3. Médico Interno de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Caravela, ULS Matosinhos

INTRODUÇÃO

A prevalência de excesso de peso e obesidade infantil tem vindo a aumentar em todo o mundo,^{1,3} prevendo-se que, caso esta tendência se mantenha, este número possa duplicar em menos de uma década.⁴ Em Portugal, segundo o último estudo epidemiológico realizado e que data de 2019, constatou-se que 29,6% da população em idade pediátrica apresentava excesso de peso ou obesidade infantil.⁵ Crianças com excesso de peso ou obesidade infantil têm um risco superior de desenvolver obesidade na idade adulta (inclusive com maior resistência ao tratamento), diabetes *mellitus* tipo 2 em idades mais precoces, doenças do foro psíquico (como a depressão), músculo-esquelético, metabólico e cardiovascular, com consequente aumento do risco de mortalidade prematura.^{1-3,6-7} Assim, torna-se essencial conhecer e compreender os fatores de risco para o desenvolvimento destas entidades de forma a preveni-las.

Embora possamos dizer, de forma simplista, que um balanço energético positivo seja a condição básica para o aparecimento/desenvolvimento da obesidade,⁸ a verdade é que a sua patogénese é bastante mais complexa resultando de uma interação de múltiplos fatores (quer genéticos, quer ambientais).^{1,7}

O microbioma intestinal (MI) tem inúmeras funções, incluindo o processamento de nutrientes e a regulação do armazenamento de gordura.⁹ A sua formação começa na gestação e prolonga-se durante os primeiros dois anos de vida, sendo este um período temporal particularmente vulnerável a perturbações extrínsecas.¹⁰ O tratamento com antibióticos tem sido associado à alteração do MI e sua atividade metabólica.¹¹ Estudos recentes apontam para uma possível associação entre o uso desta terapêutica farmacológica em idades precoces e o risco de desenvolver excesso de peso e obesidade infantil,¹⁰ embora a evidência seja ainda parca e controversa.

Assim, o objetivo desta revisão baseada na evidência é averiguar se a exposição a antibioterapia (ATB) nos primeiros meses de vida (< 24 meses) constitui um fator de risco para o desenvolvimento de excesso de peso e obesidade infantil.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa de normas de orientação clínica (NOCs), meta-análises (MA), revisões sistemáticas (RS) e ensaios clínicos (EC) na MEDLINE e nas bases de dados *National Guideline Clearinghouse*, *National Electronic Library for Health* do *National Health Service* britânico, *Canadian Medical Association Practice Guidelines Infobase*, *The Cochrane Library*, *DARE* e *Bandolier*, a 1 de março de 2020, utilizando os termos *MeSH* "antibiotics", "pediatric obesity" e "overweight". Foram incluídos artigos

escritos em inglês e português, publicados desde fevereiro de 2015 até fevereiro de 2020. A *Strenght Of Recommendation Taxonomy (SORT) da American Academy of Family Physicians* foi usada para classificar o nível de evidência (NE) dos estudos e atribuir a força da recomendação.¹²

Os critérios utilizados para a inclusão dos artigos nesta revisão foram definidos segundo o modelo PICO: População – Crianças (< 24 meses de idade); Intervenção – Expostas a ATB; Controlo – Ausência de exposição a ATB; *Outcome* – Avaliação do índice de massa corporal (IMC) e, subsequentemente, a presença de excesso de peso e obesidade infantil. Foram excluídos artigos que não cumpriam os critérios de inclusão, publicações incluídas nas MA e/ou RS selecionadas, artigos duplicados ou de opinião, estudos que envolvessem crianças com doenças crónicas que pudessem provocar aumento de peso e estudos em modelo animal.

RESULTADOS

Dos 23 artigos encontrados, 14 foram excluídos após leitura do título e resumo por incumprimento dos critérios de inclusão e quatro foram excluídos por serem artigos duplicados e/ou incluídos noutras RS e/ou MA. Dos cinco artigos analisados na íntegra, dois foram excluídos - um deles por ser um estudo animal e outro que avaliava a exposição a ATB, mas após os 24 meses de idade. Pela sua relevância para o tema, foram adicionados dois artigos por pesquisa em cascata – Figura 1. Deste modo, foram obtidas cinco publicações, quatro RS com MA e uma coorte retrospectiva, cuja análise se encontra resumida no Quadro I.

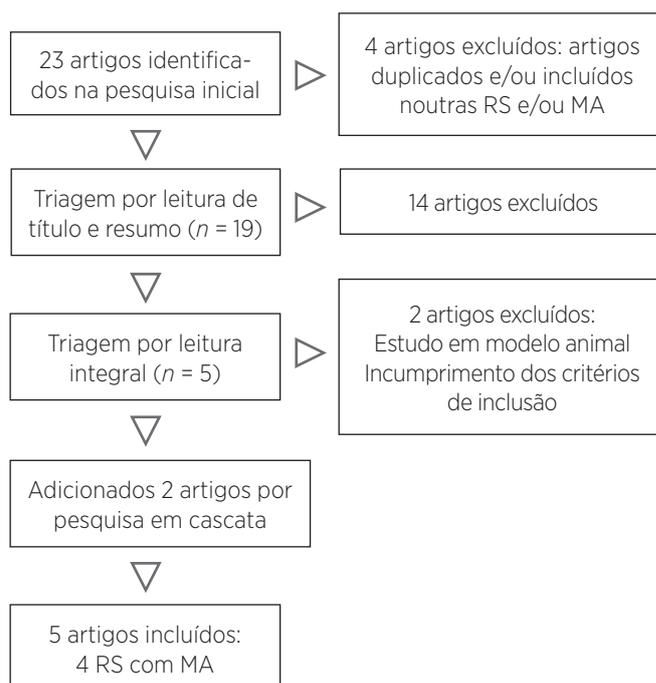


Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos.
Legenda: MA – Meta-Análise; RS – Revisão Sistemática.

Quadro I. Resumo dos estudos analisados.

Referência	Tipo de estudo	População	Intervenção / Comparação e Objetivo	Outcomes	Resultados	NE
<i>Aghaali M et al. (2019)¹</i>	RS/MA	19 EC na RS 19 EC na MA (n = 671681)	Crianças expostas a ATB nos primeiros meses de vida (< 24 meses) vs crianças não sujeitas a ATB no período referido. Objetivo: Avaliar o risco de obesidade infantil.	Peso (kg), altura (m) e IMC (kg/m ²) até aos 18 anos	A utilização de ATB nos primeiros 24 meses de idade está associada a um aumento do risco de ganho ponderal e obesidade infantil [OR = 1,08 (IC 95% 1,05 a 1,11); p < 0,0001]. Esse risco parece ser superior quando consideramos a utilização de ATB nos primeiros seis meses de vida e quando temos em conta o <i>outcome</i> até aos quatro anos de idade [OR = 1,11 (IC 95% 1,05 a 1,18); p = 0,134 e OR = 1,19 (IC 95% 1,09 a 1,30); p = 0,254, respetivamente], embora sem diferenças estatisticamente significativas.	1
<i>Rasmussen SH et al. (2018)¹⁰</i>	RS/MA	13 EC na RS 8 EC na MA (n = 527504)	Crianças expostas a ATB nos primeiros meses de vida (< 24 meses) vs crianças não sujeitas a ATB no período referido. Objetivo: Avaliar o risco de excesso de peso e obesidade infantil.	Peso (kg), altura (m) e IMC (kg/m ²) até aos 12 anos	O uso de ATB nos primeiros 24 meses de idade está associada a um aumento do risco de excesso de peso e obesidade na infância [OR = 1,11 (IC 95% 1,02 a 1,20); p = 0,01]. O uso de ATB nos primeiros seis meses de idade e a utilização de vários ciclos de ATB está associada a maior risco de excesso de peso e obesidade na infância [OR = 1,20 (IC 95% 1,04 a 1,37); p = 0,01 e OR = 1,24 (IC 95% 1,09 a 1,43); p = 0,002, respetivamente]. A exposição a um único tratamento e a exposição entre os seis e os 24 meses não parece estar associada a um risco superior [OR = 1,04 (IC 95% 0,99 a 1,10) e OR = 1,04 (IC 95% 0,95 a 1,14), respetivamente].	1
<i>Miller SA et al. (2018)¹¹</i>	RS/MA	17 EC na RS 12 EC na MA (n = 525166)	Crianças expostas a ATB nos primeiros meses de vida (< 24 meses) vs crianças não sujeitas a ATB no período referido. Objetivo: Avaliar o risco de excesso de peso e obesidade infantil.	Peso (kg), altura (m) e IMC (kg/m ²) até aos 12 anos Peso (kg), altura (m) e IMC (kg/m ²) até à idade adulta	A utilização de ATB no período considerado está associada a um ligeiro aumento do risco de excesso de peso e obesidade na infância [OR = 1,05 (IC 95% 1,00 a 1,11); p = 0,11], embora sem diferença estatisticamente significativa. Esse risco parece ser superior quando consideramos a utilização de ATB nos indivíduos do sexo masculino e quando utilizados vários ciclos de ATB e/ou ATB de largo espectro.	2
<i>Shao X et al. (2017)³</i>	RS/MA	15 estudos coorte (n = 445880)	Crianças expostas a ATB no período pré-natal e/ou nos primeiros meses de vida (< 24 meses) vs crianças não sujeitas a ATB no período referido. Objetivo: Avaliar o risco de obesidade infantil.	Peso (kg), altura (m) e IMC (kg/m ²) até à idade adulta	A utilização de ATB no período avaliado está associada a um aumento do risco de excesso de peso [RR = 1,23 (IC 95% 1,13 a 1,35); p < 0,001] e obesidade na infância [RR = 1,21 (IC 95% 1,13 a 1,30); p < 0,001]. Verificou-se uma relação dose-resposta entre a exposição ATB e adiposidade na infância - aumento de 7% do risco de excesso de peso [RR = 1,07 (IC 95% 1,01 a 1,15); p = 0,03] e de 6% do risco de obesidade [RR = 1,06 (IC 95% 1,02 a 1,09); p < 0,001] por cada ciclo.	1
<i>Korpela K et al. (2017)⁶</i>	CR	n = 162	Crianças expostas a ATB nos três primeiros meses de vida vs crianças não sujeitas a ATB no período referido. Objetivo: avaliar se a alteração do MI está associada a um risco superior de desenvolver valores mais elevados de IMC e, de que forma, a ATB pode afetar esta associação.	Composição do MI aos 3 meses, peso (kg), altura (m) e IMC (kg/m ²) aos 5 e 6 anos	Verificou-se uma tendência para uma associação positiva entre o uso de ATB e o aumento do IMC, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa (p = 0,06).	2

Legenda: ATB – antibioterapia; CR – coorte retrospectiva; EC – ensaio clínico; IC – intervalo de confiança; IMC – índice de massa corporal; Kg – quilograma; m – metro; MA – meta-análise; NE – nível de evidência; OR – *odds ratio*; RR – risco relativo; RS – revisão sistemática; vs – *versus*.

*Aghaali M. et al.*¹ elaboraram, em 2019, uma RS com MA de estudos que tiveram como objetivo avaliar o risco de obesidade infantil causada pela exposição antibiótica nos primeiros meses de vida. Para tal, selecionaram artigos que incluíssem crianças sujeitas a ATB nos primeiros 24 meses de vida e que tivessem dados acerca da sua altura, peso e IMC até à idade adulta (18 anos de idade). Com base nos 19 estudos incluídos ($n = 671681$), concluíram que a utilização de ATB nos primeiros dois anos de vida está associada a um aumento do risco de ganho ponderal e obesidade na infância [*odds ratio* (OR) = 1,08; (intervalo de confiança (IC) 95% 1,05 a 1,11); $p < 0,0001$]. Esse risco parece ser superior quando consideramos a utilização de ATB nos primeiros seis meses de vida e quando temos em conta o *outcome* avaliado até aos quatro anos de idade [OR = 1,11 (IC 95% 1,05 a 1,18); $p = 0,134$ e OR = 1,19 (IC 95% 1,09 a 1,30); $p = 0,254$, respetivamente], embora sem diferenças estatisticamente significativas. As principais limitações identificadas foram o facto do ponto de corte/idade de avaliação do *outcome* e a própria definição do mesmo variar nos diferentes estudos analisados. Ainda assim, atendendo à metodologia utilizada e ao tamanho amostral, os autores atribuíram um NE de 1.

*Rasmussen et al.*¹⁰ elaboraram, em 2018, uma RS com MA de EC aleatorizados e controlados que tiveram como objetivo avaliar uma possível associação entre a exposição antibiótica nos primeiros meses de vida e o risco de excesso de peso e obesidade infantil. Para tal, selecionaram artigos que incluíssem crianças sujeitas a ATB nos primeiros 24 meses de idade e que tivessem dados acerca da sua altura, peso e IMC até aos 12 anos de idade. Com base nos 13 estudos ($n = 527504$) incluídos na RS e nos oito artigos incluídos na MA, concluíram que a utilização de ATB nos primeiros 24 meses de idade está associada a um aumento do risco de excesso de peso e obesidade na infância [OR = 1,11 (IC 95% 1,02 a 1,20); $p = 0,01$]. Além disso, a utilização de ATB nos primeiros seis meses de idade e a utilização de vários ciclos de ATB está associada a maior risco de desenvolver excesso de peso e obesidade na infância [OR = 1,20 (IC 95% 1,04 a 1,37); $p = 0,01$ e OR = 1,24 (IC 95% 1,09 a 1,43); $p = 0,002$, respetivamente]. Pelo contrário, a exposição a um único tratamento e a exposição entre os seis e os 24 meses não parece estar associada a um risco superior [OR = 1,04 (IC 95% 0,99 a 1,10) e OR = 1,04 (IC 95% 0,95 a 1,14), respetivamente]. Analisando as diferentes classes de ATB utilizados, os autores verificaram que a exposição a ATB de largo espectro e macrólidos aumentava a força desta associação, por oposição ao constatado aquando da utilização de penicilina e outros ATB de

espectro estreito cujo associação era mais fraca. As principais limitações identificadas foram o facto do ponto de corte/idade de avaliação do *outcome* e a própria definição do mesmo variar nos diferentes estudos à semelhança do que acontecia no artigo anterior. Ainda assim, atendendo ao tamanho amostral e metodologia utilizada, os autores atribuíram um NE de 1.

*Miller et al.*¹¹ elaboraram, em 2018, uma RS com MA que teve como objetivo avaliar o risco de excesso de peso e obesidade infantil causada pela exposição a ATB nos primeiros 24 meses de vida. No total, foram incluídas 17 publicações na RS (representantes de 15 estudos diferentes), com um total de 525116 crianças, e 12 publicações (representantes de 10 estudos diferentes) na MA. Os autores concluíram que a utilização de ATB no período avaliado está associada a um aumento ligeiro do risco de excesso de peso e obesidade infantil [OR = 1,05 (IC 95% 1,00 a 1,11); $p = 0,11$], embora sem diferença estatisticamente significativa. Além disso, constataram que esta associação era mais forte nas crianças do sexo masculino e quando utilizados vários ciclos de ATB e/ou ATB de largo espectro. Uma das principais limitações identificadas foi a elevada heterogeneidade dos estudos incluídos (das quais salientamos a diferença entre o tipo e frequência de exposição a ATB e o facto do ponto de corte/idade de avaliação do *outcome* e a própria definição do mesmo variar nas diferentes publicações). Por esses motivos, os autores atribuíram um NE de 2.

Shao et al., 2017,³ elaboraram uma RS com MA de EC aleatorizados e controlados que tiveram como objetivo avaliar o risco de obesidade infantil causada pela exposição antibiótica no período pré-natal e/ou nos primeiros 24 meses de vida. Com base nos 15 estudos incluídos ($n = 445880$), concluíram que a utilização de ATB no período avaliado está associada a um aumento do risco de excesso de peso [risco relativo (RR) = 1,23 (IC 95% 1,13 a 1,35); $p < 0,001$] e obesidade na infância [RR = 1,21 (IC 95% 1,13 a 1,30); $p < 0,001$]. Além disso, verificou-se uma relação dose-resposta entre a exposição ATB e adiposidade na infância - aumento de 7% do risco de excesso de peso [RR = 1,07 (IC 95% 1,01 a 1,15); $p = 0,03$] e aumento de 6% do risco de obesidade [RR = 1,06 (IC 95% 1,02 a 1,09); $p < 0,001$] por cada ciclo de ATB. A principal limitação identificada foi o facto de todos os estudos incluídos terem sido realizados em países desenvolvidos, havendo uma clara escassez de data e, subseqüentemente, de evidência que possam permitir responder à teoria se esta relação se mantém nos países em vias de desenvolvimento e em populações especiais. Os autores atribuíram um NE de 1.

Em 2017, *Korpela et al.*⁶ desenvolveram um estudo que teve como objetivo avaliar se a alteração da composição do MI estava associada a um risco superior de desenvolver valores de IMC mais elevados e, de que forma, a utilização de antibióticos nos primeiros três meses de vida poderia afetar esta associação. Para tal, analisaram a composição da MI aos três meses de vida e o IMC aos 5-6 anos de duas coortes que incluíram crianças saudáveis, que nasceram por parto vaginal de termo, na Holanda ($n = 87$) e na Finlândia ($n = 75$) e que foram expostas, ou não, a diferentes ciclos de ATB. Relativamente aos dados relevantes para esta publicação, os autores constataram uma tendência para uma associação positiva entre o uso de ATB e o aumento do IMC, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa ($p = 0,06$). Os resultados obtidos por este estudo são potencialmente limitados pelo reduzido tamanho amostral ($n = 162$) e pelo facto da recolha de dados acerca da utilização ou não de ATB ter sido feito com base nos registos clínicos (com as consequentes limitações daí inerentes). Por esses motivos, os autores atribuíram um NE de 2.

DISCUSSÃO/CONCLUSÃO

Dos cinco estudos analisados, verificou-se que três demonstram uma associação positiva entre a exposição precoce a ATB e o risco de desenvolver excesso de peso e obesidade infantil. As duas restantes publicações demonstraram uma tendência para esta mesma associação, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa.

Desta forma, esta revisão conclui que a evidência científica parece apoiar a existência de uma associação entre a exposição a antibióticos nos primeiros meses de vida (< 24 meses) e o desenvolvimento de excesso de peso e obesidade infantil (SORT A). Esta associação é tanto maior quanto mais precoce a exposição à antibioterapia (especialmente nos primeiros seis meses de vida) e diretamente proporcional ao número de ciclos de ATB cumpridos. A utilização de antibióticos de largo espectro parece predispor, igualmente, a um risco acrescido de excesso de peso e obesidade infantil, embora tal evidência seja menos robusta.

Em termos metodológicos, foram constatadas algumas limitações, nomeadamente: o facto do ponto de corte/idade de avaliação do *outcome* e a própria definição do mesmo variar nos diferentes estudos analisados, bem como a diferença entre o tipo e frequência de exposição a ATB a que as crianças foram sujeitas, o que explica a elevada heterogeneidade encontrada em alguma das publicações. Ademais, não é possível excluir o efeito de causalidade reversa.

Por último, mas não menos importante, e embora não tenha sido esse o objetivo desta publicação, estudos com maior robustez científica são essenciais para averiguar e corroborar, de forma sistemática e sustentada, o verdadeiro impacto da utilização de ATB nos primeiros dois anos de vida, bem como para propor mecanismos que possam explicar a existência desta associação, sendo a alteração do MI uma das hipóteses mais comumente aceite na literatura.

Em suma, tendo em conta estes dados, e dada a elevada prevalência de excesso de peso e obesidade infantil ao nível dos cuidados de saúde primários, torna-se essencial que a utilização de antibioterapia pelos médicos de família seja feita de forma criteriosa e apenas nos casos estritamente necessários, reduzindo assim, o risco acrescido de excesso de peso e obesidade infantil.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Aghaali M, Hashemi-Nazari S. Association between early antibiotic exposure and risk of childhood weight gain and obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;32(5):439-445.
- 2- Freitas A, Moreira C, Santos A. Time trends in prevalence and incidence rates of childhood overweight and obesity in Portugal: Generation XXI birth cohort. *Int J Obes (Lond).* 2018;43(2):424-7.
- 3- Shao X, Ding X, Wang B, Li L, An X, Yao Q *et al.* Antibiotic Exposure in Early Life Increases Risk of Childhood Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8.
- 4- Obesity and overweight. World Health Organization [consultado em junho de 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- 5- Childhood Obesity Surveillance Initiative. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge [consultado em junho de 2020]. Disponível em: http://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/07/COSI2019_FactSheet.pdf
- 6- Korpela K, Zijlmans M, Kuitunen M, Kukkonen K, Savilahti E, Salonen A *et al.* Childhood BMI in relation to microbiota in infancy and lifetime antibiotic use. *Microbiome.* 2017;5(1).
- 7- Haslam D, James W. Obesity. *The Lancet.* 2005;366(9492):1197-1209.
- 8- Oussaada S, van Galen K, Cooiman M, Kleinendorst L, Hazebroek E, van Haelst M *et al.* The pathogenesis of obesity. *Metabolism.* 2019;92:26-36.
- 9- Palmer C, Bik E, DiGiulio D, Relman D, Brown P. Development of the Human Infant Intestinal Microbiota. *PLoS Biology.* 2007;5(7):e177.
- 10- Rasmussen S, Shrestha S, Bjerregaard L, Ångquist L, Baker J, Jess T *et al.* Antibiotic exposure in early life and childhood overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(6):1508-1514.
- 11- Miller S, Wu R, Oremus M. The association between antibiotic use in infancy and childhood overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2018;19(11):1463-1475.
- 12- Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, *et al.* Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician.* 2004;69(3):548-56.

CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram não haver conflitos de interesse que poderiam constituir um impedimento para a publicação deste artigo.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o contributo dos seus orientadores de formação: Dr. João Bernardes, Professor Doutor Jaime Correia de Sousa e Dr.ª Ana Nunes.

CORRESPONDÊNCIA:

Filipe Emanuel Oliveira Cabral - flcabral@hotmail.com

RECEBIDO: 22 de junho de 2020 | ACEITE: 17 de outubro de 2020

CLONAZEPAM NA SÍNDROME DA BOCA ARDENTE: QUAL A EVIDÊNCIA?

CLONAZEPAM FOR BURNING MOUTH SYNDROME: WHAT IS THE EVIDENCE?

Autores:

Rita Sá Esteves¹, José Marques¹, Teresa Camurça²

RESUMO

Introdução: A síndrome da boca ardente (SBA) é uma patologia complexa que se caracteriza por dor ou desconforto crônicos da cavidade oral, sem qualquer lesão identificável que a justifique. A sua fisiopatologia é, ainda, incerta. Alguns estudos têm sugerido o benefício do clonazepam no tratamento da SBA. Assim, o objetivo deste estudo é determinar a evidência existente acerca da eficácia do clonazepam na remissão dos sintomas da SBA primária.

Métodos: Em abril de 2020 foi realizada uma pesquisa bibliográfica de normas de orientação clínica, meta-análises (MA), revisões sistemáticas (RS) e ensaios clínicos aleatorizados (ECA) indexados na *National Guideline Clearinghouse*, *MEDLINE/PubMed* e *The Cochrane Library*, publicados entre 01/01/2010 e 24/04/2020, em língua portuguesa, inglesa e espanhola, utilizando os termos MeSH “clonazepam” e “burning mouth syndrome”. Para a atribuição da força de recomendação (FR) e do nível de evidência foi utilizada a escala *Strength of Recommendation Taxonomy* da *American Academy of Family Physicians*.

Resultados: Obtiveram-se 37 artigos, dos quais seis cumpriam os critérios de inclusão (três RS, uma MA e dois ECA). Globalmente, os estudos pareceram mostrar que o clonazepam é eficaz na remissão dos sintomas em doentes com SBA primária, sendo de uma forma geral, superior ao placebo.

Discussão: Os estudos mostram que o clonazepam é eficaz na remissão da sintomatologia da SBA primária, sendo geralmente superior ao placebo. ECA futuros são necessários para esclarecer qual a dose e o modo de administração preferencial do clonazepam, bem como a duração ideal de tratamento para se conseguir uma melhor relação risco-benefício nestes doentes.

Conclusão: Concluiu-se que o clonazepam poderá ser efetivo no tratamento da sintomatologia da SBA, com uma FR B.

Palavras-chave: clonazepam; síndrome da boca ardente

ABSTRACT

Introduction: Burning mouth syndrome (BMS) is a complex disorder characterized by chronic sensation of pain or discomfort of the oral cavity, without any visible anomalies justifying these symptoms. The pathophysiology of this disease remains unclear. Previous studies have suggested that clonazepam might be beneficial in treating BMS. The objective of this study is to determine the evidence of the efficacy of clonazepam in the treatment of primary BMS's symptoms.

Methods: In April 2020, we conducted a research of guidelines, meta-analysis (MA), systematic reviews (SR) and randomized controlled trials (RCT) in *National Guideline Clearinghouse*, *MEDLINE/PubMed* and *The Cochrane Library*, published between 01/01/2010 and 24/04/2020, in portuguese, english and spanish, using the MeSH terms “clonazepam” and “burning mouth syndrome”. To rate the quality of a study and the strength of a recommendation, we used the scale *Strength of Recommendation Taxonomy of the American Academy of Family Physicians*.

Results: In total, 37 potentially relevant papers were identified and six met the inclusion criteria: three SR, one MA and two RCT. Overall, the studies seem to show that clonazepam is effective in the treatment of primary BMS's symptoms.

Discussion: The studies included indicate that clonazepam is effective in the remission of primary BMS's symptoms, generally being superior to placebo. Future RCT are needed to clarify if there is a preferred dose and mode of administration, as well as duration that allows the greatest benefit with the least risk of adverse effects.

Conclusion: Clonazepam may be effective in the treatment of primary BMS's symptoms with a strength of recommendation B.

Keywords: clonazepam; burning mouth syndrome

1. Médico(a) Interno(a) de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Viseu-Cidade, ACeS Dão Lafões

2. Assistente em Medicina Geral e Familiar, USF Viseu-Cidade, ACeS Dão Lafões

INTRODUÇÃO

A síndrome da boca ardente (SBA) é uma patologia complexa que se caracteriza por dor ou desconforto crônicos da cavidade oral, sem qualquer lesão identificável que a justifique.^{1,3} A prevalência da SBA na população geral varia entre 2,5% e 5,1%, sendo muitas vezes subdiagnosticada.¹ É, no entanto, uma patologia que acomete majoritariamente mulheres pós-menopáusicas, chegando a prevalência a 14% neste grupo.^{1,4}

A sintomatologia de apresentação é variável, mas frequentemente incapacitante e com repercussões importantes na qualidade de vida dos doentes. Pode incluir sensação de dor, ardor ou prurido, em qualquer parte da mucosa oral, mas mais frequentemente na língua, palato duro e lábios, e alterações do paladar, nomeadamente sensação de paladar azedo ou metálico.^{1,4} Pode, também, manifestar-se como sensação de secura da boca, apesar da produção salivar não estar geralmente alterada.^{2,3} A dor tipicamente alivia no período diurno, ao comer e beber, piorando ao falar.¹

Foram já reportados diversos fatores precipitantes da doença, incluindo deficiências nutricionais, processos infecciosos orais, lesões dentárias, xerostomia, neuropatias periféricas e fatores psicológicos, nomeadamente ansiedade e depressão.²⁻⁶

A SBA pode ser classificada em dois tipos: SBA primária, na qual não há qualquer causa orgânica, quer local ou sistémica, e SBA secundária, com origem noutras causas patológicas, locais ou sistémicas.¹

A fisiopatologia da SBA primária ainda é incerta. Os recetores periféricos *Gamma Aminobutyric Acid* (GABA) parecem desempenhar um papel importante na patogénese da doença, dado serem recetores intensamente expressados nas fibras nervosas e a sua ativação alterar a sensibilidade mecânica destas fibras. Por isso, as benzodiazepinas, reconhecidos agonistas dos recetores GABA, foram propostas como tratamento da SBA.¹ Vários estudos já foram realizados no sentido de avaliar a eficácia do clonazepam no tratamento da SBA, dado que este em particular exerce o efeito típico das benzodiazepinas, tendo simultaneamente propriedades ansiolíticas e anticonvulsivantes.^{1,4}

Esta é, portanto, uma patologia que pode causar muita ansiedade ao médico que com ela se depara, atendendo aos sintomas inespecíficos com que geralmente se apresenta, o conhecimento limitado acerca da sua patogénese e à falta de orientações clínicas acerca do seu tratamento eficaz.³

Esta revisão pretende determinar a evidência existente acerca da eficácia do clonazepam na remissão de sintomas da SBA primária.

MÉTODOS

Em abril de 2020 foi realizada uma pesquisa bibliográfica de normas de orientação clínica, meta-análises (MA), revisões sistemáticas (RS) e ensaios clínicos aleatorizados (ECA) indexados na *MEDLINE/PubMed*, *The Cochrane Library* e *National Guideline Clearinghouse*, publicados entre 1 de janeiro de 2010 e 24 de abril de 2020, em língua portuguesa, inglesa e espanhola, utilizando os seguintes termos *MeSH*: “clonazepam” e “burning mouth syndrome”.

Os critérios de inclusão utilizados nesta revisão foram definidos segundo o modelo PICO: População – doentes com SBA primária; Intervenção – tratamento com clonazepam; Controlo – ausência de tratamento; *Outcome* – efeito nos sintomas da SBA. Foram excluídos estudos que comparavam clonazepam com outros tratamentos não farmacológicos e estudos realizados em doentes com sintomas semelhantes aos da SBA, em contexto de outras patologias. Por último, excluíram-se ainda estudos não aleatorizados, bem como estudos duplicados.

A seleção dos trabalhos pelo título e resumo foi efetuada por todos os autores. Os artigos selecionados para leitura integral foram lidos por, pelo menos, dois dos autores, para decidir a sua inclusão, em caso de dúvida.

A avaliação final da qualidade e nível de evidência dos artigos incluídos foi discutida e decidida por consenso entre todos os autores.

Foi utilizada a escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Academy of Family Physicians* para atribuição de níveis de evidência (NE) e forças de recomendação (FR).

RESULTADOS

Utilizando os termos de pesquisa nas bases de dados previamente indicadas foram encontrados 37 artigos, dos quais 26 foram excluídos após leitura dos títulos e resumos. Resultou, assim, um total de 11 artigos para avaliação por leitura integral. Desta leitura integral resultou a exclusão de mais cinco artigos por disparidade do tema e/ou objetivos ou por não estarem de acordo com os critérios de inclusão definidos. No final obtiveram-se seis artigos integrados e avaliados pelos autores nesta revisão: três RS, uma MA e dois ECA. (Figura 1).

O resumo do corpo de evidência encontra-se explanado nos Quadros I a III.

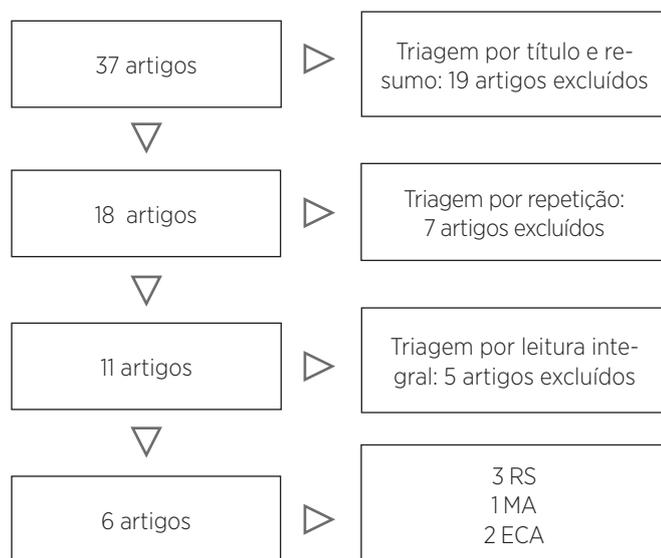


Figura 1. Fluxograma da seleção de artigos.

Legenda: ECA – ensaio clínico aleatorizado; MA – meta-análise; RS – revisão sistemática.

1. Meta-análise

1.1 Ciu e colaboradores (2016)¹

A meta-análise de Ciu e colaboradores¹ (Quadro I), publicada em 2016, teve como objetivo investigar a eficácia do clonazepam no tratamento da SBA. Foram incluídos cinco estudos nesta meta-análise, dos quais três ECA e dois estudos caso-controle ($n = 195$). A qualidade dos cinco artigos foi avaliada pelo sistema de análise *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), tendo todos os artigos incluídos sido classificados como tendo qualidade moderada a elevada. Assim, poderá atribuir-se NE 1 pela escala SORT.

Quadro I. Meta-análise de Ciu e colaboradores (2016).¹

Referência	População	Forma de administração	Dosagem	Resultados	Conclusão	NE
Woda et al, 1998 ⁸	25 sob clonazepam	Tópica	1 a 3 mg/dia	Melhoria sintomática a longo prazo ($p < 0,05$)	O clonazepam é eficaz na remissão de sintomas em doentes com SBA, tanto a curto como a longo prazo, e tanto por administração sistêmica como tópica.	1
Gremeau-Richard et al, 2004 ⁷	48 (24 sob clonazepam e 24 placebo)	Tópica	3 mg/dia	Melhoria sintomática a curto prazo ($p < 0,05$)		
Rivera Campillo et al, 2010 ³	66 (33 sob clonazepam e 33 placebo)	Tópica	0,5 a 2 mg/dia	Melhoria sintomática a curto prazo ($p < 0,05$) e a longo prazo ($p < 0,05$)		
Amos et al, 2011 ⁹	36 sob clonazepam	Sistêmica	0,5 a 2,25 mg/dia	Melhoria sintomática a longo prazo ($p < 0,05$)		
Heckmann et al, 2012 ⁴	20 (10 sob clonazepam e 10 placebo)	Sistêmica	0,5 mg/dia	Melhoria sintomática a curto prazo ($p < 0,05$)		

Legenda: NE – nível de evidência; SBA – síndrome da boca ardente.

Todos os doentes incluídos nestes estudos tinham SBA primária. A duração de intervenção variou entre duas semanas a 29 meses, pelo que se dividiu a duração da intervenção em dois grupos: curto prazo (≤ 10 semanas) e longo prazo (> 10 semanas). O clonazepam foi atribuído de duas formas diferentes: forma sistêmica (comprimidos deglutidos via oral), $n = 56$, e forma tópica (comprimidos dissolvidos na boca durante três minutos, após os quais o comprimido era descartado), $n = 139$.

Verificou-se que o clonazepam é eficaz no controlo dos sintomas da SBA a curto prazo ($p < 0,05$). O efeito do clonazepam a longo prazo na sintomatologia da SBA foi avaliado em três dos estudos (um ECA e dois estudos caso-controle), tendo-se verificado que o clonazepam tende a aliviar os sintomas da SBA ($p < 0,05$).

Foi realizada uma análise para verificar se a forma de administração afetava a eficácia do clonazepam no tratamento da SBA. A meta-análise de dois ECA em que o clonazepam foi administrado na forma tópica demonstrou a eficácia deste modo de administração na remissão de sintomas ($p < 0,05$). A administração sistêmica do clonazepam foi usada em dois estudos: um ECA e um estudo caso-controle, tendo-se verificado também, uma redução significativa da sintomatologia da SBA com esta forma de administração ($p < 0,05$). A dose do clonazepam usada nos cinco estudos não foi consistente: em três dos estudos a dose foi subindo gradualmente dentro de certos limites (0,5 a 3 mg/dia) e pareceu ser eficaz. No entanto, um dos estudos concluiu que a relação dose-efeito no clonazepam na SBA é bastante complexa.

2. Revisões sistemáticas

2.1 McMillan e colaboradores (2016)²

A RS de *McMillan* e colaboradores² (Quadro II), publicada em 2016, teve como objetivo determinar a eficácia e segurança de qualquer intervenção, comparativamente com a ausência dela (placebo), no alívio de sintomas e na alteração da qualidade de vida, paladar e sensação de secura, em doentes com SBA. Nesta RS foram incluídos 23 ECA que analisavam um grande número de intervenções, no entanto apenas três destes estudos ($n = 131$) abordavam o uso de clonazepam no tratamento da SBA. Estes três artigos apresentavam elevado risco de viés, pelo que fornecem evidência de baixa qualidade na comparação das benzodiazepinas com placebo.

Os *outcomes* primários avaliados nesta RS foram o alívio sintomático e a mudança na qualidade de vida. Os três estudos ($n = 131$) avaliaram o alívio sintomático a curto prazo (até três meses) do clonazepam comparativamente a placebo, sendo que em dois deles ($n = 111$) foi usado clonazepam tópico. Verificou-se uma melhoria sintomática com clonazepam tópico relativamente a placebo, a curto prazo ($p < 0,00001$). Apenas um estudo avaliou o alívio sintomático com clonazepam tópico comparativamente a placebo ($n = 66$) a longo prazo (três a seis meses), tendo verificado alívio de sintomas com esta benzodiazepina ($p < 0,00001$). Um dos estudos ($n = 20$) avaliou a melhoria sintomática com clonazepam sistémico relativamente a placebo, não tendo sido encontradas diferenças significativas a curto prazo ($p = 1,00$). Um dos estudos avaliou a evolução da depressão (como marcador de qualidade de vida) ($n = 20$), não tendo encontrado diferença a curto prazo, entre doentes tratados com clonazepam sistémico e placebo ($p = 0,60$). Nenhum estudo incluído avaliou a mudança da qualidade de vida (ou seus marcadores) a longo prazo.

Os *outcomes* secundários avaliados foram a alteração no paladar, sensação de secura da boca e efeitos adversos. Um dos estudos ($n = 20$) comparou clonazepam sistémico com placebo, não tendo verificado diferenças, a curto prazo, no paladar ($p = 0,35$). Nenhum dos estudos avaliou a mudança no paladar a longo prazo nem a mudança da sensação de secura, quer a curto quer a longo prazo. Dois estudos ($n = 111$) compararam clonazepam tópico com placebo, não havendo diferença significativa da sonolência como efeito adverso ($p = 0,09$). Um destes dois estudos ($n = 45$) verificou também ausência de diferença entre o clonazepam tópico e placebo, relativamente aos efeitos adversos como sensação de boca seca e comportamento eufórico ($p = 0,49$).

2.2 Buchanan e colaboradores (2010)⁶

A RS de *Buchanan* e colaboradores⁶ (Quadro II), publicada em 2010, teve como objetivo determinar os efeitos dos tratamentos utilizados na SBA. Nesta RS foram incluídos 15 estudos (RS, ECA e estudos observacionais), dos quais dois analisavam a eficácia do clonazepam no alívio da sintomatologia da SBA. Ambos os estudos eram RS e remetiam a um ECA⁷ ($n = 48$) que comparava clonazepam tópico com placebo. Neste ECA a intervenção consistiu em 1 mg de clonazepam tópico três vezes ao dia, comparativamente a placebo, durante 14 dias.

O *outcome* primário avaliado nesta RS foi o alívio sintomático nos doentes com SBA. Nestas duas RS, que remetiam ao mesmo ECA, verificou-se que o clonazepam tópico reduziu a sintomatologia nos doentes com SBA comparativamente a placebo ($p = 0,03$).

O *outcome* secundário avaliado nesta RS era relativo aos efeitos adversos dos tratamentos usados na SBA. Não se encontrou diferença significativa entre clonazepam e placebo ($p > 0,05$) no que refere a efeitos adversos, nomeadamente sonolência, aumento da sensação de ardor na cavidade oral, sensação de secura da boca e euforia.

2.3 Liu e colaboradores (2018)⁵

A RS de *Liu* e colaboradores⁵ (Quadro II), publicada em 2018, teve como objetivo determinar a eficácia das várias intervenções usadas na SBA. Nesta RS foram incluídos 22 ECA, no entanto apenas três destes estudos ($n = 131$) abordavam o uso de clonazepam no tratamento da SBA.

O *outcome* primário avaliado na RS foi a melhoria da dor e sensação de ardor em doentes com SBA. Os três estudos avaliaram este *outcome*. Dois dos estudos compararam clonazepam tópico (num deles, 1 mg dissolvido na boca durante três minutos, três vezes por dia, durante 14 dias, $n = 45$;⁷ no outro, 0,5 mg dissolvido na boca, durante três minutos e depois descartado, até quatro comprimidos por dia, durante seis meses, $n = 66$)³ com placebo, verificando-se uma redução significativa na dor e sensação de ardor em doentes com SBA (no primeiro, $p = 0,014$ e no segundo, $p < 0,05$). O terceiro estudo, com clonazepam sistémico (0,5 mg por dia durante nove semanas, $n = 20$), também verificou uma redução significativa na dor em doentes com SBA ($p = 0,011$).⁴

O *outcome* secundário avaliado foi a melhoria de outros sintomas da SBA para além da dor. Apenas um dos estudos avaliou este parâmetro ($n = 20$), não tendo encontrado diferença significativa no alívio de outros sintomas para além da dor, nomeadamente alteração no paladar ($p = 0,83$) e no fluxo salivar ($p = 0,06$), entre o grupo sujeito a clonazepam sistémico e o grupo placebo.⁴

Quadro II. Revisões sistemáticas.

Referências	Métodos	Intervenção	Resultados	Conclusão	NE
McMillan et al, 2016 ²	23 estudos (ECA), três comparando clonazepam vs placebo ($n = 131$)	Clonazepam tópico, 3 mg/dia, duas semanas ($n = 45$); clonazepam tópico, 0,5 a 2 mg/dia, seis meses ($n = 66$); clonazepam sistêmico, 0,5 mg/dia, nove semanas ($n = 20$)	<p>Outcomes primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Melhoria sintomática a curto prazo: verificada com clonazepam tópico ($MD = -1,89$; $IC\ 95\%: -2,19$ a $-1,59$; $p < 0,00001$) em dois estudos ($n = 111$) e não verificada com clonazepam sistêmico ($MD = -1,00$; $IC\ 95\%: -3,11$ a $1,11$; $p = 0,35$) em um estudo ($n = 20$) - Melhoria da qualidade de vida: $MD = -0,20$; $IC\ 95\%: -0,95$ a $0,55$; $p = 0,60$; avaliado em apenas um dos estudos ($n = 20$) <p>Outcomes secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alteração do paladar: $MD = -1,00$; $IC\ 95\%: -3,11$ a $1,11$; $p = 0,35$, avaliado apenas num dos estudos ($n = 20$) - Alteração da sensação de segura: não foi avaliada - Efeitos adversos: sonolência, $RR\ 2,71$; $IC\ 95\%: 0,84$ a $8,74$; $p = 0,09$, avaliado em dois estudos ($n = 111$); sensação de boca seca e comportamento eufórico, $RR\ 3,00$; $IC\ 95\%: 0,13$ a $70,16$; $p = 0,49$, avaliado num estudo ($n = 45$) 	Apesar de haver benefício no alívio sintomático com clonazepam tópico a curto prazo, não há evidência suficiente para suportar ou refutar a utilização do clonazepam no tratamento da SBA.	2
Buchanan et al, 2010 ⁶	15 estudos (RS, ECA, estudos observacionais), dos quais dois comparando clonazepam vs placebo, remetendo ao mesmo ECA ⁷ ($n = 48$)	Clonazepam tópico, 1 mg mantido na boca durante 3 minutos e depois descartado, <i>tid</i> , 14 dias	<p>Outcome primário:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Melhoria sintomática: verificada com clonazepam tópico comparativamente a placebo ($p = 0,03$) <p>Outcome secundário:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efeitos adversos: não se encontrou diferença significativa na sua frequência entre o grupo sob clonazepam e o grupo placebo ($p > 0,05$) 	O clonazepam tópico (1 mg <i>tid</i>) foi eficaz na redução da sintomatologia em doentes com SBA após 14 dias	2
Liu et al, 2018 ⁵	22 estudos (ECA), dos quais três comparando clonazepam vs placebo $n = 131$	Clonazepam tópico, 1 mg dissolvido na boca durante 3 minutos, <i>tid</i> , 14 dias ($n = 45$); clonazepam tópico, 0,5 mg dissolvido na boca durante 3 minutos e depois descartado, até <i>qid</i> , 6 meses ($n = 66$); clonazepam sistêmico, 0,5 mg/dia, 9 semanas ($n = 20$)	<p>Outcome primário:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Melhoria sintomática da dor: verificada com clonazepam tópico (um ECA com $n = 45$, $p = 0,014$; um ECA com $n = 66$, $p < 0,05$) e sistêmico (um ECA com $n = 20$, $p = 0,011$) comparativamente a placebo <p>Outcome secundário:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Melhoria de sintomas relacionados com paladar e fluxo salivar: não se verificou diferença significativa entre clonazepam sistêmico e placebo ($n = 20$, $p = 0,83$ para a alteração do paladar e $p = 0,06$ para alteração do fluxo salivar) 	O clonazepam, tanto via tópica como sistêmica, é eficaz na redução dos sintomas de dor na SBA comparativamente a placebo.	2

Legenda: ECA – ensaios clínicos aleatorizados; IC – intervalo de confiança; MD – diferença das médias; n – número; NE – nível de evidência; RR – risco relativo; RS – revisão sistemática; SBA – síndrome da boca ardente; *tid* – três vezes por dia; vs – versus.

3. Ensaios clínicos aleatorizados

3.1 Heckmann e colaboradores (2012)⁴

O ECA de Heckmann e colaboradores⁴ (Quadro III), publicado em 2012, teve como objetivo determinar a eficácia do clonazepam no tratamento da SBA. Foi realizado um ensaio duplamente cego e foram incluídos 20 doentes com SBA primária que foram, de forma aleatória, distribuídos por dois grupos: um submetido à toma de 0,5 mg/dia via oral ($n = 10$) de clonazepam e outro submetido à toma de placebo (n

= 10). A intervenção durou nove semanas.

Os parâmetros avaliados incluíam a alteração da dor como outcome primário e a alteração do fluxo salivar e do paladar como *outcomes* secundários.

Verificou-se que houve uma melhoria significativa da dor nos doentes a receber clonazepam, comparativamente ao grupo placebo ($p < 0,001$). Não se verificaram diferenças significativas relativamente à alteração do paladar ($p = 0,83$) ou do fluxo salivar ($p = 0,06$).

Quadro III. Ensaios clínicos aleatorizados

Referências	Métodos	Intervenção	Resultados	Conclusão	NE
<i>Heckmann et al, 2012⁴</i>	20 (10 sob clonazepam e 10 placebo)	Sistêmica	Outcome primário: - Melhoria da dor no grupo tratado com clonazepam vs placebo ($p < 0,001$) Outcome secundário: - Sem alteração do paladar ($p = 0,83$) nem do fluxo salivar entre os dois grupos ($p = 0,06$)	O clonazepam via sistêmica reduz a dor em doentes com SBA.	2
<i>Rivera Campillo et al, 2010³</i>	66 (33 sob clonazepam e 33 placebo)	Tópica	Melhoria da dor no grupo tratado com clonazepam vs placebo ($p < 0,05$, tanto no fim do 1º como do 6º mês)	O clonazepam via tópica reduz a dor em doentes com SBA.	2

Legenda: NE – nível de evidência; SBA – síndrome da boca ardente; vs – versus.

Os autores concluíram que o clonazepam possui um efeito positivo na redução da dor em doentes com SBA.

3.2 Rivera Campillo e colaboradores (2010)³

O ECA de Rivera Campillo e colaboradores³ (Quadro III), publicado em 2010, teve como objetivo avaliar a resposta dos doentes com SBA ao clonazepam tópico. Foi feito um ensaio duplamente cego e foram incluídos 66 doentes, 33 receberam tratamento com clonazepam e 33 receberam placebo. O grupo tratado com clonazepam recebeu comprimidos de 0,5 mg, com indicação para toma aquando do aparecimento de sintomas, até quatro vezes por dia (máximo 2 mg/dia). Os comprimidos deveriam ser dissolvidos na boca durante três minutos e depois descartados. Os sintomas foram avaliados após um e seis meses do início do tratamento.

Verificou-se que após um mês de tratamento houve uma redução significativa na dor sentida pelos doentes com SBA tratados com clonazepam, relativamente ao grupo placebo ($p < 0,05$). Aos seis meses de tratamento, o grupo tratado com clonazepam tinha também uma redução significativa da dor, comparativamente ao grupo placebo ($p < 0,05$).

Os autores concluíram que o clonazepam de aplicação tópica parece reduzir significativamente a dor na SBA.

DISCUSSÃO

De uma forma geral, os estudos parecem mostrar que o clonazepam (tanto em aplicação tópica como sistêmica) é eficaz na remissão da sintomatologia da SBA primária, sendo superior ao placebo. O clonazepam de administração tópica mostrou ser eficaz na remissão de sintomas dos doentes com SBA em todos os estudos incluídos em que foi avaliado: na MA

de Ciu,¹ nas RS de McMillan,² de Buchanan⁶ e de Liu,⁵ assim como no ECA de Rivera Campillo.³ Já a forma de administração sistêmica do clonazepam mostrou ser eficaz na remissão dos sintomas da SBA na MA de Ciu,¹ na RS de Liu⁵ e no ECA de Heckmann,⁴ mas não na RS de McMillan.²

O único estudo que concluiu não haver evidência suficiente para fazer recomendações acerca do uso de clonazepam no tratamento da SBA foi a RS de McMillan.² Esta RS verificou que o clonazepam tópico é mais eficaz que o placebo a curto prazo, no entanto não conseguiu verificar o mesmo com o clonazepam sistêmico. Tratou-se, no entanto, de uma conclusão retirada de três estudos com poucos participantes e com elevado risco de viés.

Verifica-se, todavia, que os ECA realizados acerca deste tema são muito escassos, e, de uma forma geral, pouco recentes. São ainda, na sua maioria, heterogêneos em relação ao tempo da intervenção, à dose, à forma de administração do fármaco e ao tamanho da amostra.

A evidência é, assim, ainda pouco consistente, sendo importante neste sentido a realização de mais ECA, idealmente com um maior número de participantes e mais homogêneos (nomeadamente em relação aos tamanhos amostrais, duração do tratamento, doses e modos de administração), no sentido de perceber qual a dose e o modo de administração preferencial do clonazepam, bem como a duração ideal de tratamento para se conseguir uma melhor relação risco-benefício nestes doentes.

CONCLUSÃO

De acordo com o corpo de evidências analisado nesta revisão, conclui-se que o clonazepam poderá ser efetivo no tratamento da sintomatologia da SBA com uma FR B.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Cui Y, Xu H, Chen FM, Liu JL, Jiang L, Zhou Y, *et al.* Efficacy evaluation of clonazepam for symptom remission in burning mouth syndrome: a meta-analysis. *Oral Dis.* 2016;22(6):503-11.
- 2- McMillan R, Forssell H, Buchanan JAG, Glenny AM, Weldon JC, Zakrzewska JM. Interventions for treating burning mouth syndrome. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2016(11).
- 3- Rodríguez de Rivera Campillo E, López-López J, Chimenos-Küstner E. Response to topical clonazepam in patients with burning mouth syndrome: a clinical study. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol.* 2010;49(1):19-29.
- 4- Heckmann SM, Kirchner E, Grushka M, Wichmann MG, Hummel T. A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Laryngoscope.* 2012;122(4):813-6.
- 5- Liu YF, Kim Y, Yoo T, Han P, Inman JC. Burning mouth syndrome: a systematic review of treatments. *Oral Dis.* 2018;24(3):325-34.
- 6- Buchanan JA, Zakrzewska JM. Burning mouth syndrome. *BMJ Clin Evid.* 2010;07:1301.
- 7- Gremeau-Richard C, Woda A, Navez ML, Attal N, Bouhassira D, Gagnieu MC, *et al.* Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study. *Pain.* 2004;108(1-2):51-7.
- 8- Woda A, Navez ML, Picard P, Gremeau C, Pichard-Leandri E. A possible therapeutic solution for stomatodynia (burning mouth syndrome). *J Orofac Pain.* 1998;12(4):272-8.
- 9- Amos K, Yeoh SC, Farah CS. Combined topical and systemic clonazepam therapy for the management of burning mouth syndrome: a retrospective pilot study. *J Orofac Pain.* 2011;25(2):125-30.

CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram não existir qualquer conflito de interesse no âmbito do estudo desenvolvido.

CORRESPONDÊNCIA:

Rita Alexandra Romão Sá Esteves
ritasaesteves@hotmail.com

RECEBIDO: 03 de agosto de 2020 | ACEITE: 17 de novembro de 2020

SUPLEMENTAÇÃO COM IODO NA GRAVIDEZ: HÁ BENEFÍCIO PARA AS CRIANÇAS?

IODINE SUPPLEMENTATION IN PREGNANCY: IS THERE A BENEFIT FOR CHILDREN?

Autores:

Ana Luísa Pires¹, Flávia Cardoso Soares¹, Juliana Castro¹, Marta Duarte Gomes¹, Raquel Nadais Pinheiro¹, Sara M. Silva¹

RESUMO

Introdução: Durante a gravidez aumentam as necessidades de iodo, que é essencial à maturação do sistema nervoso central do feto, podendo a sua deficiência comprometer o desenvolvimento infantil. O objetivo do estudo foi avaliar a evidência entre a suplementação com iodo na gravidez e o desenvolvimento psicomotor nas crianças.

Métodos: Pesquisa bibliográfica de artigos publicados nos últimos 10 anos, até 15 de fevereiro de 2020, nas línguas portuguesa e inglesa, indexados nas bases de dados de Medicina Baseada na Evidência, utilizando os termos *MeSH*: «“dietary supplements” AND “iodine” AND “pregnancy”». Utilizou-se a escala *Strength of Recommendation Taxonomy*, da *American Family Physician* (SORT), para atribuição dos níveis de evidência (NE) e forças de recomendação (FR).

Resultados: Encontraram-se 237 artigos e seis cumpriram os critérios de inclusão: duas revisões sistemáticas (RS) com meta-análise (MA) e quatro estudos originais (EO), com NE 2. Nas RS e em três EO os filhos de grávidas suplementadas com iodo (150-300 µg/dia) não mostraram melhor desempenho psico-motor. Por outro lado, no estudo de *Rebagliato* e colaboradores demonstrou-se piores *scores* mentais e psicomotores.

Discussão: Apesar de a Organização Mundial de Saúde preconizar a suplementação com iodo na gravidez, a evidência da efetividade desta medida no desenvolvimento psicomotor das crianças parece ser escassa. A elevada heterogeneidade dos estudos, bem como a variabilidade na avaliação do desenvolvimento psicomotor, dificultam a possibilidade de tirar uma conclusão, sendo necessários mais estudos.

Conclusão: A evidência existente parece não demonstrar benefício em suplementar grávidas com iodo para obter melhoria das capacidades psicomotoras infantis (FR B).

Palavras-chave: suplementos dietéticos; iodo; gravidez

ABSTRACT

Introduction: During pregnancy, the need for iodine increases, which is essential for the maturation of the fetal central nervous system, and its deficiency may compromise child development. The aim of the study was to evaluate the evidence between iodine supplementation in pregnancy and psychomotor development in children.

Methods: Bibliographic search of articles published in the last 10 years, February 15th 2020, in the portuguese and english languages, indexed in the Evidence Based Medicine databases, using the *MeSH* terms: «“dietary supplements” AND “iodine” AND “pregnancy”». The *American Family Physician’s Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) scale was used to assign evidence levels (EL) and strength of recommendation (SR).

Results: 237 articles were found and six met the inclusion criteria: two systematic reviews (SR) with meta-analysis (MA) and four original studies (OE), with EL 2. In the SR and three OE the children of pregnant women supplemented with iodine (150-300 µg/day) did not show better psychomotor performance. On the other hand, the study by *Rebagliato* and collaborators showed worse mental and psychomotor scores.

Discussion: Although the World Health Organization recommends iodine supplementation in pregnancy, evidence of the effectiveness of this measure in the psychomotor development of children seems to be scarce. The high heterogeneity of the studies, as well as the variability in the assessment of psychomotor development, make it difficult to draw a conclusion and further studies are needed.

Conclusion: Existing evidence seems to show no benefit in supplementing pregnant women with iodine to achieve improvement in infant psychomotor skills (SR B).

Keywords: dietary supplements; iodine; pregnancy

1. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Terras de Santa Maria, ACeS Entre Douro e Vouga I – Feira e Arouca

INTRODUÇÃO

Em Portugal, existe evidência científica recente que demonstra deficiência de iodo em populações de risco, nomeadamente em grávidas.¹ Num estudo realizado em 17 maternidades do país verificou-se que 83% das grávidas de Portugal continental consomem menos iodo do que é recomendado e apenas 17% têm valores de iodúria adequados ($> 150 \mu\text{g/L}$).¹

A Organização Mundial de Saúde (OMS), o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) e o *International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders* (ICCIDD) recomendam a ingestão de 220 a 250 μg de iodo/dia durante a gravidez.² As novas recomendações da OMS sugerem que valores de iodúria entre 250 a 500 $\mu\text{g/L}$ são indicativas de ingestão adequada de iodo na gravidez.³ Atualmente, a OMS estima que, globalmente, aproximadamente 2 bilhões de pessoas não recebem aporte adequado de iodo.³

As necessidades de iodo aumentam durante a gravidez devido à crescente produção de hormonas da tiróide maternas, transferência de iodo para o feto e aumento da *clearance* renal de iodo.⁴

Durante a gravidez, sabe-se que o iodo é necessário para a migração e diferenciação de células neurais, entre outros processos associados ao desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC).⁵ Deste modo, a deficiência de iodo pode comprometer o desenvolvimento cerebral e provocar défice cognitivo no feto. Por outro lado, a suplementação de iodo em excesso relaciona-se com a alteração da concentração sérica das hormonas tiroideias, nas grávidas e nos recém-nascidos e com a prevalência aumentada de hipotireoidismo clínico e subclínico, nas mulheres em idade reprodutiva.⁶

Dado o papel preponderante atribuído ao iodo no desenvolvimento do SNC, há autores que têm tentado perceber a relação entre a suplementação das grávidas com este elemento e o desenvolvimento cognitivo futuro das crianças.

Esta revisão baseada na evidência pretende contribuir para o esclarecimento da relação entre o consumo de iodo na gravidez e o desenvolvimento psicomotor nos nascituros.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica de meta-análises (MA), revisões sistemáticas (RS), estudos originais (EO) e normas de orientação clínica (NOC). Foi feita pesquisa bibliográfica de todos os artigos publicados em língua portuguesa ou inglesa nos últimos 10 anos, até 15 de fevereiro de 2020, utilizando a combinação de termos *MeSH* «“*dietary supplements*” AND “*iodine*” AND “*pregnancy*”».

Foram utilizadas as seguintes bases de dados: *MEDLINE/Pubmed*, *The Cochrane Database*, *Tri-*

Database, *Bandolier*, *BMJ Evidence-Based Medicine*, *DARE*, *National Guideline Clearinghouse*, *Guideline Finder (NICE)*, *CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines*.

A população em estudo incluiu mulheres grávidas. A intervenção avaliada foi a suplementação alimentar com iodo, comparativamente com a não suplementação ou placebo. O *outcome* de interesse foi o impacto da suplementação no desenvolvimento psicomotor dos nascituros.

Foram utilizados como critérios de exclusão artigos duplicados e ensaios clínicos incluídos em RS ou MA selecionadas.

Os investigadores utilizaram a taxonomia *Strength of Recommendation Taxonomy*, da *American Family Physician* (SORT), para classificação da qualidade dos estudos e atribuição dos níveis de evidência (NE) e forças de recomendação (FR).

A seleção dos artigos para revisão foi feita em triplicado pelos autores que, perante dúvidas, discutiram em conjunto a inclusão/exclusão do artigo com uma taxa de concordância final de 100%. A leitura integral foi realizada e a avaliação da qualidade e NE dos artigos incluídos discutida por todos os autores.

RESULTADOS

Da pesquisa bibliográfica realizada foram encontrados 237 artigos. Excluíram-se 22 artigos por se encontrarem duplicados, 202 pelo título, sete artigos após leitura do resumo, tendo sido incluídos seis artigos na revisão: duas MA (Quadro I) e quatro EO (Quadro II).

Relativamente à MA de *Taylor* e colaboradores (2017)⁵, composta por 34 artigos, um estava direcionado para a população e objetivos definidos neste trabalho. O estudo de *Santiago* e colaboradores (2013)⁶ é um ensaio clínico aleatorizado (ECA) que envolveu 102 mulheres e avaliou o impacto da suplementação com 200 a 300 μg de iodo/dia desde a pré-conceção ao parto, em crianças dos 6 a 12 meses, face à não suplementação. Os autores não encontraram diferenças estatisticamente significativas no desenvolvimento psicomotor das crianças.

No estudo de *Harding KB* e colaboradores (2017)⁷, uma MA que incluiu 14 estudos, verificou-se que dois artigos cumpriam os critérios estabelecidos pelos investigadores desta revisão. *Gowachirapant* e colaboradores (2014)⁸ incluíram 511 grávidas no primeiro trimestre de gravidez. Os recém-nascidos foram avaliados pela escala *Neonatal Behavioral Assessment*, que inclui sete grupos: 1) habituação; 2) orientação; 3) área motora; 4) estado geral; 5) regulação geral; 6) estabilidade autonómica; 7) reflexos. Das sete subescalas aplicadas, os *outcomes* obtidos demonstraram que em três parâmetros os *scores* médios do grupo

Quadro I. Resumo das meta-análises incluídas na revisão.

Autores	População	Intervenção	Resultados	NE
Taylor et al. (2017) ⁵	Santiago et al. (2013) ⁶		Sem diferenças estatisticamente significativas no desenvolvimento psicomotor nas crianças dos 6 aos 18 meses entre ambos os grupos.	2
	102 grávidas	Suplementação com 200-300 µg de iodo/dia desde a pré-concepção ao parto versus não suplementação		
Harding KB et al. (2017) ⁷	Gowachirapant et al. (2014) ⁸		Aplicação da escala <i>Neonatal Behavioral Assessment</i> : em três parâmetros os scores médios do grupo suplementado com iodo oral eram maiores do que no grupo de controle; num dos parâmetros apresentou maior score no grupo controle; três parâmetros apresentaram scores iguais nos dois grupos.	2
	511 grávidas	Suplementação com 200 µg de iodo/dia durante a gravidez versus não suplementação		
	Zhou et al. (2015) ⁹			
	29 grávidas até às 20 semanas de gestação	Suplementação com 150 microgramas de iodo por dia desde a pré-concepção ao parto versus não suplementação	Aplicação de escalas de <i>Bayley</i> de desenvolvimento da criança aos 18 meses de idade: scores semelhantes em ambos os grupos.	

Legenda: NE – nível de evidência.

Quadro II. Resumo dos estudos originais incluídos na revisão.

Referência	Tipo de estudo	População	Resultados	NE
Gowachirapant et al. (2017) ¹⁰	ECA dupla-mente cego	832 grávidas suplementadas com 200 µg de iodo/dia até ao parto versus placebo	Sem diferenças no neuro-desenvolvimento das crianças encontradas.	2
Rebagliato et al. (2013) ¹¹	Estudo prospetivo observacional	1719 grávidas	Associação entre a suplementação de iodo e piores scores mentais e psicomotores, sem efeitos benéficos.	2
Abel MH et al. (2017) ¹²	Estudo prospetivo observacional de coorte	48297 pares mãe-filho noruegueses Divididos em 2 grupos, com ingestão iodo < 160 µg/dia e > 160 µg/dia pela alimentação	Sem evidência de efeitos benéficos nos <i>outcomes</i> analisados, com a suplementação de iodo na gravidez.	2
Abel MH et al. (2019) ¹³	Estudo prospetivo observacional de coorte	39471 pares mãe-filho noruegueses que participaram no estudo MoBa e um questionário sobre o desenvolvimento neuro-cognitivo da criança aos 8 anos de idade.	Não se encontrou evidência de associação entre o consumo de suplementos com iodo na gravidez e o <i>outcome</i> das crianças.	2

Legenda: ECA – ensaio clínico aleatorizado; NE – nível de evidência.

suplementado com iodo oral eram maiores que no grupo de controlo, um parâmetro apresentou maior *score* no grupo controle e três apresentaram *scores* iguais nos dois grupos. Zhou e colaboradores (2015)⁹ incluíram 29 grávidas até às 20 semanas e as crianças foram avaliadas aos 18 meses de idade pela escala de *Bayley*, apresentando *scores* sem diferença significativa em ambos os grupos.

O estudo de Gowachirapant e colaboradores (2017)¹⁰ trata-se de um ECA, duplamente cego, controlado por placebo, com o objetivo de avaliar a segurança e a eficácia da suplementação com iodo em grávidas com deficiência ligeira de iodo, avaliando o neuro-desenvolvimento das suas crianças. A população foi constituída por 832 grávidas entre os 18 e 40 anos, não suplementadas previamente com iodo, tendo sido oferecido ao grupo de intervenção um comprimido diário com 200 µg de iodo até ao parto. Os *outcomes* de relevo foram o coeficiente de inteligência verbal e de performance e capacidade de

funções executivas entre os 5 e 6 anos. Os autores concluíram que a suplementação não mostrou claro benefício no neurodesenvolvimento das crianças e referiram que, tal como a recomendação da OMS, a suplementação com iodo nas grávidas em países com programas de consumo de sal iodado pode não ser necessária.

O estudo de Rebagliato e colaboradores (2013)¹¹ é um estudo prospetivo observacional que incluiu 1719 mulheres desde a primeira consulta pré-natal até ao final da gravidez. Os autores observaram que o consumo de suplementos de iodo de dose igual ou superior a 150 µg/dia, quando comparado com ingestão inferior a 100 µg ou não ingestão, durante a gravidez, estava associado a *scores* psicomotores inferiores, aos 12 meses de idade, nas crianças avaliadas, embora sem significância estatística.

No estudo prospetivo observacional do tipo coorte de Abel e colaboradores (2017)¹², foram estudados 48297 pares mãe-filho noruegueses recrutados

durante a gravidez. Foram aplicados questionários às mães para o estudo da linguagem, motricidade fina e grossa e comunicação aos 3 anos; marcha aos 18 meses e aos 3 anos; e problemas de comportamento – uso de 20 itens de uma *checklist* com subescalas de internalização (reação emocional, ansiedade e/ou depressão e queixas somáticas) e externalização (problemas de atenção e comportamentos agressivos). O potencial impacto do uso de suplementos com iodo foi analisado em dois grupos: mães com ingestão de iodo pela alimentação inferior a 160 µg/dia ou superior a 160 µg/dia. Os autores verificaram não existir evidência de efeitos benéficos da suplementação de iodo durante a gravidez nos *outcomes* analisados; pelo contrário, encontraram efeitos negativos dessa suplementação em mães com ingestão pela alimentação inferior a 160 µg/dia, cujos filhos apresentaram mais problemas de comportamento internos.

O estudo levado a cabo por *Marianne Abel* e colaboradores em 2019¹³ é um estudo prospetivo observacional do tipo coorte, em que foram incluídos 39471 pares mãe-filho noruegueses que participaram no estudo *Norwegian Mother and Child Cohort Study* (MoBa), com informação disponível de um questionário validado sobre alimentação na primeira metade da gravidez e de um questionário sobre o desenvolvimento neurocognitivo da criança aos 8 anos de idade. Para avaliar a ingestão de iodo foi aplicado às mães um questionário semi-quantitativo desenhado para estudar os hábitos alimentares e uso de suplementos alimentares durante a primeira metade da gravidez. A avaliação da linguagem e da aprendizagem da criança foi realizada através do questionário MoBa enviado por e-mail e preenchido pela mãe, aos 8 anos de idade da criança, onde foram exploradas as capacidades de leitura, de escrita, e de cálculo das crianças, bem como a necessidade de apoio escolar especial. Os autores não encontraram evidência de associação entre o consumo de suplementos com iodo durante a gravidez e o *outcome* estudado nas crianças (ausência de benefício ou malefício), sugerindo, ainda, que começá-los apenas nessa altura pode ser tardio, uma vez que parece existir uma inibição de produção de hormonas tiroideias a nível materno e fetal aquando de um súbito aporte de iodo.

DISCUSSÃO

Os estudos incluídos neste trabalho apresentaram elevada heterogeneidade, ao nível da população, das intervenções, do tempo de *follow-up* e dos *outcomes* avaliados. A dosagem de iodo e a forma como é consumido não é consensual em todos os estudos, sendo que em alguns nem é esclarecida. Há estudos que não fazem distinção entre a suplementação com iodo isoladamente ou em forma de multivitamínico, o que pode levar ao enviesamento dos resultados.

Desta forma, tornou-se difícil estabelecer conclusões.

A avaliação do desenvolvimento psicomotor é um parâmetro possivelmente influenciado por várias condições como o sono no dia anterior, o humor da criança, condições ambientais, tipo de teste utilizado, entre outros.⁵

Apesar de existirem recomendações no sentido de suplementar todas as mulheres grávidas com iodo¹, parece existir escassa evidência acerca da efetividade a longo prazo da suplementação com iodo na gravidez, no que respeita ao desenvolvimento das crianças.^{11,13}

É provável que qualquer potencial benefício da suplementação com iodo durante a gravidez na descendência seja causado pela correção do ligeiro hipotireoidismo materno ou fetal.¹⁰

Existem estudos que evidenciam efeitos nefastos da suplementação com iodo, nomeadamente em grávidas com ingestão alimentar inferior a 160 µg/dia e quando iniciados tardiamente na gravidez.^{12,13}

A OMS e a UNICEF recomendam a iodização universal do sal como uma estratégia global. No entanto, em alguns países, a iodização do sal pode não ser viável em todas as regiões.¹⁴ Durante a gravidez, o médico de família conta com várias oportunidades de intervenção, nomeadamente a nível dietético, sendo por isso importante sensibilizar a população a consumir alimentos ricos em iodo nesta fase da vida. Contudo, na prática clínica, é incomportável testar todas as grávidas de modo a garantir que estão a receber o aporte de iodo adequado.

Parecem ser necessários mais estudos que comprovem a validade da suplementação com iodo na gravidez, como estratégia de melhorar a *performance* psicomotora das crianças. Para além disso, a dose de iodo administrada, o período em que é consumido, bem como, os métodos usados para a avaliação das qualidades psicomotoras, influenciam e dificultam a comparação entre os diferentes estudos.

CONCLUSÃO

Esta revisão baseada na evidência revelou que não parece ser benéfico administrar suplementos de iodo às grávidas, tendo em vista a melhoria das capacidades psicomotoras dos nascituros (FR B).



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- 1 Orientação Clínica número 11/2013 de 26/08/2013. Aporte de iodo em mulheres na preconcepção, gravidez e amamentação. Direção-Geral de Saúde.
- 2- Zimmermann MB. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(2):668s-72s.
- 3- Zimmermann MB. The adverse effects of mild-to-moderate iodine deficiency during pregnancy and childhood: a review. *Thyroid.* 2007;17(9):829-35.
- 4- Zimmermann MB. The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012;26 Suppl 1:108-17.

- 5- Taylor RM, Fealy SM, Bisquera A, Smith R, Collins CE, Evans TJ, *et al.* Effects of Nutritional Interventions during Pregnancy on Infant and Child Cognitive Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9(11).
- 6- Santiago P, Velasco I, Muela JÁ, Sanchez B, Martinez J, Rodriguez A, *et al.* Infant neurocognitive development is independent of the use of iodised salt or iodine supplements given during pregnancy. *Br J Nutr*. 2013;110:831-9.
- 7- Harding KB, Pena-Rosas JP, Webster AC, *et al.* Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. *Cochrane Database Syst Ver*. 2017(3).
- 8- Gowachirapant S. Effects of iodine supplementation in mild_to_moderately iodine-deficient pregnant women on thyroid function, pregnancy outcomes and newborn development in Thailand [Doctoral dissertation]. Wageningen: Wageningen University, 2014.
- 9- Zhou SJ, Skeaff S, Ryan P, Doyle LW, Anderson PJ, Kornman L, *et al.* Effect of iodine supplementation in pregnancy on childhood development: results from a randomised controlled trial (RCT). *Paediatr Child Health*. 2015; 51(34).
- 10- Gowachirapant S, Jaiswal N, Melse-Boonstra A, Galetti V, Stinca S, Mackenzie I, *et al.* Effect of iodine supplementation in pregnant women on child neurodevelopment: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):853-63.
- 11- Rebagliato M, Murcia M, Alvarez-Pedrerol M, Espada M, Fernandez-Somoano A, Lertxundi N, *et al.* Iodine supplementation during pregnancy and infant neuropsychological development. INMA Mother and Child Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):944-53.
- 12- Abel MH, Caspersen IH, Meltzer HM, Haugen M, Brandlistuen RE, Aase H, *et al.* Suboptimal Maternal Iodine Intake Is Associated with Impaired Child Neurodevelopment at 3 Years of Age in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *J Nutr*. 2017;147(7):1314-24.
- 13- Abel MH, Caspersen IH, Meltzer HM, Haugen M, Brandlistuen RE, Aase H, *et al.* Language delay and poorer school performance in children of mothers with inadequate iodine intake in pregnancy: results from follow-up at 8 years in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Eur J Nutr*. 2019; 58:3047-3058.
- 14- World Health Organization. Iodine supplementation in pregnant and lactating women. Guidance summary. Disponível em: https://www.who.int/elena/titles/guidance_summaries/iodine_pregnancy/en/

CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores revelam que não têm qualquer conflito de interesse.

CORRESPONDÊNCIA:

Ana Luísa Fernandes Pires
ana.luisa.pires@gmail.com

RECEBIDO: 29 de abril de 2020 | ACEITE: 01 de dezembro de 2020

SUPLEMENTOS DE ARANDO NA PREVENÇÃO DE INFEÇÃO DO TRATO URINÁRIO EM MULHERES ADULTAS: UMA REVISÃO BASEADA NA EVIDÊNCIA

CRANBERRY SUPPLEMENTS ON PREVENTION OF URINARY TRACT INFECTION IN ADULT WOMEN: AN EVIDENCE-BASED REVIEW

Autores:

Sara Figueiroa¹, Inês Carvalho Gonçalves², Marta Fabião³, João Sá Monteiro⁴

RESUMO

Introdução: A infecção do trato urinário (ITU) é uma das mais frequentes nas mulheres. O aumento de resistências aos antibióticos tem estimulado o interesse noutras estratégias preventivas. O objetivo deste trabalho é rever a melhor evidência disponível sobre a eficácia do arando na profilaxia das ITU não complicadas em mulheres adultas.

Métodos: Pesquisa nas bases de dados da *Guidelines Finder*, *The Cochrane Library* e *MEDLINE/PubMed* de normas de orientação clínica (NOC), revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos aleatorizados e controlados (ECAC), publicados entre janeiro de 2010 e abril de 2020, em língua portuguesa e inglesa. Foram utilizados os termos *MeSH* “urinary tract infection”, “cranberry”, “cranberries” e “highbush cranberries”. Para estratificar o nível de evidência e a força de recomendação (FR) foi utilizada a escala SORT da *American Academy of Family Physicians*. Os critérios para inclusão foram definidos segundo o modelo PICO: população - mulheres adultas, com história de pelo menos uma ITU; intervenção - arando; comparação com placebo; *outcome* - diminuição da frequência de ITU de repetição.

Resultados: Foram incluídas duas NOC e quatro ECAC de uma pesquisa inicial de 239 artigos. Relativamente às normas, uma recomenda a utilização de arando como medida profilática nas ITU recorrentes e a outra refere não existir evidência suficiente. Três dos quatro ECAC concluem que o arando pode ser eficaz.

Discussão: Esta revisão teve como pontos fortes a pesquisa criteriosa e a avaliação de elegibilidade dos estudos. Contudo, alguns estudos tinham uma amostra pequena, resultados sem diferença estatisticamente significativa e um dos estudos teve um período de seguimento curto. Os resultados foram controversos embora apontem tendencialmente para a recomendação do arando como profilaxia de ITU recorrentes.

Conclusão: O arando parece ser eficaz na redução da recorrência das ITU (FR B). No entanto, para que esta recomendação seja mais consistente, é necessária a realização de mais estudos.

Palavras-chave: arando; infecção do trato urinário

ABSTRACT

Introduction: The urinary tract infection (UTI) is one of the most frequent infections in women. The increased antibiotic resistance has stimulated interest in other preventive strategies. The aim of this study is to review the best available evidence on the efficacy of cranberry in the prophylaxis of uncomplicated UTI in adult women.

Methods: Research in the databases of *Guidelines Finder*, *The Cochrane Library* and *MEDLINE/PubMed* of clinical guidelines, systematic reviews, meta-analysis and randomized controlled trials (RCT), published between January 2010 and April 2020, in portuguese and english. The *MeSH* terms “urinary tract infection”, “cranberry”, “cranberries” and “highbush cranberries” were used. To stratify the level of evidence and the strength of recommendation (SOR) we used the SORT scale of the *American Academy of Family Physicians*. The inclusion criteria were defined according to the PICO model: population - adult women, with a history of at least one UTI; intervention - cranberry; comparison with placebo; outcome - decrease in the frequency of recurrent UTI.

Results: Two guidelines and four RCT from an initial search of 239 articles were included. Regarding the standards, one recommends the use of cranberry as a prophylactic measure in recurrent UTIs and the other reports not having enough evidence. Three of the four RCT conclude that the cranberry can be effective.

Discussion: The strengths of this review were the careful research and the evaluation of the studies' eligibility. However, some studies had a small sample, results with no statistically significant difference and one of the studies had a short follow-up. The results were controversial although they tend to recommend the cranberry as prophylaxis of recurrent UTI.

Conclusion: Cranberry seems to be effective in reducing the recurrence of UTI (SOR B). However, for this recommendation to be more consistent, further studies are needed.

Keywords: cranberry; urinary tract infection

1. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, Centro de Saúde de Câmara de Lobos, ACeS de Câmara de Lobos

2. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, Centro de Saúde Santo da Serra, ACeS Zona Leste

3. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Magnólia, ACeS Loures-Odivelas

4. Médico Interno de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF São Julião, ACeS de Lisboa Ocidental e Oeiras

INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) é uma das infecções bacterianas mais frequentes no sexo feminino.¹ Entre 50 a 60% das mulheres adultas experiecia uma ITU durante a vida e cerca de 20 a 30% destas apresenta recorrência no período de três a quatro meses após a infecção inicial.^{1,2} Alguns fatores de risco que se associam à recorrência das ITU em mulheres na pré-menopausa sexualmente ativas são a frequência de relações sexuais, o uso de espermicidas, os fatores genéticos, mãe com história de ITU e idade da primeira ITU (risco elevado se antes dos 15 anos).²

As ITU são um problema de saúde pública, com custos associados e aumento da morbidade.³ Nos adultos, a incidência é 50 vezes superior nas mulheres do que nos homens, pela uretra mais curta, que permite a migração de bactérias para a bexiga.⁴

A classificação das ITU tem vindo a ser alterada e não é consensual, sendo classificada em função da localização (uretrite, cistite, pielonefrite e sépsis), da gravidade, dos fatores de risco do hospedeiro e se é ou não complicada.⁵ As ITU definem-se como “não complicadas” quando ocorrem em doentes saudáveis e na ausência de anomalias estruturais ou funcionais do aparelho urinário.⁵

A cistite apresenta-se habitualmente com disúria, aumento da frequência e urgência urinária, podendo também associar-se a dor suprapúbica, hematúria ou urina com cheiro fétido.⁵ Considera-se ITU de repetição na presença de dois episódios de cistite bacteriana em seis meses ou três episódios durante um ano, com resolução completa de sintomas entre os episódios.⁶

Várias estratégias comportamentais têm sido abordadas para a profilaxia das ITU recorrentes, como o aumento da ingestão hídrica, a micção pós-coital, a técnica de higienização vaginal, o uso de estrogénios tópicos em mulheres na pós-menopausa, os probióticos, os antissépticos, os produtos com arando, a imunoprofilaxia com lisado bacteriano de *Escherichia coli* (*E. coli*) liofilizado, profilaxia com antibiótico, entre outros.^{6,7}

A *E. coli* é o agente mais comum de ITU não complicada, sendo responsável por 68 a 77% das ITU recorrentes.⁷

Nas mulheres pré-menopausicas com mais de duas ITU por ano a profilaxia antibiótica é frequentemente recomendada. Não obstante, o aumento da prevalência de resistências aos antibióticos tem estimulado o interesse noutras estratégias preventivas.⁸

O papel do arando na prevenção das ITU recorrentes permanece controverso. O arando inibe a aderência das fimbrias-p dos uropatogénios aos recetores das células epiteliais do urotélio, através das proantocianidinas tipo-A.⁹ Apresenta também atividade anti-inflamatória, que previne o desenvolvimento de sintomas e a propagação bacteriana, reduzindo a frequência de ITU e a evolução para infecção crónica.¹⁰

Vários ensaios clínicos sugerem que o consumo de arando ou de suplementos deste fruto podem diminuir a ocorrência de ITU em mulheres saudáveis. Estes resultados foram suportados por estudos *in vitro*, que demonstram que os compostos derivados do arando podem interferir com a adesão de bactérias ao trato urinário.¹¹ No entanto, a evidência disponível neste tema é ainda escassa.

O objetivo deste artigo é rever a melhor evidência disponível sobre a eficácia do arando na profilaxia das ITU não complicadas em mulheres adultas.

MÉTODOS

Recorrendo às bases de dados da *Guidelines Finder*, *The Cochrane Library* e *MEDLINE/PubMed*, realizou-se uma pesquisa de normas de orientação clínica (NOC), revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos aleatorizados e controlados (ECAC), publicados entre janeiro de 2010 e abril de 2020, em língua portuguesa e inglesa. Foram utilizados os termos *MeSH* “urinary tract infection”, “cranberry”, “cranberries” e “highbush cranberries” com a seguinte estratégia de pesquisa “(urinary tract infection) AND (cranberry OR cranberries OR highbush cranberries)”. Fez-se ainda pesquisa manual de referências bibliográficas para identificar estudos relevantes que pudessem não ter sido incluídos na pesquisa nas bases de dados.

Os critérios utilizados para a inclusão dos artigos nesta revisão foram definidos segundo o modelo PICO: população constituída por mulheres adultas, com história de pelo menos uma ITU; intervenção com arando sob forma de sumo ou cápsulas; comparação com placebo; *outcome* constituído por diminuição da frequência de ITU de repetição. Definiram-se como critérios de exclusão: homens; crianças; grávidas; ITU complicada; mulheres com história de patologia uroginecológica crónica; mulheres a fazer terapêutica ou com doença que possa contribuir para ITU e estudos que abordassem outros parâmetros, mas não incluíssem a frequência de episódios de ITU.

Para estratificar o nível de evidência (NE) dos estudos e a força de recomendação foi utilizada a *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) da

American Academy of Family Physicians.¹²

A seleção dos artigos para revisão foi efetuada em duplicado por dois autores e em caso de discordância foi discutida pelo mesmo par a decisão de inclusão ou exclusão com uma taxa de concordância final de 100%. A leitura integral dos artigos selecionados e a avaliação de qualidade e atribuição de NE foram realizadas por todos os autores.

RESULTADOS

Da pesquisa efetuada resultou um total de 239 artigos. Destes, apenas seis cumpriam os critérios de inclusão: duas NOC e quatro ECAC. A Figura 1 representa o fluxograma de seleção dos estudos.

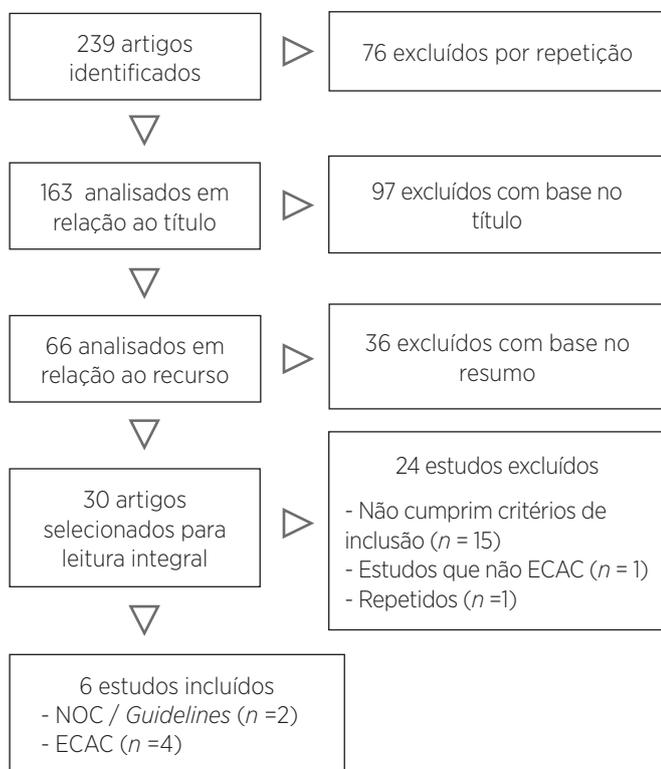


Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos.

Legenda: ECAC – ensaio clínico aleatorizado e controlado; NOC – norma de orientação clínica.

Normas de orientação clínica

O resumo das características das NOC incluídas está sumariado no Quadro I.

As *guidelines* de 2019 da *European Association of Urology* (EAU) consideram que, tendo em conta a evidência analisada, não é possível estabelecer uma recomendação sobre a utilização profilática do arando.¹³

Segundo a *guideline* da *American Urological Association/Canadian Urological Association/Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction* (AUA/CUA/SUFU) de 2019, a

utilização de arando, em formulação disponível e tolerável ao doente, pode ser recomendada como profilaxia de ITU em mulheres com história de ITU recorrente, em formulação oral de sumo ou em comprimidos, pois não há evidência suficiente para apoiar uma formulação face à outra. Adicionalmente, os riscos associados aos suplementos de arando são baixos, o que os torna mais apelativos aos doentes. No entanto, salienta que os sumos de frutas podem ser ricos em açúcar, o que pode limitar a sua utilização em alguns doentes, como as pessoas com diabetes.¹⁴

Quadro I. Resumo das meta-análises incluídas na revisão.

Norma	Recomendação	FR
<i>EAU Guidelines on Urological Infections, 2019</i> ¹³	Com base na evidência analisada, nenhuma recomendação sobre o consumo diário de arando pode ser feita.	C
<i>Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline, 2019</i> ¹⁴	O arando, em formulação disponível e tolerável ao doente, pode ser recomendado como profilaxia de ITU em mulheres com história de ITU recorrente, em formulação oral de sumo ou em comprimidos, pois não há evidência suficiente para apoiar uma formulação face à outra.	C

Legenda: AUA – American Urological Association; CUA – Canadian Urological Association; EAU – European Association of Urology; FR – força de recomendação; ITU – infecção do trato urinário; SUFU – Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction.

Ensaio clínico aleatorizados e controlados Características dos estudos

O resumo das características dos estudos incluídos está sintetizado no Quadro II. A duração do tratamento variou entre três e seis meses. As doses e forma de administração variaram entre os estudos e a população estudada abrangeu mulheres com ITU aguda e/ou história de ITU recorrente, com idades entre os 18 e os 75 anos. O *outcome* primário foi avaliado de forma heterogênea entre estudos, ora através de presença de queixas urinárias típicas ou cultura de urina positiva isoladamente ou da combinação de ambos.

Barbosa-Cesnik et al. definiram como *outcome* primário o surgimento de ITU confirmada, definindo-se cultura de urina positiva como ≥ 1000 unidades formadoras de colônia por mililitro (ufc/ml) para qualquer agente uropatogénico conhecido, tendo avaliado a eficácia do consumo de 240 ml sumo de arando (cerca de 112 mg) *versus* placebo na prevenção de ITU em mulheres com ITU aguda, seguidas

Quadro II. Resumo das características dos ensaios clínicos aleatorizados e controlados

Estudo	População	Amostra	Grupo intervenção	Grupo controle	Follow-up	Conclusões	NE
Barbosa-Cesnik et al. 2011 ¹⁵	Mulheres 20 - 40 anos (média de 21) com > 1 ITU nos dois anos anteriores	n = 319 - Intervenção: 155 - Controle: 164	Sumo de arando 240 ml (112 mg), 2 vezes por dia	Placebo	6 meses ou até novo episódio de ITU	O consumo diário de sumo de arando não diminuiu a incidência a 6 meses de segundo episódio de ITU. A distribuição da recorrência foi semelhante entre grupos, sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,21$), com incidência ligeiramente maior no grupo intervenção (19,3% versus 14,6%).	2
Sengupta et al. 2011 ¹⁶	Mulheres 18 - 75 anos (mediana de 37) com > 1 ITU no ano anterior	n = 60 - Grupo 1 - 16 - Grupo 2 - 21 - Grupo 3 - 23	Grupo 2 Arando, cápsulas, 500 mg/dia Grupo 3 Arando, cápsulas, 1000 mg/dia Grupo 1 Placebo	Grupo 1	3 meses	O arando foi eficaz na redução do número de indivíduos positivos para <i>E.coli</i> nos grupos 2 e 3 ($p < 0,05$), bem como na melhoria dos sintomas de ITU. Portanto, uma dose diária de 500 mg ou 1000 mg de arando pode ser considerada como complemento à antibioterapia profilática contra ITU recorrentes.	2
Vostalova et al. 2015 ¹⁷	Mulheres 18 - 75 anos (mediana de 37) com > 1 ITU no ano anterior	n = 182 - Intervenção: 89 - Controle: 93	Arando, cápsulas, 500 mg/dia	Placebo	6 meses	A toma diária de 500 mg de arando foi eficaz na redução da incidência de ITU recorrentes (10,8%) versus placebo (25,8%), com diferença estatisticamente significativa ($p = 0,04$), o que correspondeu a uma redução de risco relativo de 58% no grupo intervenção.	1
Maki et al. 2016 ¹⁸	Mulheres 20 - 70 anos (mediana de 40,9), com > 1 ITU no ano anterior	n = 373 - Intervenção: 185 - Controle: 188	Sumo de arando 240 ml/dia	Placebo	6 meses	O consumo diário de arando diminuiu o número de episódios clínicos de ITU em mulheres com história de ITU: 39 episódios de ITU no grupo de intervenção versus 67 com placebo (taxa de incidência ajustada pelo uso de antibióticos: 0,61; IC 95%: 0,41, 0,91; $p = 0,016$).	1

Legenda: ITU - infecção do trato urinário; n - número; NE - nível de evidência; IC - intervalo de confiança

durante seis meses ou até surgimento de infecção. No geral, a distribuição das recorrências foi semelhante entre grupos (19,3% versus 14,6%), apresentando o grupo de intervenção uma taxa de recorrência ligeiramente maior, sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,21$). Nas mulheres que consumiram sumo de arando duas vezes ao dia não ocorreu diminuição da incidência a seis meses de uma segunda ITU, em comparação com as que usaram um placebo.¹⁵

Sengupta et al. avaliaram a utilização de cápsulas de arando em duas dosagens contra placebo. A população em estudo foi dividida em três grupos: grupo 1 - placebo (16 mulheres); grupo 2 - tratamento com 500 mg/dia de arando (21 mulheres); grupo 3 - tratamento com 1000 mg/dia (23 mulheres), acompanhadas durante três meses. Os autores definiram como *outcome* primário o crescimento de $\geq 10^4$ de *E. coli* na cultura de urina. Verificou-se que o arando foi eficaz na redução do número de mulheres com urocultura positiva para *E. coli* nos grupos 2 e 3 ($p < 0,05$), bem como na melhoria dos sintomas de ITU,

sem diferença estatisticamente significativa entre estes dois grupos. Não obstante a população ser de pequena dimensão, concluiu-se que uma dose diária de 500 mg ou 1000 mg de arando pode ser considerada como complemento à antibioterapia profilática contra ITU recorrentes.¹⁶

Vostalova et al. compararam a utilização do arando com placebo. A população em estudo foi dividida em dois grupos, um submetido a tratamento com cápsulas de 500 mg de arando por dia e outro controlado com placebo, durante seis meses. O *outcome* primário foi definido como presença de bacteriúria ($\geq 10^5$ ufc/ml) e pelo menos um sintoma entre polaquiúria, disúria, hematúria, urina turva ou com alteração do odor, dor suprapúbica, prurido, febre e ardor durante a micção. Verificou-se que a toma diária de 500 mg de arando foi eficaz na redução da incidência de ITU recorrente (10,8%) versus placebo (25,8%), com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,04$), o que correspondeu a uma redução de risco relativo de 58% no grupo de intervenção. Não foi possível saber quais

os componentes de arando responsáveis pela proteção do epitélio urinário contra a formação de biofilme bacteriano, contudo sugere-se a sinergia de todos os componentes do fruto bem como dos seus metabólitos.¹⁷

Maki et al. verificaram que o consumo diário de arando diminuiu o número de episódios clínicos de ITU. Neste estudo o *outcome* primário consistiu na incidência de ITU sintomática definida pela presença de pelo menos um sintoma típico (disúria, frequência urinária, urgência urinária ou dor suprapúbica). Ocorreram 39 episódios de ITU no grupo de tratamento em comparação com 67 episódios no grupo de placebo ($p < 0,016$). Relativamente aos *outcomes* secundários, a incidência de ITU clínica com piúria também foi significativamente reduzido ($p = 0,037$); não houve diferenças significativas entre grupos relativamente ao tempo até à primeira ITU clínica com piúria ($p = 0,131$), com urocultura positiva ($p = 0,914$), ou urocultura positiva para *E. coli* ($p = 0,323$); ainda, um evento clínico de ITU foi prevenido para cada 3,2 mulheres-ano.¹⁸

Efeitos adversos

Todos os estudos incluídos avaliaram os efeitos adversos do arando. *Barbosa-Cernik et al.* destacam os efeitos adversos gastrointestinais.¹⁵ *Maki et al.* registaram como efeitos adversos dor no peito, cefaleia, sinusite e infeção respiratória superior.¹⁸ *Sengupta et al.* verificaram a ocorrência de fraqueza, dor abdominal inferior, febre e azia.¹⁶ Todos os efeitos documentados foram classificados como não associados ou com baixa probabilidade de relação com o tratamento com arando. *Vostalova et al.* não documentaram efeitos adversos.¹⁷

Alterações laboratoriais

Dois dos quatro estudos avaliaram a existência de alterações laboratoriais. Apenas *Vostalova et al.* verificaram alterações laboratoriais, nomeadamente redução estatisticamente significativa, comparativamente com o grupo controlo, da bilirrubina total ($p < 0,05$) e do pH urinário ($p = 0,024$). Já no grupo controlo verificaram elevação estatisticamente significativa do colesterol total ($p < 0,05$), colesterol HDL (*high density lipoprotein*) ($p < 0,05$) e colesterol LDL (*low density lipoprotein*) ($p < 0,05$).¹⁷ *Sengupta et al.* também realizaram avaliação laboratorial ao longo do estudo, mas não encontraram alterações estatisticamente significativas.¹⁶

DISCUSSÃO

De forma geral, as NOC e os ECAC analisados

apresentaram resultados díspares, uns a favor e outros contra a utilização de arando na profilaxia da recorrência de ITU. Consideramos como ponto forte desta revisão a pesquisa criteriosa e a avaliação de elegibilidade dos estudos. Poderão constituir limitação à interpretação dos resultados as diferentes definições de ITU nos diversos *outcomes* primários, bem como a escassez de estudos avaliados e a heterogeneidade metodológica. Além disso, o facto de terem sido incluídos apenas artigos em português e inglês na pesquisa pode também contribuir para um viés de seleção.

A *guideline* da EAU de 2019 considera que, apesar do potencial benefício profilático do arando na ITU recorrente (baseado em dois ECAC e uma metanálise), não há evidência suficiente para tal recomendação.¹³ Este documento teve como objetivo fornecer aos clínicos recomendações baseadas na evidência para a abordagem de infeções urológicas, incluído ITU, tendo-lhe sido atribuída força de recomendação C. Por outro lado, a *guideline* das AUA/CUA/SUFU de 2019 recomenda o uso profilático de arando na ITU recorrente, independentemente da formulação, embora a dose não esteja definida. É ainda referido que os riscos associados à suplementação com arando são baixos, o que os torna mais apelativos para consumo.¹⁴ Este trabalho foi baseado numa revisão sistemática que incluiu seis ECAC que comparavam arando e placebo, tendo força de recomendação C.

Os quatro ECAC incluíram um total de 934 participantes. A maioria dos estudos, com exceção de *Barbosa-Cesnik et al.*, apontam para um benefício do arando na prevenção da recorrência de ITU.¹⁶⁻¹⁸ Em geral, a duração dos ensaios analisados era de seis meses, com exceção de *Sengupta et al.*, cuja duração foi de três meses. Não existe consenso quanto à posologia (dose, via de administração ou duração do tratamento), dado que estes parâmetros foram diferentes nos ensaios analisados.

Todos os estudos tiveram em atenção o surgimento de efeitos adversos associados à suplementação com arando. A maioria eram raros, ligeiros e bem tolerados, sendo considerados com pouca ou nenhuma relação com o arando.

Relativamente à qualidade dos estudos incluídos, aos estudos *Vostalova et al.* (2015) e *Maki et al.* (2016) foi atribuído um nível de evidência 1 por se tratarem de estudos com evidência orientada para o paciente, aleatorizados e controlados, duplamente cegos, com amostra adequada e taxa adequada de *follow-up*. Os estudos *Barbosa-Cesnik et al.* (2011) e *Sengupta et al.* (2011) atribuiu-se um nível de evidência 2, o primeiro por apresentar resultados sem diferença

estatisticamente significativa, bem como taxa inadequada de *follow-up* e o segundo por ter uma dimensão amostral muito pequena, o que lhe confere uma limitação. Há ainda a referir a omissão da declaração de conflitos de interesse em *Sengupta et al.*

Na revisão baseada na evidência de *Pina et al.* (2011), o arando mostrou-se eficaz na redução da recorrência de ITU, apesar da evidência científica não ser suficientemente robusta.¹⁹ Nos últimos 10 anos, a evolução não parece ter sido grande, mantendo-se desafios semelhantes aos anteriormente descritos: algumas limitações na qualidade e desenho dos estudos, que dificultam a comparação entre eles, nomeadamente pela utilização de diferentes posologias.

CONCLUSÃO

Perante a evidência disponível, o arando parece ser eficaz na redução da recorrência das ITU em mulheres adultas sem patologias associadas (força de recomendação B). No entanto, o potencial impacto desta recomendação na prática clínica torna necessária a realização de mais estudos, com maior rigor metodológico, amostras de maior dimensão, taxas de *follow-up* adequadas, uniformização de preparação de arando e dos *outcomes* avaliados.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Epp A, Larochelle A. Recurrent urinary tract infection. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017;39(10):422-31.
- 2- Prevention of recurrent urinary tract infections in women. *Drug Ther Bull.* 2013;51:69-74.
- 3- Stapleton AE, Dziura J, Hooton TM, Cox ME, Yarova-Yarovaya Y, Chen S, et al. Recurrent urinary tract infection and urinary Escherichia coli in women ingesting cranberry juice daily: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(2):143-50.
- 4- Hisano M, Bruschini H, Nicodemo AC, Srougi M. Cranberries and lower urinary tract infection prevention. *Clinics.* 2012;67(6):661-8.
- 5- Pereira S. Prevenção das infeções urinárias recorrentes. *Urologia em Medicina Familiar.* 2012;6:1-8.
- 6- Hooton TM, Gupta K. Recurrent simple cystitis in women. Consultado em UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2019.
- 7- DynaMed: Recurrent Cystitis in Women. [consultado 2020 maio 02]. Disponível em <https://www.dynamed.com/topics/dmp-AN-T904740>.
- 8- Bosmans JE, Beerepoot MA, Prins JM, ter Riet G, Geerlings SE. Cost-effectiveness of cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections in premenopausal women: a randomized clinical trial. *PLoS one.* 2014;9(4).
- 9- Costantini E, Giannitsas K, Illiano E. The role of nonantibiotic treatment of community-acquired urinary tract infections. *Curr Opin Urol.* 2017;27(2):120-6.
- 10- Caretto M, Giannini A, Russo E, Simoncini T. Preventing Urinary Tract Infections After Menopause Without Antibiotics. *Maturitas.* 2017;99:43-6.
- 11- Fu Z, Liska D, Talan D, Chung M. Cranberry reduces the risk of urinary tract infection recurrence in otherwise healthy women: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr.* 2017;147(12): 2282-8.
- 12- Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): A patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *J Am Board Fam Pract.* 2004;17(1):59-67.
- 13- Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings S E, Köves S, et al. Urological Infections EAU Guidelines on Urological Infections. 2019.
- 14- Anger J, Lee U, Ackerman A L, Roger C, Chughtai B, Clemens J Q, et al. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/

CUA/SUFU Guideline. American Urological Association Education and Research, Inc. 2019.

15- Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, Debusscher J, Foxman B. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: Results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2011;52(1):23-30.

16- Sengupta K, Alluri K V, Golakoti T, Gottumukkala G V, Raavi J, Kotchrlakota L, et al. A Randomized, Double Blind, Controlled, Dose Dependent Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of a Proanthocyanidin Standardized Whole Cran-berry (*Vaccinium macrocarpon*) Powder on Infections of the Urinary Tract. *Current Bioactive Compounds.* 2011;7(1):39-46.

17- Vostalova J, Vidlar A, Simanek V, Galandakova A, Kosina P, Vacek J, et al. Are high proanthocyanidins key to cranberry efficacy in the prevention of recurrent urinary tract infection? *Phyther Res.* 2015;29(10):1559-67.

18- Maki KC, Kaspar KL, Khoo C, Derrig LH, Schild AL, Gupta K. Consumption of a cranberry juice beverage lowered the number of clinical urinary tract infection episodes in women with a recent history of urinary tract infection. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(6):1434-42.

19- Pina A, Figueiredo AR, Campos A, Ferreira CP, Lopes I, Alves NF, et al. Arando na profilaxia das infeções urinárias recorrentes: Revisão baseada na evidência. *Rev Port Clínica Geral.* 2011;27(5):452-7.

CONFLITOS DE INTERESSE:

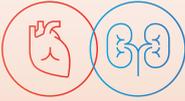
Os autores declaram não terem qualquer conflito de interesse, interesse financeiro ou assistência editorial recebida de qualquer organização ou entidade com interesse financeiro no tema do artigo submetido.

CORRESPONDÊNCIA:

Sara Luísa Castro de Brito Figueiroa e Silva
sarafigueiroa91@gmail.com

RECEBIDO: 30 de junho de 2020 | ACEITE: 29 de dezembro de 2020

FOR TODAY FOR TOMORROW*



A PROTEÇÃO CARDIORRENAL NOS SEUS DOENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMEÇA HOJE. 1¥

Nos doentes com DMT2 com e sem doença cardiovascular estabelecida:

↓ **17%** Hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte CV^{1¥}

↓ **27%** Hospitalização por insuficiência cardíaca^{1¥}

↓ **47%** Progressão de doença renal^{1¥}

*Por hoje. Por amanhã. **DMT2:** Diabetes Mellitus Tipo 2. **CV:** Cardiovascular.

1. Wiviott SD et al. N Engl J Med. 2019;380(4):347-357.

¥ Dapagliflozina não se encontra indicada na redução da morte CV, nem no tratamento da insuficiência cardíaca e da progressão da doença renal. Os endpoints de hospitalização por insuficiência cardíaca e da progressão da doença renal foram endpoints exploratórios no estudo DECLARE-TIMI 58.


(metformina /dapagliflozina)


(dapagliflozina) 10 mg comprimidos

Informações essenciais compatíveis com o Resumo das Características do Medicamento

FORXIGA 10 mg comprimidos revestidos por película contendo 10 mg de dapagliflozina. **Excipiente com efeito conhecido:** Cada comprimido de 10 mg contém 50 mg de lactose anidra. **XIGDUO** 5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película contendo 5 mg de dapagliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina. **XIGDUO** 5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película contendo 5 mg de dapagliflozina e 1.000 mg de cloridrato de metformina. Excipiente com efeito conhecido: Xigduo contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente "isento de sódio". **Indicações terapêuticas:** Forxiga é indicado em adultos para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2, inadequadamente controlada, como um adjuvante da dieta e exercício; - em monoterapia, quando a metformina é considerada inadequada devido a intolerância; - em associação com outros medicamentos para o tratamento da DT2. Xigduo é indicado em adultos para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 como adjuvante da dieta e do exercício; - em doentes inadequadamente controlados, com a dose máxima tolerada de metformina em monoterapia; - em associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes, em doentes inadequadamente controlados com metformina e estes medicamentos; - em doentes a receber tratamento com a associação de dapagliflozina e metformina em comprimidos separados. Para os resultados de estudos relativos a associações de terapêuticas, efeitos sobre o controlo glicémico, acontecimentos cardiovasculares, e populações estudadas, ver os respetivos RCMs. Forxiga é indicado em adultos para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção reduzida. **Posologia:** Forxiga A dose recomendada é de 10 mg de dapagliflozina uma vez por dia. Quando a dapagliflozina é utilizada em associação com a insulina ou um secretagogo da insulina, como uma sulfonilureia, deve ser considerada uma dose mais baixa de insulina ou do secretagogo da insulina para reduzir o risco de hipoglicemia. Xigduo Adultos com função renal normal (TFG ≥ 90 ml/min): a dose recomendada é um comprimido duas vezes por dia. Cada comprimido contém uma dose fixa de dapagliflozina e metformina. Doentes inadequadamente controlados com metformina em monoterapia ou em associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes devem receber uma dose diária total de Xigduo equivalente a 10 mg de dapagliflozina, mais a dose diária total de metformina, ou a dose terapêutica adequada mais próxima, já em utilização. Quando Xigduo é utilizado em associação com a insulina ou um secretagogo da insulina como a sulfonilureia, deve ser considerada uma dose mais baixa de insulina ou da sulfonilureia para reduzir o risco de hipoglicemia. Doentes que mudam de dapagliflozina (dose diária total 10 mg) e metformina em comprimidos separados para Xigduo, devem receber as mesmas doses diárias de dapagliflozina e metformina já utilizadas ou a dose terapêutica mais próxima e adequada de metformina. **Modo de administração:** Via oral. Forxiga Uma vez por dia, a qualquer hora do dia com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros. Xigduo Duas vezes por dia, com as refeições, para reduzir as reações adversas gastrointestinais associadas com metformina. **Populações especiais:** Forxiga Como a eficácia glicémica é dependente da função renal, não se recomenda iniciar Forxiga para melhorar o controlo glicémico em doentes com uma TFG < 60 ml/min e deve ser descontinuado com TFG persistentemente abaixo de 45 ml/min. Não é necessário ajuste de dose com base na função renal. Recomenda-se monitorização da função renal da seguinte forma: - Antes de iniciar a dapagliflozina e depois pelo menos anualmente. - Antes de iniciar medicação concomitante que pode reduzir a função renal e depois periodicamente. - Para função renal com TFG < 60 ml/min, pelo menos 2 a 4 vezes por ano. A experiência da utilização de dapagliflozina no tratamento da insuficiência cardíaca em doentes com compromisso renal grave é limitada (TFG < 30 ml/min). Em doentes tratados com dapagliflozina para a insuficiência cardíaca e diabetes mellitus tipo 2, deve ser considerado o tratamento adicional com hipoglicemiantes se a TFG diminuir persistentemente para valores abaixo dos 45 ml/min. Xigduo A TFG deve ser avaliada antes do início do tratamento com medicamentos contendo metformina e, posteriormente, pelo menos anualmente. Em doentes com risco aumentado de progressão adicional do compromisso renal e nos idosos, a função renal deve ser avaliada com maior frequência, p.ex., a cada 3 a 6 meses. A dose máxima diária de metformina deve ser preferencialmente dividida em 2-3 doses diárias. Os fatores que podem aumentar o risco de acidose láctica, devem ser revistos antes de se considerar iniciar a metformina em doentes com TFG < 60 ml/min. Se não estiver disponível a dose adequada de Xigduo, devem ser utilizados os componentes individuais em vez da combinação de dose fixa. TFG 60-89 ml/min: Dose máxima diária de metformina é de 3.000 mg. A redução da dose pode ser considerada em relação ao declínio da função renal. Dose máxima diária total de dapagliflozina é de 10 mg. TFG 45-59 ml/min: Dose máxima diária de metformina é de 2.000 mg. A dose inicial é no máximo metade da dose máxima. A dapagliflozina não deve ser iniciada e a dose máxima diária total é de 10 mg. TFG 30-44 ml/min: Dose máxima diária de metformina é de 1.000 mg. A dose inicial é no máximo metade da dose máxima. Não se recomenda dapagliflozina. TFG < 30: Metformina é contraindicada e não se recomenda dapagliflozina. Forxiga Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Em doentes com compromisso hepático grave, recomenda-se uma dose inicial de 5 mg. Se for bem tolerada, a dose pode ser aumentada para 10 mg. Forxiga 10 mg não é recomendado para o tratamento da insuficiência cardíaca em doentes com diabetes mellitus tipo 1. Não é recomendado ajuste da dose baseado na idade. Xigduo Uma vez que a metformina é eliminada em parte pelos rins, e porque os doentes idosos são mais suscetíveis a ter a função renal diminuída, este medicamento deve ser usado com precaução à medida que a idade aumenta. É necessário monitorizar a função renal para prevenir a ocorrência de acidose láctica associada à metformina, em particular nos doentes idosos. Deverá ser considerado o risco de depleção de volume com a dapagliflozina. **Contraindicações:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes; Xigduo Qualquer tipo de acidose metabólica aguda (tal como acidose láctica ou cetoacidose diabética); Pré-coma diabético; Insuficiência renal grave (TFG < 30 ml/min); Situações agudas com potencial para alterar a função renal, tais como: desidratação, infeção grave, choque; Doença aguda ou crónica passível de causar hipoxia tecidual, tais como: insuficiência cardíaca ou respiratória, enfarte do miocárdio recente, choque; Compromisso hepático; Intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo. **Advertências:** Acidose láctica; Xigduo. Se ocorrerem sintomas suspeitos de acidose láctica, o doente deve parar de tomar Xigduo e procurar assistência médica imediata. **Depleção de volume e/ou hipotensão:** Forxiga A dapagliflozina aumenta a diurese que pode originar uma diminuição modesta na tensão arterial, que pode ser mais pronunciada em doentes com concentrações muito elevadas de glicose no sangue. Forxiga e Xigduo Deverá ser tomada precaução em doentes para os quais a dapagliflozina ao induzir redução na tensão arterial pode colocar um risco, tais como doentes em terapêutica anti-hipertensiva com uma história de hipotensão ou doentes idosos. No caso de situações intercorrentes que podem levar à depleção de volume, recomenda-se monitorização cuidadosa do estado do volume. Recomenda-se interrupção temporária do tratamento com este medicamento para doentes que desenvolvam depleção de volume até a depleção estar corrigida. **Cetoacidose diabética:** Os doentes que podem estar em maior risco de CAD incluem doentes com uma baixa reserva funcional da célula beta, doentes com condições que conduzam a restrição de ingestão alimentar ou desidratação grave, doentes para os quais as doses de insulina são reduzidas e doentes com aumentos nas necessidades de insulina devido a doença aguda, cirurgia ou abuso de álcool. Deverá ser considerado risco de CAD no caso de ocorrerem sintomas inespecíficos como náuseas, vômitos, anorexia, dor abdominal, sede excessiva, dificuldade respiratória, confusão, fadiga ou sonolência involuntares. Se ocorrerem estes sintomas os doentes devem ser imediatamente avaliados para cetoacidose, independentemente do nível de glicemia. Antes de iniciar dapagliflozina, devem ser tidos em consideração na história clínica do doente os fatores que possam predispor a cetoacidose. O tratamento deve ser interrompido em doentes hospitalizados para intervenções cirúrgicas major ou devido a doenças agudas graves. Recomenda-se monitorização dos níveis de cetona nesses doentes. Em ambos os casos, o tratamento com dapagliflozina pode ser reiniciado quando os valores de cetonas forem normais e o estado do doente estiver estabilizado. Nos doentes em que se suspeita ou se confirma CAD, o tratamento com dapagliflozina deve ser imediatamente descontinuado. Não se recomenda reiniciar o tratamento com inibidores do SGLT2 em doentes com CAD prévia enquanto tomavam inibidor SGLT2, a menos que claramente se identifique e se resolva outro fator precipitante. A dapagliflozina 10 mg não deve ser utilizada para tratamento de doentes com DT 1. **Fasciíte necrotizante do períneo (gangrena de Fournier):** Forxiga e Xigduo Os doentes devem ser aconselhados a procurar assistência médica no caso de uma combinação de sintomas: dor, sensibilidade, eritema ou inchaço na área genital ou perineal, com febre ou mal-estar. Pode ser antecedida de infeção urogenital ou abscesso perineal. Forxiga ou Xigduo devem ser interrompidos e imediatamente iniciado o tratamento (incluindo antibióticos e desbridamento cirúrgico). **Infeções do trato urinário:** Forxiga e Xigduo A interrupção temporária do tratamento deve ser considerada quando se tratam pielonefrite ou ureopseis. **Amputações dos membros inferiores:** Forxiga e Xigduo É importante aconselhar os doentes com diabetes sobre os cuidados preventivos de rotina dos pés. **Avaliações laboratoriais de urina:** Forxiga e Xigduo Doentes a tomar este medicamento irão apresentar testes positivos para a glicose na sua urina. **Administração de meios de contraste iodados:** Xigduo Este medicamento deve que ser interrompido antes, ou no momento da realização do procedimento imagiológico e só ser retomado pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável. **Cirurgia:** Xigduo A utilização de Xigduo deve ser interrompida no momento da cirurgia com anestesia geral, espinal ou epidural. O tratamento só poder ser reiniciado pelo menos 48 horas após a cirurgia ou retoma da alimentação por via oral e desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável. **Alteração do estado clínico dos doentes com diabetes tipo 2 previamente controlada:** Xigduo A avaliação deverá incluir níveis de eletrólitos séricos e cetonas, glicemia e, se indicado, pH sanguíneo, lactato, piruvato e metformina. Se ocorrer qualquer forma de acidose, o tratamento deve ser imediatamente suspenso e iniciadas outras medidas corretivas apropriadas. **Lactose:** Forxiga Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glicose galactose não devem tomar este medicamento. **Interações:** Forxiga A dapagliflozina pode aumentar o efeito diurético da tiazida e dos diuréticos da ansa e pode aumentar o risco de desidratação e hipotensão. Xigduo Deve ser considerada uma monitorização cuidadosa do controlo glicémico, o ajuste de dose dentro da posologia recomendada e a introdução de alterações no tratamento diabético quando são administrados concomitantemente medicamentos catiónicos que são eliminados por secreção renal tubular. **Álcool:** Deve evitar-se o consumo de álcool e de medicamentos que contenham álcool. **Teste 1,5 AG:** Não se recomenda a monitorização do controlo glicémico com o teste 1,5 AG dado que as determinações do 1,5 AG não são fiáveis na avaliação do controlo glicémico em doentes a tomar inibidores SGLT2. **Efeitos indesejáveis:** Forxiga e Xigduo **Muito frequentes:** Hipoglicemia (quando utilizado com SU ou insulina); **Frequentes:** Vulvovaginite, balanite e infeções genitais relacionadas; Infeção do trato urinário; Tonturas; Erupção cutânea; Dorsalgia; Disúria; Poliúria; Hematócrito aumentado; Depuração renal da creatina diminuída durante o tratamento inicial; Dislipidemia; **Pouco frequentes:** Infeção fúngica; Depleção de volume; Sede; Obstipação; Boca seca; Noctúria; Prurido; Prurido vulvovaginal; Prurido genital; Creatinemia aumentada durante o tratamento inicial; Ureia sérica aumentada; Peso diminuído. **Muito raros:** Fasciíte necrotizante do períneo (gangrena de Fournier). Forxiga **Frequentes:** Cetoacidose diabética (quando utilizado na diabetes mellitus tipo 2). **Raros:** Cetoacidose diabética (quando utilizado na diabetes mellitus tipo 2). **Muito raros:** Angioedema. Xigduo **Muito frequentes:** Sintomas gastrointestinais. **Frequentes:** Alteração do paladar. **Raros:** Cetoacidose diabética. **Muito raros:** Acidose Láctica; Carência de vitamina B12; Afecções da função hepática; Hepatite; Urticária; Eritema; Prurido. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas à Direção de Gestão do Risco de Medicamentos (Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoarm> (preferencialmente) ou Tel.: +351217987373; Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita); E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt). Titular da Autorização de Introdução no Mercado:** AstraZeneca AB, SE-151 85, Södertälje, Suécia. **Representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:** AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda., Rua Humberto Madeira, 7, Queluz de Baixo, 2730-097 Barcarena. Informações revistas em novembro 2020. Para mais informações deverá contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado. Medicamentos sujeitos a receita médica. Medicamentos comparticipados pelo Escalão A (90% de comparticipação no regime geral e 95% de comparticipação no regime especial). Versão 13.0 (novembro 2020).

REAÇÃO ADVERSA CUTÂNEA RARA - DERMATITE EXFOLIATIVA

A RARE DRUG INDUCED REACTION - EXFOLIATIVE DERMATITIS

Autores:

Catarina Ribeiro¹, Daniela Sousa Coelho¹, Soraia Abreu¹

RESUMO

Introdução: As reações adversas medicamentosas cutâneas (RAMc) são definidas como erupções cutâneas induzidas pelo uso de medicamentos. As RAMc são reações frequentes, nomeadamente as induzidas por antibióticos. Contudo, a dermatite exfoliativa (DE) designa um grupo de reações adversas raras e graves. É caracterizada por eritema e descamação envolvendo parte ou a totalidade da superfície cutânea.

Descrição do caso: Mulher de 60 anos, cozinheira, com antecedentes pessoais de hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, excesso de peso, alteração dos lípidos, fibromioma do útero e litíase renal. Em abril de 2019 recorreu à consulta aberta por eritema bilateral e simétrico na face anterior dos membros inferiores e face posterior das coxas, um dia após ter sido medicada no serviço de urgência (SU) com sulfametoxazol + trimetoprim no contexto de uma infeção urinária. Foi colocada a hipótese de diagnóstico de uma RAMc - DE. Na unidade foi administrado corticóide endovenoso e prescrito corticóide tópico para o domicílio. No dia seguinte, a utente referiu melhoria da sintomatologia, contudo, mantinha eritema, agora com áreas descamativas, prurido e calor local. Foi prescrito corticóide oral para o domicílio. Foi observada um mês depois apresentando remissão completa da DE. Foi realizada a notificação de suspeita de RAM à Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. – Infarmed que classificou como provável a causalidade da dermatite exfoliativa associada à utilização de sulfametoxazol + trimetoprim.

Comentário: Este caso ilustra a necessidade de atualização e estudo permanentes por parte do médico de família de forma a ser capaz de estabelecer um diagnóstico precoce e tratamento especializado para evitar ou limitar sequelas a longo prazo ou desfechos fatais, devendo permanecer atento ao surgimento de possíveis efeitos secundários e deletérios dos fármacos, mesmo que muito raros.

Palavras-chave: reações adversas cutâneas induzidas por fármacos; dermatite exfoliativa; efeitos adversos de sulfametoxazol + trimetoprim

ABSTRACT

Introduction: Drug induced skin reactions (DISR) are cutaneous rashes caused by drugs. They can be frequent, namely those induced by antibiotics. A rare and severe group of DISR presents itself as exfoliative dermatitis, which is characterized by erythema and flaking of the skin, covering part or all the skin surface.

Case description: A 60-years-old female, professional cook, with hypertension, type 2 diabetes, overweight, dyslipidaemia, uterine fibroid and renal lithiasis. In april 2019 she was observed in a urgent appointment in a primary care unit (PCU) with bilateral symmetrical erythema on the anterior surface of the inferior limbs and posterior face of thighs, one day after starting sulfamethoxazole + trimethoprim, which was prescribed in the emergency department as treatment for a urinary tract infection. The diagnostic hypothesis of a DISR was placed. In the PCU systemic corticosteroid was administered and it was prescribed ambulatory topical corticosteroid. The following day the patient reported improvement in symptoms, however maintaining erythema (with added flaking), itching and local heat. It was prescribed ambulatory oral corticosteroid. She was observed one month later showing complete remission of the dermatitis. Notification of suspected DISR to Infarmed was made, which rated the link of exfoliative dermatitis with the use of sulfamethoxazole + trimethoprim as probable.

Comment: This case illustrates the need for permanent updating and study by the family doctor in order to be able to establish an early diagnosis and specialized treatment to avoid or limit long-term sequelae or fatal outcomes, remaining alert to the occurrence of possible drugs side effects, even if very rare, in order to safeguard the well-being of users.

Keywords: drug induced skin reactions; exfoliative dermatitis; trimethoprim, sulfamethoxazole drug combination/adverse effects

1. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Hygeia, ACeS Tâmega III – Vale de Sousa Norte

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as reações adversas a medicamentos (RAM) definem-se como qualquer efeito prejudicial, não desejado, que se apresenta depois da administração de um fármaco, em doses utilizadas habitualmente para prevenir, diagnosticar, tratar uma doença ou para modificar qualquer função biológica.¹ As RAM são o resultado de uma interação entre o medicamento administrado e algumas características inerentes, ou adquiridas, do doente e que determinam o padrão individual de resposta. Deste modo, algumas reações são determinadas principalmente pelo medicamento (características físicas e químicas, farmacocinéticas, associação a outro fármaco, formulação, dose, frequência e via de administração), outras pelas características do indivíduo (idade, sexo, estado imunológico, predisposição genética e hábitos tóxicos) e outras, ainda, pela interação de ambas as variáveis.²

As reações adversas medicamentosas cutâneas (RAMc) são definidas como erupções cutâneas induzidas pelo uso de medicamentos na indicação correta e em doses adequadas.¹ Constituem um dos tipos mais comuns de RAM³, e encontram-se frequentemente relacionadas com o uso de antibióticos e anti-inflamatórios não esteróides (AINEs).⁴

O sulfametoxazol + timetoprim é um antibiótico, indicado no tratamento de infeções provocadas por microrganismos sensíveis tais como infeções agudas não complicadas das vias urinárias. Dos possíveis efeitos secundários deste fármaco faz parte a dermatite exfoliativa (DE), apesar da sua ocorrência estar descrita como rara.⁵ A DE designa um grupo de RAM raras e graves que envolve a pele e as mucosas.^{3,5,6} Geralmente, ocorre entre dias a várias semanas após a exposição ao fármaco.³ É caracterizada por eritema e descamação envolvendo parte ou a totalidade da superfície cutânea. A descamação inicia-se após o eritema, principalmente nas áreas de flexão. Com a progressão da descamação a pele torna-se ressecada evoluindo mais tarde para espessamento cutâneo.³ O seu correto diagnóstico é de grande importância clínica já que permite evitar a reexposição, com reações quase sempre mais graves, tanto no que diz respeito ao medicamento em causa como a outros fármacos com características estruturais e/ou farmacológicas semelhantes.⁶

Com este relato de caso pretende-se salientar a importância da abordagem abrangente do médico de família, devendo este estar atento ao surgimento de potenciais relações causais, ainda que pouco

comuns, entre estas reações e a toma de alguns medicamentos.

DESCRIÇÃO DO CASO

Identificação

R.M.J.S., 60 anos, género feminino, raça caucasiana, viúva, natural e residente na Lixa, completou o sexto ano de escolaridade, trabalha como cozinheira desde que iniciou a sua atividade profissional. Pertence a uma família monoparental (vive com as suas duas filhas). Segundo a classificação socioeconómica de *Graffar* pertence à classe IV - média baixa (18 pontos).

História Médica Progressiva

Apresenta como antecedentes pessoais hipertensão sem complicações, diabetes não insulino-dependente, excesso de peso, alteração do metabolismo dos lípidos, fibromioma do útero e cálculo urinário. Está medicada diariamente com enalapril 20 mg *id*, lercanidipina 10 mg *id*, ácido acetilsalicílico 100 mg *id*, pravastatina 20 mg *id* e metformina 500 mg *id*.

Nega alergias conhecidas.

Nega hábitos tabágicos, alcoólicos ou abuso de substâncias.

Desconhece antecedentes familiares relevantes.

História da Doença Atual

- 10 de abril de 2019 – Serviço de Urgência (SU)

Recorreu a este serviço por quadro de disúria e polaquiúria, com um dia de evolução. Negava febre, náuseas, vómitos, dor lombar ou corrimento uretral. À observação encontrava-se apirética, corada e hidratada, sem alterações na palpação abdominal e com *Murphy* renal negativo bilateralmente. O quadro clínico foi considerado como uma infeção trato urinário (ITU) e a utente foi medicada com sulfametoxazol + trimetoprim, 800 mg + 160 mg, de 12/12 horas durante três dias.

- 11 de abril de 2019 – Consulta Aberta

Recorreu a consulta aberta na sua Unidade de Saúde Familiar (USF) por eritema bilateral e simétrico na face anterior dos membros inferiores e face posterior das coxas, com 12 horas de evolução. O quadro clínico foi considerado como uma DE – provavelmente secundária ao sulfametoxazol + trimetoprim. Na USF foram administradas 100 mg de hidrocortisona por via endovenosa. Foi realizada a substituição do antibiótico por fosfomicina 3000 mg e medicada com mometasona tópica 1 mg/g, duas vezes ao dia, para o domicílio durante cinco dias.

- 12 de abril de 2019 – Consulta Programada pelo Médico

Observada na USF para reavaliação do quadro. Mantinha eritema (já com zonas de descamação), prurido e calor local (Figura 1 e Figura 2). Perante o quadro foi medicada com prednisolona 20 mg *id* (num total de 14 dias de tratamento com esquema de desmame nos últimos sete dias) para o domicílio. Foi agendada consulta de reavaliação dentro de um mês com explicação de sinais de alarme.



Figura 1. Inspeção da face anterior.



Figura 2. Inspeção da face posterior

- 16 de maio de 2019 – Consulta Programada pelo Médico

Foi novamente observada na USF, para reavaliação, apresentando remissão completa do quadro, referindo estar assintomática desde 26 de abril de 2019.

Foi realizada a notificação de suspeita de RAM à Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. – Infarmed no portal de notificação de RAM – Portal RAM. A notificação ficou registada na base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância com o n.º PT-Infarmed-J202001-436. A Infarmed classificou como provável a causalidade da dermatite exfoliativa associada à utilização de sulfametoxazol + trimetoprim.

COMENTÁRIO

Na Medicina, nem sempre as intervenções são plenas de benefício para os doentes e isentas de riscos e efeitos indesejáveis. Apesar dos elementos farmacológicos e toxicológicos de um fármaco serem conhecidos quando este se comercializa, isso não significa que a sua administração esteja isenta de riscos, uma vez que se desconhece o amplo perfil de reações adversas que possa produzir a curto, médio ou longo prazos.²

O presente caso relata a ocorrência de um efeito secundário raro do sulfametoxazol + trimetoprim mas que configura uma condição potencialmente fatal.³ Do caso em análise destaca-se a importância de, perante a ocorrência DE, avaliar a sua extensão e gravidade por forma a providenciar um adequado tratamento de suporte e medidas específicas, no sentido de prevenir complicações. Do ponto de vista dos cuidados de suporte, as lesões cutâneas são, habitualmente, encaradas como queimaduras e tratadas em diferentes regimes (hospitalização ou ambulatório de acordo com a sua gravidade) com particular atenção para a manutenção da hidratação (oral ou intravenosa), nutrição, analgesia e evicção de AINEs (dado que eles próprios podem induzir DE). Em contexto hospitalar pode ser necessária monitorização eletrolítica, cateterização urinária, suporte hemodinâmico ou respiratório, profilaxia de trombose venosa profunda e de úlceras de pressão.³ Finalmente, do ponto de vista das medidas específicas a implementar, os corticóides intravenosos são a primeira linha numa dose de 1,5 mg/kg de hidrocortisona, por exemplo. Se necessário, pode ser repetida a administração a cada 6-8 horas. Tratamentos de segunda linha incluem imunoglobulinas, plasmaferese, ciclosporina ou bloqueadores do TNF alfa.³

Este caso ilustra a necessidade de atualização e estudo permanentes por parte do médico de família de forma a ser capaz de estabelecer um diagnóstico precoce e tratamento especializado, para evitar ou limitar sequelas a longo prazo ou desfechos fatais, devendo permanecer atento ao surgimento de possíveis efeitos secundários e deletérios dos fármacos, mesmo que muito raros, de modo a salvaguardar o bem-estar dos utentes. Além disso, ilustra a importância da notificação das RAM na prevenção de futuras complicações para esta utente, mas também no conhecimento do perfil de segurança dos fármacos, na utilização mais racional dos mesmos e, por conseguinte, na defesa da saúde pública por permitir a adoção de medidas corretoras para evitar que situações geradoras de dano, real ou potencial, se venham a repetir.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- World Health Organization. International drug monitoring: the role of national centers. Genebra; 1972.
- 2- Sebastião M, Fernandes J, Fernández H, Moreira V. Adverse Reactions to Antimicrobial Agents in Internal Medicine and Orthopedic Services. Josina Machel Hospital, 2014. *Rev Port Farmacoter*. 2015. 7:208-13.
- 3- Yacoub MR, Berti A, Campochiaro C, Tombetti E, Ramirez GA, Nico A, et al. Drug induced exfoliative dermatitis: state of the art. *Clin Mol Allergy*, 2016;14(1):9.
- 4- Gonçalo M, Bruynzeel DP. Patch Testing in Adverse Drug Reactions. In: Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin JP, editores. Contact Dermatitis. 5th ed. Berlin: Springer; 2011. p.475-91.
- 5- Prontuário Terapêutico On line, Infarmed, Autoridade Nacional do Medicamento e Produto de Saúde, I,P acedido a 3 de junho de 2019 (disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9906&tipo_doc=fi).
- 6- Ponte CD, Arbogast JG, Dattola RK. A suspected case of trimethoprim/sulfonamide-induced localized exfoliation. *DICP*. 1990 Feb;24(2):140-2.

CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram não existir qualquer conflito de interesse no âmbito do estudo desenvolvido.

CORRESPONDÊNCIA:

Ana Catarina Ribeiro Soares
a.catarinaribeiro59972@gmail.com

RECEBIDO: 22 de maio de 2020 | ACEITE: 03 de outubro de 2020

SÍNDROME DA BOCA ARDENTE

BURNING MOUTH SYNDROME

Autores:

José Diogo Silva¹, Ana Marta Pinto¹

RESUMO

Introdução: A síndrome da boca ardente é uma entidade clínica crónica, idiopática, pouco compreendida, manifestando-se por dor, ardor, parestesia, disestesia ao nível da cavidade oral e xerostomia, com impacto significativo na qualidade de vida dos doentes. É uma patologia comum, geralmente observada em mulheres na peri e pós-menopausa, afetando homens com uma menor frequência. O diagnóstico é clínico e de exclusão de potenciais causas orgânicas que justifiquem a sintomatologia do doente. A associação com algumas patologias psiquiátricas, como a depressão e a ansiedade tem sido observada.

Descrição do caso: Homem, 71 anos de idade, raça caucasiana, reformado, com antecedentes de insónia intermédia e perturbação de ansiedade generalizada iniciou quadro de ardor ao nível da cavidade oral, disgeusia, xerostomia e sensação de corpo estranho ao nível da orofaringe em junho de 2010, associado a pirose. Foi excluída patologia do foro gastrointestinal em consulta de Gastroenterologia e a terapêutica com inibidores da bomba de prótons, entretanto instituída, não conferiu alívio sintomático. O doente permaneceu com períodos intermitentes de queixas referidas ao nível da cavidade oral, essencialmente em períodos de agudização da patologia ansiosa. Foi medicado com loflazepato de etilo 2 mg em esquema *pro re nata* e cloxazolam 2 mg, um comprimido ao deitar, com diminuição da frequência e intensidade da sintomatologia ansiosa e oral. Em abril de 2017, na sequência de problemas familiares, ocorreu agravamento das queixas orofaríngeas e tornou-se mandatária a observação em consulta de Otorrinolaringologia. Foi realizado o diagnóstico de síndrome da boca ardente e iniciado tratamento com amitriptilina 10 mg, um comprimido ao deitar, com controlo das queixas do doente.

Comentário: A pertinência deste caso clínico foca-se na complexa abordagem da síndrome da boca ardente, no difícil diagnóstico, tratamento, na cronicidade da sintomatologia quando não tratada e no claro impacto na qualidade de vida do doente.

Palavras-chave: síndrome da boca ardente; fisiopatologia; diagnóstico; tratamento

ABSTRACT

Introduction: Burning mouth syndrome is a chronic, idiopathic, poorly understood clinical disease, manifested by pain, burning sensation, paraesthesia, dysaesthesia in the oral cavity and xerostomia, with a significant impact on patients' quality of life. It is a common pathology, usually seen in peri and post-menopause women, affecting men less frequently. Its diagnosis is clinical and excludes potential organic causes that could justify the patient's symptoms. The association with some psychiatric diseases, such as depression and anxiety, has been observed.

Case description: Male, 71 years old, Caucasian, retired, with a history of generalized anxiety disorder and intermediate insomnia, started with mouth burning sensation, dysgeusia, xerostomia and foreign body sensation in the oropharynx in June 2010, associated with heartburn. Gastrointestinal pathology was excluded in Gastroenterology consultation, and therapy with proton pump inhibitors, meanwhile instituted, didn't confer symptomatic relief. The patient remained with intermittent periods of symptoms related to the oral cavity, essentially in periods of exacerbation of the anxious pathology. He was medicated with 2 mg of ethyl loflazepate in *pro re nata* scheme and 2 mg of cloxazolam (a pill at bedtime), with a decrease in the frequency and intensity of anxious and oral symptoms. In April 2017, due to family issues, there was an exacerbation of oropharyngeal symptoms and the evaluation in an Otorhinolaryngology consultation became mandatory. The diagnosis of burning mouth syndrome was made and treatment was started with 10 mg of amitriptyline (a pill at bedtime), with control of patient's symptoms.

Comment: The relevance of this clinical case focuses on the complex management of the burning mouth syndrome, the difficult diagnosis and treatment, the chronicity of symptoms

Keywords: burning mouth syndrome; pathophysiology; diagnosis; treatment

1. Médico(a) Interno(a) de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Terras de Souza, ACeS Tâmega II - Vale do Sousa Sul

INTRODUÇÃO

A síndrome da boca ardente é uma condição clínica crônica que cursa com dor, ardor, parestesia, disestesia ao nível da cavidade oral e xerostomia, de natureza muitas vezes idiopática e cuja fisiopatologia ainda não é bem compreendida. É uma patologia comum, geralmente observada em mulheres na peri e pós-menopausa, afetando homens com uma menor frequência. Estima-se que a sua prevalência ronde os 4% e existe uma forte associação com o avançar da idade. Os sintomas surgem numa mucosa oral muitas vezes saudável e sem que exista uma causa evidente que os justifiquem. O início da sintomatologia é geralmente abrupto, contudo existem situações clínicas de instalação insidiosa ao longo do tempo.¹⁻³

A inespecificidade de alguma da sintomatologia apresentada pelos doentes reforça a importância de uma história clínica cuidada para se concretizar o diagnóstico. A sensação de ardor ao nível da mucosa oral é, de facto, a mais reportada, mas esta entidade clínica pode apresentar-se com múltipla sintomatologia desde prurido, parestesias, disestesia ao nível da mucosa oral e língua até disgeusia e xerostomia. As manifestações clínicas podem ainda estender-se às gengivas, lábios e orofaringe. A grande maioria dos doentes apresenta a tríade de dor ou parestesia na mucosa oral, disgeusia e xerostomia, mas podem surgir outros sintomas como cefaleia, sede, dor na articulação temporomandibular e nos músculos masseter, do pescoço e ombro.^{1, 4-6}

A presença dos sintomas ao longo do dia, a sua intensidade e duração variáveis permitem classificar a síndrome da boca ardente em três sub-tipos:

- O tipo 1 tendencialmente não apresenta sintomatologia matinal, existindo agravamento progressivo das queixas ao longo do dia e surgindo, por vezes, associado a doenças sistémicas como a diabetes *mellitus* e algumas deficiências nutricionais;

- O tipo 2 surge, geralmente, associado a patologia psiquiátrica como as perturbações da ansiedade, com sintomas relativamente constantes ao longo do dia, mas sem sintomas noturnos;

- O tipo 3 apresenta um padrão distinto, onde a sintomatologia é, muitas vezes, intermitente no que respeita à sua intensidade, cursando até com períodos assintomáticos que alternam com períodos de manifestações mais exuberantes. Associa-se por vezes a reações alérgicas.^{1, 7}

A síndrome da boca ardente pode ainda ser classificada em primária/idiopática quando não é possível identificar uma etiologia plausível ou em secundária

se tal se concretizar. As causas secundárias mais frequentemente identificadas dizem respeito a défices nutricionais (vitamina B, zinco, ferro, ácido fólico e tiamina), efeitos laterais de alguns fármacos, infeções da cavidade oral, patologia endócrina (diabetes *mellitus*; hipo e hipertiroidismo), síndrome para-neoplásico, intolerâncias alimentares e alergias, agentes irritantes da mucosa oral, refluxo gastroesofágico, disfunção das glândulas salivares e utilização de próteses dentárias.²⁻⁵

A etiologia desconhecida desta síndrome e o envolvimento de múltiplos fatores desencadeantes tornam difícil a sua compreensão, diagnóstico e tratamento.⁸

O caso clínico que se descreve demonstra a diversidade de sintomatologia associada a esta patologia, muitas vezes confundidora, a dificuldade diagnóstica a ela inerente e o forte papel dos fatores psicológicos e sociais. A necessidade de um diagnóstico correto e a instituição de tratamento precoce são fundamentais. Aumentar o conhecimento da comunidade médica sobre a mesma são a motivação deste caso clínico.

DESCRIÇÃO DO CASO

Doente do sexo masculino, com 71 anos de idade, raça caucasiana, reformado, vive com a esposa, um neto e uma neta. Apresenta classificação social de *Graffar IV* e antecedentes de excesso de peso, patologia degenerativa da coluna lombar, hipertensão arterial, insónia intermédia e perturbação de ansiedade generalizada. Iniciou quadro de agravamento da sintomatologia ansiosa em 2009, após prisão do seu filho mais novo e, em junho de 2010, assume a guarda dos seus netos. Após alteração da estrutura familiar surgem queixas de ardor ao nível da cavidade oral a que se associa disgeusia, xerostomia, pirose e sensação de corpo estranho ao nível da orofaringe de instalação progressiva. Sem alterações ao nível do exame objetivo da orofaringe. Foi medicado com 20 mg de esomeprazol, um comprimido em jejum, durante seis meses, por provável doença de refluxo gastroesofágico, sem melhoria da sintomatologia. A manutenção das queixas do doente motivou o recurso a múltiplas consultas ao nível dos Cuidados de Saúde Primários (CSP). Para esclarecimento etiológico realizou endoscopia digestiva alta que se revelou normal. Dada a manutenção e persistência da clínica, com sintomatologia variável e confundidora, onde o doente alternava queixas da cavidade oral com queixas dispépticas, em 2012 foi referenciado

para consulta externa de Gastroenterologia no hospital da sua área de residência em outubro desse mesmo ano. No âmbito dessa consulta realizou novo estudo endoscópico (sem alterações) e foi-lhe aumentada a dose de esomeprazol para 40 mg/dia. Após exclusão de patologia do foro gastroenterológico teve alta da consulta.

O doente permaneceu com períodos intermitentes de queixas referidas ao nível da cavidade oral, essencialmente em períodos de agudização da patologia ansiosa. Foi excluída patologia orgânica e foi medicado com loflazepato de etilo 2 mg em esquema *pro re nata* e cloxazolam 2 mg, um comprimido ao deitar, pela sua médica de família, com diminuição da frequência e intensidade das crises ansiosas e da sintomatologia oral. Em abril de 2017, na sequência de problemas familiares, ocorre agravamento das queixas orais. Pela persistência das mesmas, apesar da terapêutica ansiolítica instituída, o doente foi orientado para consulta externa de Otorrinolaringologia, tendo sido realizado o diagnóstico de síndrome da boca ardente e iniciado tratamento com amitriptilina 10 mg, um comprimido ao deitar, com controlo temporário das queixas orais crónicas do doente. No seguimento de problemas familiares e comportamento disruptivo dos netos, parte integrante do agregado familiar, ocorreu novo agravamento clínico em maio de 2018, com recurso frequente a consultas na Unidade de Saúde Familiar. A situação familiar foi sinalizada à Assistente Social do Agrupamento de Centros de Saúde (ACeS) e à Comissão de Proteção de Crianças e Jovens, o que culminou na institucionalização da sua neta por substituição. O doente iniciou sertralina 50 mg (um comprimido de manhã) e foi referenciado para consulta de Psicologia do ACeS. O seu neto foi referenciado para consulta de Pedopsiquiatria e Psicologia em 2019, com melhoria comportamental e do seu relacionamento com os avós. O doente mantém a terapêutica farmacológica e apoio psicológico, com controlo da sintomatologia.

Uma análise retrospectiva de todo o desenvolvimento da sintomatologia do doente ao longo do tempo, do seu ambiente familiar e dos acontecimentos de vida permite compreender a evolução clínica, o envolvimento de múltiplos fatores biopsicossociais e o sofrimento do doente.

COMENTÁRIO

A síndrome da boca ardente é uma condição clínica crónica, de difícil diagnóstico e tratamento, com claro impacto na qualidade de vida dos doentes e ainda não totalmente compreendida.

A etiologia desconhecida desta síndrome perpetuou o desenvolvimento de diversas teorias sobre os aspetos fisiopatológicos desta entidade. Patologia infecciosa (*Enterobacterias, Candida e Helicobacter pylori*) pode preceder o início da sintomatologia oral. Variações hormonais, especialmente dos níveis de estrogénio, parecem poder ter um papel importante, sendo que o aumento da incidência na peri-menopausa corrobora esta hipótese. Fatores neurológicos, em particular a neuropatia, foram documentados nestes doentes. Alguns estudos, apontam os fatores imunológicos, em particular os níveis salivares de imunoglobulina A e alguns agentes alergénicos como tendo um papel etiológico. Foram identificados alguns doentes com síndrome da boca ardente despoletado pela utilização de agentes irritantes da mucosa oral, onde uma lesão física pode originar e perpetuar um processo inflamatório crónico mesmo após a remoção da exposição ao agente causal.^{9,10} Foi ainda encontrada associação entre a utilização de algumas classes farmacológicas (antagonistas dos recetores da angiotensina II, antirretrovirais, anticonvulsivantes e hormonas tiroideias sintéticas) e o desenvolvimento de sintomas.¹¹

Existem inúmeros fatores que podem contribuir para o início e manutenção da sintomatologia da cavidade oral, mas isoladamente não são suficientes para essa concretização. A teoria multifatorial, com sinergismos de estímulos diversos, parece ser a mais robusta, onde a conjugação do biopsicossocial permite compreender a evolução clínica. Aqui, os fatores psíquicos têm um grande impacto, podem exacerbar os sintomas e são aqueles mais bem documentados. A associação com as perturbações do humor, síndromes depressivas e perturbação de ansiedade generalizada é evidente.⁷ No caso clínico apresentado é notória a contribuição de diferentes fatores, em particular o papel da componente psicológica e social.

A existência de discrepância entre a intensidade da sintomatologia apresentada e a ausência de alterações ao nível da mucosa oral dificulta o diagnóstico, sendo este clínico e apenas estabelecido após exclusão de potenciais causas orgânicas. Os diferentes sintomas apresentados pelo doente, a intermitência e oscilação de intensidade das queixas dificultaram e atrasaram a identificação da doença. A associação com algumas patologias psiquiátricas frequentes como a depressão e ansiedade devem fazer pensar nesta entidade. O exame objetivo da mucosa oral revela-se quase sempre normal, contudo podem existir fenómenos compatíveis com glossite de diferentes etiologias e língua geográfica. Um exame objetivo

normal deve fazer pensar em sintomatologia secundária a patologia sistêmica como anemia, diabetes *mellitus*, défices de ácido fólico, ferro, vitamina B12 e zinco. Para exclusão de patologia sistêmica o estudo dos seguintes parâmetros analíticos deve ser equacionado: hemoleucograma com plaquetas, velocidade de sedimentação, ionograma, ferro, ferritina, saturação da transferrina, capacidade de fixação do ferro, ácido fólico, vitamina B12, glicemia em jejum e estradiol (na mulher). Na suspeita de outras causas secundárias pode ser útil a realização de testes cutâneos para despiste de alergias, o estudo da função das glândulas salivares, o exame cultural de fungos para isolamento de algumas espécies de *Candida* que podem colonizar a mucosa oral ou o estudo de outras patologias sistêmicas.^{1,12,13}

O tratamento da síndrome da boca ardente tem como objetivo melhorar a sintomatologia referida pelo doente e otimizar o seu estado emocional. Por se tratar de uma patologia crónica e com sucesso terapêutico muito variável, importa numa fase inicial informar adequadamente o doente e gerir expectativas quanto ao tratamento. É importante uma abordagem multidisciplinar, cooperativa e mutuamente complementar, onde diferentes estratégias terapêuticas podem e devem ser implementadas precocemente.

O atraso diagnóstico e consequente atraso terapêutico acarreta a perpetuação de um ciclo vicioso de sintomatologia, por vezes agudizada não só por fatores biológicos, mas também por fatores psicossociais e familiares.

O tratamento inclui o alívio sintomático e, quando necessários, a correção de défices vitamínicos, controlo de patologia sistêmica e tratamento psicofarmacológico. Numa fase inicial este passa por educar o doente quanto à natureza da doença, otimizar a higiene oral e evitar a xerostomia e a dor ao nível da mucosa oral com hidratação frequente, evicção de alimentos salgados, açucarados, de álcool e tabaco e com recurso à utilização de sucralfato, ácido alfa-lipóico e capsaicina. A terapêutica farmacológica com fármacos benzodiazepínicos como o clonazepam, antidepressivos tricíclicos como a amitriptilina, antipsicóticos como a quetiapina e anticonvulsivantes como a gabapentina e pregabalina revelaram-se eficazes no controlo da patologia psiquiátrica associada a esta síndrome, com melhoria da sintomatologia oral e da qualidade de vida. Algumas terapêuticas adjuvantes como a acupuntura e a terapia cognitivo-comportamental revelaram-se benéficas em alguns doentes, especialmente se existir um componente

psicológico importante. Sem tratamento a remissão da doença é rara.^{1-3,5,8,13,14}

No caso clínico exposto o controlo da patologia ansiosa com recurso a fármacos ansiolíticos e antidepressivos revelou-se fundamental na diminuição do sofrimento do doente, assim como o apoio psicológico e a resolução da situação familiar e social. De realçar que até ao estabelecimento do diagnóstico e respetivo tratamento houve recurso a múltiplas consultas ao nível dos CSP, com sintomatologia recorrente, achados negativos em todos os meios complementares de diagnóstico solicitados e o insucesso terapêutico numa fase inicial, o que obrigou a referência para os cuidados de saúde secundários. Tornou-se evidente que para uma melhor compreensão desta entidade clínica e do caso clínico exposto foi fundamental uma abordagem holística. O investimento no conhecimento do agregado familiar, da sua disfunção evidente e disrupção iminente, facilitou a abordagem terapêutica e permitiu controlar a sintomatologia do doente através do controlo da patologia psiquiátrica de base e resolução dos problemas familiares.

A ausência de um conhecimento profundo sobre esta síndrome torna clara a necessidade de investigações futuras e sua divulgação pela comunidade médica e científica.

Uma reflexão sobre o papel do médico de família na orientação do caso apresentado evidencia a importância de uma avaliação familiar e social em todas as situações onde persista sintomatologia inespecífica e sobre utilização dos cuidados de saúde, procurando uma compreensão global de todos os fatores que contribuem para o estado de saúde ou doença dos seus utentes, e assim otimizando continuamente a gestão da sua saúde.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Coculescu C, Radu A, Coculescu B. Burning mouth syndrome: a review on diagnosis and treatment. *J Med Life*. 2014; 7(4):512-5.
- 2- Verenzuela C, Davis M, Bruce A, Torgerson R. Burning Mouth Syndrome: results of screening tests for vitamin and mineral deficiencies, thyroid hormone, and glucose levels - experience at Mayo Clinic over a decade. *Int J Dermat*. 2017; 56(9):952-6.
- 3- Torgerson R. Burning Mouth Syndrome. *Dermatol Ther*. 2010; 23(3):291-8.
- 4- Evans R, Drage L. Burning Mouth Syndrome. *Headache*. 2005; 45(8):1079-81.
- 5- Torgerson R, Davis M, Bruce A, Farmer S, Rogers R. Contact allergy in oral disease. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57(2):315-21.
- 6- Kim Y, Yoo T, Han P, Liu Y, Inman JC. A pragmatic evidence-based clinical management algorithm for burning mouth syndrome. *J Clin Exp Dent*. 2018; 10(4):321-6.
- 7- Bookout GP, Short RE. Burning Mouth Syndrome. *StatPearls*. 2019
- 8- Hakeem A, Fitzpatrick SG, Bhattacharyya I. Clinical characterization and treatment outcome of patients with burning mouth syndrome. *Gen Dent*. 2018; 66(3):41-7.
- 9- Alnazzawi A. Effect of Fixed Metallic Oral Appliances on Oral Health. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2018; 8(2):93-8.
- 10- Shinoda M, Noma N. Pathophysiology and treatment of orofacial pain.

Clin Calcium. 2017; 27(10):1375-82.

11- Acharya S, Hägglin C, Jontell M, Wenneberg B, Ekström J, Cårlen A. Saliva on the oral mucosa and whole saliva in women diagnosed with burning mouth syndrome. *Oral Dis*. 2018; 24(8):1468-76.

12- Steele J. The practical evaluation and management of patients with symptoms of a sore burning mouth. *Clin Dermatol*. 2016; 34(4):449-57.

13- Ho C, Khan S, Garza I. Overview of craniofacial pain. UpToDate. 2020 [consultado em setembro 2020]. Disponível em https://www.uptodate.com/contents/overview-of-craniofacial-pain?search=burning%20mouth%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1-18&usage_type=default&display_rank=1

14- Souza I, Mármora B, Rados P. Treatment modalities for burning mouth syndrome: a systematic review. *Clin Oral Invest*. 2018; 22(5):1893-905.

CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram não existir qualquer conflito de interesse no âmbito do estudo desenvolvido.

CORRESPONDÊNCIA:

José Diogo Ribeiro Pereira da Silva
jose.diogo.silva777@hotmail.com

RECEBIDO: 03 de julho de 2020 | ACEITE: 13 de outubro de 2020

DIAGNÓSTICO NEGLIGENCIADO DE FRATURA DE STRESS DO RAMO ISQUIOPÚBICO

OVERLOOKED DIAGNOSIS OF STRESS FRACTURES OF THE ISQUIOPUBIS RAMUS

Autores:

Ângela Dias Machado¹, Rosana Silva¹, Ricardo Cardoso²

RESUMO

Introdução: A popularidade crescente de atividades desportivas recreativas e competitivas resultou num aumento da incidência de lesões desportivas e as fraturas de *stress* constituem uma proporção significativa dessas lesões. A maior parte das fraturas de *stress* ocorre nos membros inferiores, sendo a tibia, o perónio distal e os metatarsos os locais mais frequentes. Entretanto, a fratura de *stress* do osso púbico é rara e pouco descrita na literatura.

Descrição do caso: Utente do sexo feminino, 43 anos, recorreu à consulta por queixas álgicas ao nível das ancas e região inguinal bilateralmente com 3 meses de evolução. Pela repercussão na sua atividade física de lazer (corrida de fundo), recorreu ao seu médico de família. Ao exame objetivo, sem dismetrias aparentes, marcha sem alterações e limitação da flexão da coxo-femoral (90-100°) por dor. Nessa consulta foi pedida radiografia da anca que não revelou alterações osteoarticulares de relevo. Pela manutenção do quadro, foi pedida tomografia computadorizada dos membros inferiores, que detetou “fraturas alinhadas no ramo ileo-púbico direito e dos ramos isquiopúbicos de forma bilateral, com calo ósseo, podendo resultar de fraturas de *stress*/fadiga, não se podendo excluir fraturas patológicas.” Na consulta de Ortopedia, realizou cintigrafia óssea que descreveu “focos de hiperfixação no ramo ilio-púbico direito e ramos isquiopúbicos em relação com fraturas de *stress* em consolidação ativa”. Foi recomendado repouso durante 3 meses e posteriormente treino funcional. Neste momento, a utente mantém as corridas, mas de forma mais ponderada e sem queixas álgicas.

Comentário: Correr é um dos desportos mais populares em todo o mundo, sendo uma forma eficaz de melhorar o estado de saúde, porém está também associada a um alto risco de lesões pela prática excessiva, pelo que os médicos de família devem estar alerta para este tipo de lesões.

Palavras-chave: fratura de *stress*; ramos isquiopúbicos; atleta; desporto

ABSTRACT

Introduction: The increasing popularity of recreational and competitive sporting activities has resulted in an increased incidence of sports injuries and stress fractures constitute a significant proportion of these injuries. Most stress fractures occur in the lower limbs, with the tibia, distal fibula and metatarsals being the most frequent sites. However, pubic bone stress fractures are rare and poorly described in the literature.

Case description: Female patient, 43 years old, consulted for pain complaints at the level of the hips and inguinal region bilaterally with 3 months of evolution. Due to the repercussions on his leisure physical activity (running), it occurred to his family doctor. On objective examination, without apparent dysmetries, gait without changes and limitation of hip flexion (90-100°) due to pain. In that appointment, a radiograph of the hip was performed, which did not reveal any significant osteoarticular changes. By maintaining the condition, computed tomography of the lower limbs was detected, which detects “fractures aligned in the right ileo-pubic branch and the ischiopubic branches bilaterally, with bone callus, which may result from stress/fatigue fractures, and pathological fractures cannot be excluded”. At the Orthopedics appointment, bone scintigraphy was performed, which described “foci of hyperfixation in the right iliopubic branch and ischiopubic branches in relation to stress fractures in active consolidation”. Rest was recommended for 3 months and then functional training. At the moment, the user keeps running, but in a more thoughtful way and without pain complaints.

Comment: Running is one of the most popular sports worldwide, being an effective way to improve health status, but it is also associated with a high risk of injuries from overuse, so family doctors should be alert to this type of injuries.

Keywords: stress fracture; ischiopubic ramus; athlete; sports

1. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Afonso Henriques, ACeS Alto Ave - Guimarães, Vizela e Terras de Basto

2. Assistente Graduado Medicina Geral e Familiar, USF Afonso Henriques, ACeS Alto Ave - Guimarães, Vizela e Terras de Basto

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, correr tornou-se um passatempo cada vez mais popular na população portuguesa. Contudo, a grande maioria dos indivíduos que corre não é atleta de competição nem está em níveis ótimos de condicionamento físico. É também amplamente aceite que os atletas amadores, muitas vezes, “forçam-se” a participar em níveis para os quais não estão preparados.¹

A cada ano, aproximadamente 40% dos corredores sofrem uma lesão relacionada com a corrida.¹ As fraturas por *stress* podem representar até 15% de todas as lesões dos corredores.^{1,2}

Uma fratura de *stress* ocorre quando um osso é submetido a um elevado número de forças repetitivas de tração ou compressão de intensidade inferior à resistência máxima do tecido ósseo e que vão culminando na formação de microfraturas que se vão acumulando ao longo do tempo.^{1,2} As fraturas de *stress* podem ser divididas em fraturas por insuficiência ou em fraturas por fadiga. As fraturas por insuficiência surgem quando um *stress* normal é aplicado num osso com uma resistência elástica diminuída (por exemplo, as fraturas osteoporóticas). As fraturas por fadiga ocorrem quando um *stress* anormal é aplicado num osso com uma resistência elástica normal (por exemplo, atletas de maratonas).^{2,3}

Há vários fatores que contribuem para a patogénese das fraturas de *stress* e podem ser classificados em dois subtipos: intrínsecos e extrínsecos. Vários desses fatores são difíceis de analisar de forma independente e nem sequer são claramente etiológicos.⁴⁻⁶

Em geral, os fatores extrínsecos estão relacionados com o tipo e ritmo de treino, o tipo de calçado e equipamentos desportivos, a condição física e o local de treino.⁵ Algumas atividades repetitivas predis põem a lesões de uso excessivo, nomeadamente recrutas militares, bailarinos e atletas competitivos.^{1,2,4,6} O mau condicionamento do atleta, bem como, o aumento abrupto na intensidade, duração e frequência do treino também podem contribuir para o desenvolvimento de fraturas de *stress*.^{4,6} Contudo, um volume muito intenso de treino é considerado um pré-requisito para fraturas de *stress*.⁶

Além disso, equipamentos como calçado de baixa absorção de impacto, desgastados (mais de seis meses de uso) ou que não se adaptam adequadamente ao pé do atleta podem causar lesões.^{3,4} A qualidade da pista de treino também pode ser um fator de risco, principalmente quando desniveladas, irregulares e muito rígidas.⁶

Os fatores intrínsecos estão relacionados com a

existência de fraturas de *stress* prévias, possíveis variações anatómicas (morfologia dos pés, alinhamento dos joelhos e dismetria), fatores biomecânicos (densidade mineral óssea e geometria óssea), história familiar materna de osteoporose ou osteopenia, condições musculares (massa muscular reduzida), ritmo de sono, estado hormonal (menarca tardia, história de irregularidades menstruais e contraceção), fatores nutricionais (ingestão reduzida de cálcio e vitamina D e distúrbios alimentares), uso prolongado de corticosteróides, género e o índice de massa corporal e as suas alterações nos últimos 12 meses.^{2,7-11}

As mulheres têm maior incidência de fraturas de *stress* do que os homens (9,8% e 6,5%, respetivamente).¹² Foi definida em 1997, pela *American College of Sports Medicine*, e atualizada em 2007, a tríade da atleta feminina, definida como uma inter-relação entre a baixa disponibilidade energética (diferença entre o total de calorias consumidas e a energia gasta pelas atividades metabólicas), com ou sem distúrbio alimentar, a disfunção menstrual e a baixa densidade mineral óssea. Segundo esta nova definição, as componentes supracitadas poderão existir singularmente ou em conjunto, podendo variar no seu espectro.⁷ O risco de fratura de *stress* aumenta 15-20% na presença de um único fator da tríade e cerca de 30-50% na presença de 2 ou mais fatores de risco da tríade.⁷

A massa muscular reduzida pode também aumentar o risco de fraturas de *stress*, uma vez que, o alongamento e o fortalecimento muscular mantêm a elasticidade e a resistência muscular necessárias à absorção dos impactos.⁴

O baixo nível de condicionamento físico e muscular também é um importante fator de risco na génese destas fraturas.⁴ Além disso, pé cavo rígido, dismetria dos membros inferiores, *genus* valgo, índice de massa corporal menor do que 21 kg/m² e baixa estatura também deve ser levados em consideração na análise dos fatores de risco para fraturas de *stress*.⁷ Alguns estudos sugerem ainda como fatores de risco: rigidez dos pés, alterações do arco plantar e limitações na dorsiflexão do tornozelo devido a um encurtamento do tríceps sural.⁴

Outros autores também consideram como fatores de risco: tabagismo e o consumo de mais de 10 unidades de bebida alcoólica por semana.^{2,4}

A maioria das fraturas de *stress* ocorre na tíbia (25-59%), seguido pelos metatarsos (principalmente o 2º e 3º) (10,0-24,6%), peróneo (7,0-22,9%) e navicular (0,7-20,0%). As localizações menos frequentes incluem o fémur, pélvis, rótula, sesamóide do hálux e calcâneo. Assim, as fraturas de *stress* dos ossos pélvicos são incomuns, representando apenas 1,3-7,0% das

fraturas de *stress* observadas em corredores e destas, as mais frequentes são no sacro e ramo púbico.⁵

O objetivo deste caso clínico é alertar para a importância de uma anamnese sistematizada para perceber o impacto que o desporto tem na vida dos utentes e a importância da suspeição e exclusão deste tipo de lesões, uma vez que a prevalência das fraturas de *stress* provavelmente continuará a aumentar devido ao maior número de envolvidos em atividades desportivas recreativas.

DESCRIÇÃO DO CASO

O caso clínico retrata uma doente de 43 anos, sexo feminino, caucasiana, casada, IIIIG IIP IA (aborto espontâneo às 8 semanas de gestação), pertencente a família nuclear, na fase V do ciclo familiar de *Duvall* e de classe média na classificação de *Graffar*. Não apresenta antecedentes pessoais de relevo e está medicada apenas com contraceptivo oral combinado. Sem hábitos tabágicos ou alcoólicos. Professora de Gestão. Pratica corrida (treinos de 10-12 km 3-4 vezes por semana) e alongamentos no final das corridas, negando exercícios adicionais.

Recorreu à consulta por queixas álgicas ao nível da anca, mais especificamente, pubalgia, com três meses de evolução, descreveu-a como uma “moinha” (*sic*) na região inguinal e face anterior da raiz das coxas, que surgiu de forma gradual, sem irradiação. Inicialmente desvalorizou as queixas, mas essas foram agravando progressivamente, mais no membro inferior direito, culminando na incapacidade para caminhada e corrida. Referia alívio parcial com o repouso e anti-inflamatórios. Sem história de trauma aparente. Negava perda de peso recente, fraqueza muscular ou outras queixas associadas.

Ao exame objetivo, apresentava um índice de massa corporal 19,9 kg/m². Sem dismetrias aparentes, marcha sem alterações, limitação da flexão da coxo-femoral (90-100°) por dor, sem dor à palpação das articulações sacro-íliacas. Teste de *Patrick* negativo.

Nessa consulta, foi pedida radiografia da anca que não revelou alterações osteoarticulares de relevo.

A doente voltou à consulta duas semanas depois e por manutenção do quadro álgico com analgesia e incapacidade para esforços, foi pedida uma tomografia computadorizada dos membros inferiores, que detetou “fraturas alinhadas no ramo ileo-púbico direito e dos ramos isquiopúbicos de forma bilateral, com calo ósseo; as fraturas estão alinhadas com aspeto simétrico com uma área lítica central. Pelo contexto não-traumático podem resultar de fraturas de *stress*/fadiga, não se podendo excluir fraturas patológicas” (Figura 1).

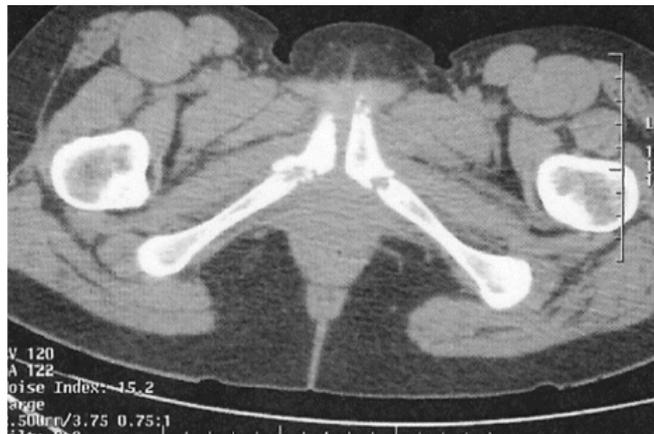


Figura 1. Fratura bilateral nos ramos isquio-púbicos com área lítica central.

De seguida, foi pedido estudo analítico com hemograma, cálcio e fósforo séricos, fosfatase alcalina, transaminases, ionograma, eletroforese de proteínas, função tiroideia, velocidade de hemossedimentação, creatinina sérica, 25-hidroxivitamina D, hormona paratiroide, as hormonas foliculoestimulante e luteinizante, estradiol, prolactina e osteodensitometria óssea. Detetou-se um défice de hidroxivitamina D (21 ng/ml) e os restantes parâmetros dentro dos valores normais. Na osteodensitometria: coluna lombar – valores normais (*score T*: -0,8); colo fémur esquerdo – osteopenia (*score T*: -1,3).

A utente foi referenciada à consulta de Ortopedia do hospital da área de residência, onde repetiu tomografia computadorizada da bacia, após ter cumprido 2 meses de repouso, que revelou fraturas com consolidação parcial dos ramos isquiopúbicos e sem sinais indicativos de pseudoartrose. Realizou cintigrafia óssea que descreveu focos de hiperfixação no ramo ilio-púbico direito e ramos isquiopúbicos em relação com fraturas de *stress* em consolidação ativa.

Foi aconselhado à utente repouso e analgesia com paracetamol durante mais um mês, totalizando um total de três meses de repouso da sua atividade normal de corrida. Posteriormente, iniciou treino funcional com foco no fortalecimento muscular sob supervisão, consoante a sintomatologia e com boa evolução. Iniciou também suplementação com vitamina D durante 6 meses, com reposição para valores normais.

COMENTÁRIO

A corrida não é isenta de riscos, apesar dos benefícios de saúde óbvios e imensuráveis, como controlo

de peso, condicionamento cardiovascular, fortalecimento da musculatura e dos ossos e melhoria da auto-estima.

Uma das queixas mais frequentes nos corredores é a pubalgia.¹³ As três principais causas de pubalgia nos corredores são a lesão no longo adutor (maioritariamente estiramento), a osteíte púbica e a hérnia do desportista.¹³ Uma vez que a pubalgia tem múltiplas etiologias com apresentação clínica semelhante, é importante estabelecer um bom diagnóstico diferencial, começando pela realização de uma história e exame físico adequados.

As fraturas de *stress* isquiopúbicas podem ser clinicamente vagas, mimetizar outras causas de dor inguinal ou na anca e ocorrem principalmente em atividades com impacto repetitivo. A dor associada a uma fratura por *stress* geralmente é localizada, desaparece com o repouso e permite a atividade física sem prejuízo.⁶ Habitualmente, o paciente apresenta-se com aumento da sensibilidade no local da lesão, dor e edema após aumento abrupto na duração, intensidade ou frequência da atividade física sem períodos adequados de descanso para recuperação fisiológica tecidual. Entretanto, com a manutenção do ato agressor há progressão da lesão, que resulta em aumento da dor e limitação da sua prática.^{8,9}

O exame físico na fratura de *stress* é bastante sensível, porém pouco específico.¹⁴ Os exames imagiológicos têm frequentemente resultados inespecíficos, podendo não apresentar alterações. A radiografia simples é o exame de imagem inicial devido ao fácil acesso e baixo custo. Contudo, tem um alto índice de falsos negativos, já que as alterações provocadas pela fratura por *stress* geralmente manifestam-se radiologicamente duas a quatro semanas após o início dos sintomas, o que pode retardar o diagnóstico.^{4,6}

Para o diagnóstico de fratura de *stress* é preciso um elevado índice de suspeição, sendo a ressonância nuclear magnética o exame de eleição. No caso descrito, o diagnóstico foi possível através da tomografia computadorizada, que é usada principalmente por ser um meio complementar de diagnóstico mais acessível nos cuidados de saúde primários e quando existe uma contraindicação para o uso da ressonância magnética. A cintigrafia óssea pode ser também um método de diagnóstico bastante útil nestes casos, principalmente nas fases iniciais, quando ainda não há alterações radiológicas. Este exame deverá ser realizado, por ser um método de alta sensibilidade, apesar da baixa especificidade.^{2,4}

O tratamento da fratura de *stress* tem como objetivo o regresso do utente às suas atividades diárias, através da reintrodução gradual destas atividades

num ritmo adequado que permita a remodelação do tecido ósseo adaptando-o aos stresses físicos necessários. A maioria das fraturas de *stress* consolida dentro de oito a doze semanas e o retorno à atividade deve, por isso, ser gradual e incluir uma importante componente de treino de flexibilidade.¹⁶

O repouso é extremamente importante e provavelmente a única parte essencial do tratamento. O paciente deverá abster-se de todas as atividades que produzam sintomas. De salientar que a utente em questão sentia dores apenas com os esforços físicos, razão pela qual não foi utilizada imobilização para o tratamento das fraturas.

Apesar de o tratamento conservador ser efetivo na grande maioria destas lesões, alguns casos requerem intervenção cirúrgica.⁴

O atletismo é um dos desportos mais populares em todo o mundo, sendo uma forma eficaz de melhorar o estado de saúde, porém está também associado a um alto risco de lesões. Algumas lesões são causadas por um acidente, mas a maioria é provocada pelo uso excessivo, pelo que os médicos de família devem estar alerta para este tipo de lesões. Neste caso, foi extremamente importante conhecer a doente como um todo, saber a frequência e a intensidade da prática de corrida para perceber a importância que o desporto tem na sua vida.

Portanto, os autores acreditam que o presente caso seja raro, uma vez que é pouco descrito na literatura e ocorreu num adulto jovem sem evidência de doença prévia ou anomalia metabólica grave que pudesse explicar a fratura. A ausência de treino de fortalecimento muscular na rotina da utente poderá ser um potencial fator de risco para as fraturas que apresentou.

O crescente interesse em atividades atléticas amadoras deve elevar o índice de suspeita de fraturas de *stress* em adultos saudáveis com dor atípica na anca. A otimização da educação dos atletas amadores, bem como, uma maior consciencialização dos médicos pode reduzir a incidência de morbilidade nos casos de lesões incomuns relacionadas com o desporto.¹



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Cichy B, Roche SJ, Wozniak A. Atypical femoral neck *stress* fracture in a marathon runner: a case report and literature review. *Ir J Med Sci.* 2012; 181:427-29.
- 2- deWeber K. Overview of *stress* fractures. UpToDate. 2018. (consultado em 10/10/2018) Disponível em <https://www.uptodate.com>
- 3- Ghoch ME, Bazzani P, Grave RG. Management of ischiopubic *stress* fracture in patients with anorexia nervosa and excessive compulsive exercising. *BMJ Case Rep.* 2014. doi:10.1136/bcr-2014-206393.
- 4- Astur DC, Zanatta F, Arliani GG, Moraes ER, Pochini AC, Ejnisman B. Fraturas por estresse: definição, diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Ortop.* 2016; 51(1):3-10.

- 5- Vasiliadis AV. Common stress fractures in runners: An analysis. *Saudi J Sports Med.* 2017; 17:1-6.
- 6- Moreira CA, Bilezikian JP. Stress Fractures: Concepts and Therapeutics. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(2):525-34.
- 7- Frank MR, Romeo AA, Bush-Joseph CA, Bach Jr BR. Injuries to the Female Athlete in 2017. *JBJS Rev.* 2017; 5(10):e4.
- 8- Tschopp M, Brunner F. Diseases and overuse injuries of the lower extremities in long distance runners. *Z Rheumatol.* 2017; 76(5):443-50.
- 9- Joy EA, Campbell D. Stress fractures in the female athlete. *Curr Sports Med Rep.* 2005; 4(6):323-8.
- 10- Cosman F, Ruffing J, Zion M, Uhorchak J, Ralston S, Tendy S, et al. Determinants of stress fractures risk in United States Military Academy cadets. *Bone.* 2013; 55(2): 359-66.
- 11- Saragiotto BT, Yamato TP, Hespanhol Junior LC, Rainbow MJ, Davis IS, Lopes AD. What are the main risk factors for running-related injuries? *Sports Med.* 2014; 44(8), 1153-63.
- 12- Kozinc Z, Šarabon N. Common Running Overuse Injuries and Prevention. *J Sports Sci Med.* 2017; 2(6): 67-74.
- 13- Katz NB, Casey E, Gagliardi AG, Albright JC. Lower Extremity Injuries in Gymnasts. In: Sweeney E. (eds) *Gymnastics Medicine.* Springer, Cham. 2020; 209-301. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-26288-4>.
- 14- Boden BP, Osbahr DC. High-Risk Stress Fractures: Evaluation and Treatment. *J Am Acad Orthop Surg.* 2000; 8(6): 344-53.

CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram não ter quaisquer conflitos de interesse.

CORRESPONDÊNCIA:

Ângela Daniela Dias Machado
angelamachado59750@gmail.com

RECEBIDO: 13 de março de 2020 | ACEITE: 16 de novembro de 2020

POLIMIALGIA REUMÁTICA, QUANDO SUSPEITAR?

POLYMYALGIA RHEUMATICA, WHEN TO SUSPECT?

Autores:

Diana Viana¹, Sara Domingues¹, Rosalina Arantes²

RESUMO

Introdução: A polimialgia reumática (PMR) é a doença reumática inflamatória mais comum nos idosos. Clinicamente caracteriza-se por dor bilateral na cintura escapular e/ou pélvica e rigidez matinal, e analiticamente por marcadores inflamatórios elevados. Apresenta rápida resposta clínica e laboratorial à corticoterapia. Contudo, não existe exame *gold standard*, pelo que o seu diagnóstico carece de elevada suspeição clínica.

Descrição do caso: Utente do sexo masculino, 68 anos, com queixas de omalgia bilateral de características inflamatórias, com cerca de três meses de evolução, com agravamento progressivo no último mês. Associadamente, referia limitação da amplitude articular e rigidez articular matinal, que o impossibilitava de vestir, de barbear ou de se pentear. Ao exame físico apresentava: dificuldade na rotação interna, limitação da abdução ativa dos ombros para além dos 90°, teste de *Job* positivo à direita e força preservada em ambos os membros superiores. Neste contexto, foi requisitada ecografia das partes moles de ambos os ombros e medicado com analgésicos. Após cinco dias recorreu novamente a consulta por persistência da dor e limitação funcional. Perante a clínica e o exame físico, suspeitou-se de PMR e requisitou-se estudo analítico para sustentar esta hipótese diagnóstica. O estudo revelou aumento dos parâmetros inflamatórios, anemia normocrômica/normocítica e leucocitose. A ecografia revelou “ligeira alteração dos tendões dos supraespinhosos, mais evidente à direita, sugerindo fenómenos de tendinose”. Deste modo, assumiu-se o diagnóstico de PMR e iniciou-se corticoterapia. Uma semana após início da terapêutica, o doente referiu franca melhoria clínica, sem limitações nas atividades diárias e sem dor.

Comentário: A PMR é uma doença que, apesar de benigna, pode interferir profundamente na qualidade de vida. Para o seu diagnóstico é fundamental elevada suspeição clínica, pelo que deve estar presente no decurso do raciocínio clínico. A instituição atempada da terapêutica pode ser realizada nos cuidados de saúde primários, contribuindo para rápida melhoria clínica.

Palavras-chave: polimialgia reumática; cuidados de saúde primários

ABSTRACT

Introduction: Polymyalgia rheumatica (PMR) is the most common inflammatory rheumatic disease in the elderly. It is characterized clinically by bilateral pain in the scapular and/or pelvic girdle and morning stiffness, and analytically by elevated inflammatory markers. Shows rapid clinical and laboratory response to corticosteroid therapy. However, there is no gold standard test, therefore its diagnosis lacks high clinical suspicion.

Case description: Male, 68 years, with complaints of bilateral omalgia of inflammatory characteristics, with three months of evolution and progressive worsening in the last month. In association refers limitation of joint amplitude and morning joint stiffness, that makes it impossible to dress, shave or comb. On physical examination, he presented: difficulty in internal rotation, limited active abduction of the shoulders beyond 90°, positive Job test on the right side and strength preserved in both upper limbs. It was requested ultrasound of the soft tissues of both shoulders and instituted analgesic therapy. After five days, he was consulted again for pain persistence and functional limitation. Towards the clinic and the physical examination, PMR was suspected and an analytical study was requested to support this diagnostic hypothesis. The study revealed an increase in inflammatory parameters, normochromic/normocytic anemia and leukocytosis. The ultrasound revealed “a slight alteration of the tendons of the supraspinatus, more evident on the right, suggesting phenomena of tendinosis”. The diagnosis of PMR was assumed and corticotherapy was started. One week after, the patient reports a clear clinical improvement, without limitations in daily activities and without pain.

Comment: The PMR is a benign disease which may interfere deeply in the quality of life. A high clinical suspicion is essential for its diagnosis, which is why it must be present in the course of clinical reasoning. The timely institution of therapy can be performed in primary health care, contributing to rapid clinical improvement.

Keywords: polymyalgia rheumatica; primary health care

1. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Pró-Saúde, ACeS Cávado II – Gerês/Cabreira
2. Assistente Graduada em Medicina Geral e Familiar, USF Pró-Saúde, ACeS Cávado II – Gerês/Cabreira

INTRODUÇÃO

A polimialgia reumática (PMR) é uma doença reumática inflamatória relativamente comum, com prevalência nacional estimada de 0,1%,¹ que afeta quase exclusivamente adultos com mais de 50 anos.² A prevalência aumenta progressivamente com a idade, sendo o pico de incidência entre os 70-80 anos.² As mulheres são duas a três vezes mais afetadas que os homens.² A etiologia é desconhecida e pode associar-se à arterite de células gigantes (ACG).² Não existe nenhum teste ou exame *gold standard* para o seu diagnóstico.^{2,3}

A descrição deste caso é pertinente por vários motivos: i) é uma doença comum na população idosa, ii) é necessária elevada suspeição clínica para o seu diagnóstico e iii) a instituição correta da terapêutica evita prolongar quadros algícos articulares e melhorar francamente a qualidade de vida dos doentes. Este caso realça a importância do “saber para reconhecer” uma patologia, cuja abordagem pode ser realizada nos cuidados de saúde primários (CSP).

DESCRIÇÃO DO CASO

Utente do sexo masculino, 68 anos, reformado da profissão de pedreiro, casado, com antecedentes patológicos de hipertensão arterial, gota e excesso de peso. Medicado com losartan 50 mg/dia e alopurinol 300 mg/dia. Em julho de 2019 recorreu ao seu médico de família (MF) por omalgia bilateral com início súbito, de características inflamatórias, de intensidade 8/10, com cerca de três meses de evolução e agravamento progressivo no último mês. Associadamente, referia limitação da amplitude articular e rigidez articular matinal, que o utente descrevia como “sentir os braços pesados” (*sic*), que o impossibilitava de vestir, de barbear ou de se pentear, com duração de cerca de duas horas e que ia melhorando ao longo do dia. Já medicado há um mês com anti-inflamatório não esteroide pelas mesmas queixas, sem melhoria significativa. Negava traumatismos. Ao exame físico encontrava-se apirético, e apresentava alterações no arco de mobilidade dos ombros, com limitação da abdução passiva e ativa para além dos 90º e dificuldade na rotação interna. Realizou-se o teste de *Job* que foi positivo à direita. Tinha força preservada em ambos os membros superiores. Neste contexto, foi requisitada ecografia das partes moles de ambos os ombros e medicado sintomaticamente com tramadol + dextetoprofeno 75/25 mg, em dose bidiária.

Após cinco dias recorreu a consulta aberta por

manutenção das queixas algícas, sem qualquer melhoria clínica com a medicação prescrita. Negava perda de peso, febre, cefaleias de novo ou alterações da visão, sintomas e sinais que nos fariam suspeitar de ACG. O exame físico foi sobreponível à avaliação da última consulta. Atendendo à história clínica, achados do exame físico e ausência da melhoria da dor com a medicação instituída, levantou-se a hipótese diagnóstica de PMR, pelo que se procedeu à requisição de estudo analítico.

O estudo analítico revelou anemia normocítica/normocrómica (hemoglobina 11,9 g/dL), leucocitose (11120 /mm³), velocidade de sedimentação (VS 58 mm/h) e proteína C reativa (PCR 8,9 mg/L) aumentadas, anticorpos antinucleares (ANA) negativos, fator reumatoide negativo, função tiroideia normal e creatinofosfocinase (CpK) com valor normal. Por suspeita de PMR iniciou-se prednisolona 20 mg/dia e omeprazol 20 mg/dia. Agendou-se consulta para reavaliação após uma semana e prescreveu-se a vacina pneumocócica 13-valente, devido à imunossupressão resultante da corticoterapia sistémica e conseqüente risco acrescido de doença invasiva pneumocócica.

Na consulta de reavaliação, referia melhoria marcada da sintomatologia, sendo capaz de se pentear e barbear, mantendo alguma rigidez matinal, mas sem dor ou sensação de peso nos braços (*sic*). O resultado da ecografia de partes moles dirigida a ambos os ombros revelou ligeira alteração estrutural do tendão do supra-espinhoso, mais evidente à direita, sugerindo fenómenos de tendinose. Perante a resposta clínica manteve-se a corticoterapia e optou-se por referenciar para a consulta externa de Reumatologia, dado os meses de evolução e falta de experiência do MF no seguimento deste tipo de patologia.

Na consulta hospitalar foram requisitados estudo analítico, osteodensitometria e radiografia dos ombros e ancas. O utente foi medicado com ácido alendrónico 70 mg + colecalciferol 5600 U.I. (uma vez por semana) e carbonato de cálcio 1000 mg + colecalciferol 880 U.I. (uma vez por dia), para prevenção da osteoporose secundária ao tratamento com corticoterapia. Dos exames realizados, o estudo analítico apresentava hemoglobina de 14,3 g/dL, VS de 11 mm/h, PCR de 1,2 mg/dL, serologias víricas negativas (vírus da imunodeficiência humana, hepatites B e C) e função renal e hepática normais. A osteodensitometria revelou valores de densidade mineral óssea dentro dos limites normais e a radiografia da anca revelou coxartrose direita. No seguimento hospitalar

foi feita redução gradual da dose da corticoterapia. Na última avaliação, o utente encontrava-se assintomático e medicado com prednisolona 5 mg/dia.

COMENTÁRIO

Para reconhecer a PMR como possível diagnóstico é importante conhecer a sua clínica. A PMR caracteriza-se clinicamente por sintomas proximais de dor na cintura escapular e/ou pélvica e rigidez matinal.² Os sintomas têm um início abrupto e são habitualmente simétricos.² Geralmente, a apresentação clínica surge como dor bilateral na parte superior do braço com limitação da abdução ativa do ombro.² É frequente a “gelificação” das articulações, ou seja, a existência de rigidez associada à imobilidade.⁴ As limitações funcionais são consequência da rigidez proximal e dificultam as atividades de vida diária, como o levantar da cama, de uma cadeira, o levantar os braços para pentear o cabelo. Estas limitações diminuem a qualidade de vida do doente.² O sintomas distais são geralmente leves e acompanham a sintomatologia proximal em cerca de 50% dos doentes, sendo mais comuns nos punhos e nas articulações metacarpofalângicas e, ocasionalmente, nos joelhos.² Os pés e os tornozelos nunca são afetados.² Podem estar presentes sinais e sintomas sistémicos inespecíficos, como mal-estar, fadiga, depressão, anorexia, perda de peso e febre.² Em geral, o aparecimento de febre perante a suspeita de PMR deve levar à investigação de ACG subjacente ou outra patologia, especialmente infeção.² Todos os doentes com sintomas de PMR devem ser questionados sobre os sintomas do tipo da ACG, como por exemplo aparecimento de cefaleias de novo, claudicação da mandíbula, sensibilidade ao longo da artéria temporal e sintomas visuais (diplopia, amaurose transitória).^{2,4} Estes sintomas podem surgir a qualquer momento na evolução da doença e o seu aparecimento implica uma referência ao serviço de urgência, pelo risco de cegueira.^{4,5} Assim sendo, é fundamental excluir ACG na presença de sintomas compatíveis com PMR, dada a urgência da intervenção clínica.

O exame físico também pode fornecer pistas para o diagnóstico. Permite avaliar a amplitude de movimento das articulações que pode estar limitada.² As articulações afetadas podem apresentar limitação ativa e passiva, com força muscular mantida.^{2,5} É comum a limitação ativa da abdução do ombro, sendo um achado clássico a incapacidade de abdução além dos 90°.² Os exames complementares de diagnóstico, como a ecografia e a ressonância magnética nuclear podem também ser úteis na abordagem

diagnóstica. Permitem avaliar se há bursite ou outra evidência de inflamação subjacente.² As radiografias dos doentes com PMR não apresentam alterações, não sendo necessárias a sua realização, exceto para confirmar ou excluir outro diagnóstico.²

O doente apresentado neste caso clínico apresenta sintomas típicos e achados comuns ao exame físico, o que contribuiu para que o MF incluísse a PMR como um dos possíveis diagnósticos diferenciais. Para além disso, apresenta todos os critérios que permitem considerar a PMR como hipótese de diagnóstico (Quadro I).⁶ O diagnóstico é clínico e de exclusão, sendo importante excluir condições clínicas que mimetizem a PMR (Quadro II).^{2,4} As *guidelines* da Sociedade Britânica de Reumatologia e da Associação Britânica de Profissionais de Saúde da Reumatologia recomendam uma investigação de base (Quadro III).⁶ A PCR pode ser mais sensível que a VS e 5-20% dos doentes têm VS normal.² A anemia normocítica pode estar presente, os testes serológicos como anticorpos antinucleares e fator reumatoide são tipicamente negativos e a Cpk é sempre normal.²

Quadro I. Critérios para considerar o diagnóstico de polimialgia reumática.⁶

Idade > 50 anos Rigidez matinal com mais de 45 minutos de duração Queixas algícas bilateralmente nos ombros e/ou na cintura pélvica Duração superior a duas semanas Marcadores de fase aguda aumentados – VS/PCR
--

Legenda: PCR – proteína C reativa; VS – velocidade de sedimentação.

Quadro II. Condições clínicas que podem mimetizar a polimialgia reumática.^{3,6}

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Doenças inflamatórias

Arterite de células gigantes, artrite reumatoide, espondiloartrites, artrite psoriática, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, síndrome de *Sjögren*, vasculite, miopatias inflamatórias

Doenças não inflamatórias

Osteoartrite, distúrbios da coifa dos rotadores, ombro congelado

Neoplasias

Linfoma, mieloma e leucemia
 Tumores sólidos e metástases, por exemplo, próstata, intestino, pulmão, mama e rim

Infeções

Tuberculose, endocardite bacteriana, osteomielite, artrite séptica, outras infeções, por exemplo, infeções do trato urinário

Outras

Distúrbios endócrinos (por exemplo, hipo/hipertireoidismo, hiper/hipoparatiroidismo)
 Mialgia induzida por fármacos (por exemplo, estatinas)
 Doença de *Parkinson*

Quadro III. Investigação para excluir condições clínicas que mimetizem a polimialgia reumática.⁶

- Hemograma com plaquetas
- VS/PCR
- Ureia e ionograma
- Creatinina
- Função hepática
- Creatina cinase (CK)
- Fator reumatoide [podem ser considerados anticorpos anti-peptídeo citrulinado (anti-CCP)]
- Anticorpos anti-nucleares (ANA)
- Hormona estimulante da tiróide (TSH)
- Cálcio, fosfato, fosfatase alcalina
- Tira teste de urina
- Electroforese de proteínas séricas (considerar também proteína urinária de *Bence Jones*)
- Radiografia de tórax (exemplo, casos com sintomas sistémicos proeminentes)

Legenda: PCR – proteína C reativa; VS – velocidade de sedimentação.

O principal tratamento da PMR é a corticoterapia, sendo típica uma rápida resposta aos corticosteroides.^{3,4} A dose inicial recomendada é de 15 mg de prednisolona, prevendo-se uma melhoria clínica superior a 70% numa semana e normalização dos marcadores inflamatórios em quatro semanas.⁶ Se a resposta ao tratamento instituído for menor do que o expectável, devem-se considerar diagnósticos alternativos.⁶ Em caso de recidiva, definida por recorrência de sintomas ou início da ACG, e não apenas aumento inexplicado da VS ou PCR, deverá retomar-se a dose terapêutica anterior à recidiva.⁶ Pelo contrário, perante diminuição da sintomatologia deve-se realizar tentativa de desmame da corticoterapia.⁶ Se a redução gradual dos corticosteróides for difícil, recomenda-se o encaminhamento para cuidados especializados.⁶ Qualquer doente com sintomas atípicos ou falência terapêutica (Quadro IV) deve ser referenciado a Reumatologia, assim como os casos em que há incerteza diagnóstica.^{3,6}

Quadro IV. Critérios de referência a especialidade.⁶**Sintomas atípicos**

- Idade < 60 anos
- Queixas com > dois meses de evolução
- Ausência de envolvimento do ombro
- Ausência de rigidez inflamatória
- Sinais de alarme: perda de peso, envolvimento sistémico marcado, dor noturna, sinais neurológicos
- Características de outras doenças reumatológicas
- Marcadores inflamatórios excessivamente elevados ou normais

Falência terapêutica

- Ausência/má resposta ao tratamento
- Contraindicação para corticoterapia
- Dificuldade na redução de corticoterapia

A elevada suspeição clínica do MF foi determinante na orientação deste doente. Por um lado, permitiu excluir possíveis diagnósticos diferenciais, através da realização de estudo analítico adequado e exames de imagem; por outro lado, ao considerar a PMR como diagnóstico permitiu ao clínico iniciar o tratamento adequado com corticoterapia. A resposta inicial à corticoterapia foi compatível com o diagnóstico de PMR, com uma franca melhoria das queixas e consequente melhoria da qualidade de vida do doente. Ainda que o MF tenha optado por referenciar a Reumatologia, principalmente por inexperiência no seguimento desta patologia, ele pode ter um papel na sua identificação e monitorização. Na sua monitorização é importante avaliar em cada consulta a resposta ao tratamento (dor proximal, rigidez matinal), sintomas ou sinais de ACG (cefaleia, claudicação da mandíbula, alterações visuais) e quaisquer efeitos secundários da corticoterapia.⁶ Deve-se também requisitar a cada três meses estudo analítico, que inclui hemograma com plaquetas, VS/PCR, ureia, ionograma e glicose.⁶

Este caso retrata o diagnóstico nos CSP de uma doença benigna que pode interferir profundamente com a qualidade de vida do doente. Alerta para a importância do médico de família em conhecer esta patologia, uma vez que como profissional de primeira linha pode diagnosticar e iniciar terapêutica adequada. Assim, permite proporcionar benefícios funcionais e, consequentemente, melhoria significativa da qualidade de vida do doente num curto espaço de tempo, evitando a protelação de queixas álgicas, tão frequentes na população idosa.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

- 1- EpiReumaPt - Estudo epidemiológico das doenças reumáticas em Portugal. *Reuma Census* [Consultado em julho 2020] disponível em http://www.reumacensus.org/pdf/quadriptico_resultados_epireumapt.pdf
- 2- Docken W. Clinical manifestations and diagnosis of polymyalgia rheumatica. *UpToDate* 2016; 1-21.
- 3- Helliwell T, Hider SL, Mallen CD, Barraclough K, Dasgupta B, Mallen CD. Diagnosis and management of polymyalgia rheumatica. *Br J Gen Pract* 2012; 62:275-6.
- 4- Jones O, Birrell F. Diagnosis and management of polymyalgia rheumatica. *Practitioner* 2016; 260:13-6.
- 5- Neves CM, Teixeira H, Granja M. Polimialgia reumática: As dores que se multiplicam. *Rev Port Clínica Geral* 2012; 28:196-200.
- 6- Dasgupta B, Borg FA, Hassan N, Barraclough K, Bourke B, Fulcher J, et al. BSR and BHPH guidelines for the management of polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 186-190.

CONFLITOS DE INTERESSE:

As autoras declaram não ter conflitos de interesse.

CORRESPONDÊNCIA:

Diana Manuela Araújo Viana
prosaude.dradiana@gmail.com

RECEBIDO: 25 de julho de 2020 | ACEITE: 22 de novembro de 2020

FATORES PREDITIVOS NO DIAGNÓSTICO E GRAVIDADE DA SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

PREDICTIVE FACTORS IN THE DIAGNOSIS AND SEVERITY OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

Autores:

Cátia Neto¹, Filipe Costa¹, Vânia de Oliveira¹, Natércia Silva², Mário Antunes da Cunha³, António Santos Costa⁴

RESUMO

Introdução: A síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) é uma condição crónica, cujo diagnóstico é confirmado por estudo do sono simplificado ou polissonografia, de acordo com a probabilidade de SAOS. Esta probabilidade poderá ser estimada com recurso a algumas ferramentas, como o questionário *STOP-Bang*. Contudo, um sintoma recorrentemente reportado e não incluído neste possível método de rastreio é a sensação de asfixia noturna, e que poderá ser um achado importante na análise do risco.

Objetivo: Identificar características dos doentes que possam ser sugestivas de SAOS e da sua gravidade.

Métodos: Realizado um estudo observacional e retrospectivo. Foi selecionada uma amostra de conveniência dos doentes triados para um dos médicos no Centro Hospitalar por suspeita de SAOS, que tenham tido uma primeira consulta do sono entre 01/02/2013 e 31/12/2016. As variáveis analisadas foram sexo, idade, índice de massa corporal (IMC) escala de sonolência de *Epworth*, apneias observadas e sensação de asfixia noturna. Foi analisada a relação destas variáveis com o diagnóstico e gravidade de SAOS.

Resultados: Comparando os doentes sem ($n = 25$) e com diagnóstico ($n = 160$) de SAOS, verificaram-se diferenças estatisticamente significativas na idade ($p < 0,001$), sexo ($p < 0,001$) e IMC ($p = 0,004$). Quanto à gravidade de SAOS (ligeira/moderada/grave), observaram-se diferenças significativas no IMC (29 / 31 / 35; $p < 0,001$), hipersonolência diurna (44% / 33% / 67%; $p = 0,001$) e sensação de asfixia noturna (42% / 38% / 68%, $p = 0,002$).

Conclusões: Apesar da hipersonolência diurna e sensação de asfixia noturna não se correlacionarem com o diagnóstico de SAOS, poderão prever a severidade da mesma quando o diagnóstico está presente. São necessários estudos com um maior tamanho amostral, de forma a permitir a construção de modelos preditivos que permitam guiar os médicos na solicitação de exames complementares e uma gestão eficiente dos recursos existentes.

Palavras-chave: síndrome de apneia obstrutiva do sono; meios complementares de diagnóstico; gravidade

ABSTRACT

Introduction: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a chronic condition, whose diagnosis is confirmed by a simplified sleep apnea test or polysomnography, according to the probability of OSAS. This probability can be estimated using some tools, such as *STOP-Bang* questionnaire. However, a symptom that is repeatedly reported and not included in this screening method is the sensation of nocturnal asphyxia, which can be an important finding for the risk analysis.

Objective: To identify patient's characteristics that may be suggestive of OSAS and its severity.

Methods: An observational and retrospective study was conducted. A convenience sample of patients screened for one of the doctors at the Hospital Center for suspected OSAS, who had their first sleep consultation between 02/01/2013 and 12/31/2016, was selected. The variables analyzed were sex, age, body mass index (BMI), *Epworth* sleepiness scale, presence of observed apneas and the sensation of nocturnal asphyxia. The relationship of these variables with the diagnosis and severity of OSAS was analyzed.

Results: Comparing patients with ($n = 160$) and without ($n = 25$) OSAS diagnosis, there were statistically significant differences in age ($p < 0,001$), sex ($p < 0,001$) and BMI ($p = 0,004$). Regarding the severity of OSAS (mild/moderate/severe), there were significant differences in BMI (29 / 31 / 35; $p < 0,001$), daytime sleepiness (44% / 33% / 67%; $p = 0,001$) and sensation of nocturnal asphyxia (42% / 38% / 68%, $p = 0,002$).

Conclusions: Although daytime sleepiness and nocturnal asphyxia do not correlate with the diagnosis of OSAS, once diagnosis is made, they can predict its severity. Studies with a larger sample size are necessary in order to allow the construction of predictive models that will guide doctors in the request of complementary exams and an efficient management of the existing resources.

Keywords: obstructive sleep apnea syndrome; complementary diagnostic exams; severity

1. Médico(a) Interno(a) de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF São Nicolau, ACeS Alto Ave – Guimarães, Vizela e Terras de Basto
2. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Fafe Sentinela, ACeS Alto Ave – Guimarães, Vizela e Terras de Basto
3. Assistente Graduado em Medicina Geral e Familiar, USF São Nicolau, ACeS Alto Ave – Guimarães, Vizela e Terras de Basto
4. Assistente Graduado em Pneumologia, Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães

INTRODUÇÃO

A síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) é uma condição crónica caracterizada por episódios repetitivos de colapso parcial ou total da via aérea superior durante o sono, com uma consequente redução (hipopneia) ou interrupção (apneia) transitória e recorrente do fluxo de ar.¹ Estes eventos obstrutivos provocam um estímulo progressivamente maior no esforço respiratório, culminando tipicamente em microdespertares noturnos com desestruturação ou perda da arquitetura normal do sono, redução do sono profundo e consequente sonolência diurna excessiva e perda da capacidade cognitiva e de concentração (redução de produtividade laboral, risco de sinistralidade rodoviária e laboral).¹ Para além disso, a redução, ainda que temporária, do fluxo aéreo, leva a distúrbios nas trocas gasosas, com hipoxémia e hipercápnia subsequentes. Estas alterações fisiopatológicas conduzem a consequências metabólicas, alterações inflamatórias endoteliais ateroscleróticas, stress oxidativo e insulinoresistência, acabando por afetar diversos órgãos e sistemas, principalmente o sistema cerebral e cardiovascular, com maior risco de disfunção cognitiva e morbimortalidade cardiovascular.¹⁻⁴

O diagnóstico de SAOS é feito, geralmente, através da confirmação por estudo do sono simplificado ou polissonografia complexa, de acordo com a probabilidade pré-teste de SAOS. O questionário *STOP-Bang* atribui uma pontuação de risco para a SAOS, de acordo com a existência de determinados fatores de risco ou sintomas do doente, nomeadamente pela presença de roncopatia noturna (*snoring*), fadiga ou sonolência diurna (*tired*), apneias observadas (*observed apneas*), pressão arterial elevada (*pressure*), índice de massa corporal (IMC) superior a 35 kg/m² (*body mass index*), idade superior a 50 anos (*age*), circunferência do pescoço superior a 40 cm (*neck*) e género masculino (*genre*).^{5,6} Consideram-se doentes de risco intermédio para SAOS quando apresentam pontuações entre 3-4 pontos e de risco elevado para pontuações iguais ou superiores a 5 pontos.^{7,8} Apesar de serem reconhecidas estas características para estimar a probabilidade de SAOS, não se sabe o valor preditivo de outros sintomas do doente, como por exemplo a presença da sensação de asfixia noturna com despertar associado, frequentemente descrita pelos doentes na prática clínica e que poderá ser um dado adicional para a orientação adequada e atempada destes doentes.⁹

O objetivo do estudo foi avaliar a existência de

determinados fatores de risco para a SAOS e o seu respetivo valor preditivo para o diagnóstico e gravidade da mesma, não só em relação à idade, género, IMC e história de apneias observadas avaliadas no questionário *STOP-Bang*, mas também em relação à presença da sensação de asfixia noturna, esta última que não se encontra explorada nos estudos de investigação existentes e que poderá trazer uma maior informação para o cálculo da probabilidade pré-teste de SAOS. Esta probabilidade pré-teste é essencial para a decisão do meio complementar de diagnóstico a solicitar, nomeadamente estudo simplificado do sono ou polissonografia e forma a permitir uma maior rentabilidade diagnóstica, uma utilização eficiente dos recursos de saúde e uma orientação adequada e atempada dos doentes.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi conduzido um estudo observacional e retrospectivo, com a componente descritiva e analítica. Para o efeito, foi selecionada uma amostra de conveniência de todos os doentes referenciados para a consulta do sono por suspeita de SAOS e triados para um dos médicos responsáveis pela consulta no Centro Hospitalar de grupo I da região Norte. Foram incluídos todos os doentes que apresentavam informação clínica no processo clínico informatizado *SClinico*[®] e que, para o efeito, tiveram a primeira consulta do sono no intervalo de tempo compreendido entre 01/02/2013 e 31/12/2016. Os critérios de exclusão foram a insuficiência de dados, particularmente na história clínica ou dados antropométricos, ou a ausência de resultado disponível do estudo do sono ou polissonografia que permitisse aferir quanto à presença do diagnóstico e da gravidade de SAOS.

As variáveis estudadas foram idade (anos), género (feminino/masculino), IMC (kg/m²), pontuação obtida na escala de sonolência de *Epworth* antes do diagnóstico (pontuação total), história de apneias observadas pelo(a) companheiro(a) (sim/não), história de despertares noturnos com sensação de asfixia (sim/não), resultado da polissonografia com índice de apneias/hipopneias (IAH) (número de eventos por hora), diagnóstico de SAOS (sim/não) e gravidade da mesma de acordo com o IAH (ligeira, moderada ou grave). De acordo com a pontuação numérica obtida pela escala de sonolência de *Epworth*, os doentes foram classificados em dois grupos: sem hipersonolência diurna quando apresentavam pontuações entre 0 e 9 pontos, e os doentes com hipersonolência diurna para pontuações iguais ou superiores a 10 pontos. Os grupos de gravidade de SAOS foram definidos da

seguinte forma: SAOS ligeira quando IAH 5-14,9/hora, SAOS moderada para IAH 15-30/hora e SAOS grave para IAH superior a 30/hora.

Os dados clínicos foram obtidos através da consulta do processo clínico informatizado, presente no programa *SClinico*[®] do Centro Hospitalar, e foram analisados através do *software Statistical Package for the Social Sciences*[®] (SPSS) versão 20.0.

Na comparação dos grupos de doentes sem diagnóstico e com diagnóstico de SAOS, os testes estatísticos utilizados foram o teste *t-student* para a comparação das idades, o teste de *Mann-Whitney* para comparação do IMC e o teste qui-quadrado para comparação do sexo, presença de hipersonolência diurna, apneias observadas e sensação de asfixia noturna.

Nos doentes com SAOS, para comparação dos grupos de gravidade, foram utilizados os testes *one-way ANOVA* para comparação das idades, *Kruskal-Wallis* para comparação do IMC e o teste qui-quadrado para comparação do sexo, presença de hipersonolência diurna, apneias observadas e sensação de asfixia noturna.

O protocolo de investigação foi previamente submetido à Comissão de Ética do Centro Hospitalar, tendo obtido aprovação.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 185 indivíduos e excluídos 2 por ausência de informação clínica suficiente para inclusão no estudo. Observou-se uma média de idades de 59 anos e uma predominância do sexo masculino (71% *versus* 29%).

Verificou-se que 25 indivíduos não apresentaram o diagnóstico de SAOS confirmado por estudo do sono ou polissonografia (13,5%), em contraste com 160 doentes (86,5%) que obtiveram o diagnóstico de SAOS. Dos 160 doentes com diagnóstico de SAOS, 16,3% apresentaram SAOS ligeira, 23,1% SAOS moderada e 60,6% SAOS grave.

Comparação dos grupos de doentes sem diagnóstico e com diagnóstico de SAOS

- Idade

Observaram-se diferenças estatisticamente significativas na idade entre o grupo de indivíduos sem diagnóstico de SAOS comparativamente com o grupo de doentes com diagnóstico de SAOS - 47,0 anos *versus* 61,1 anos, respetivamente ($p < 0,001$).

- Género

Na análise do género constataram-se diferenças

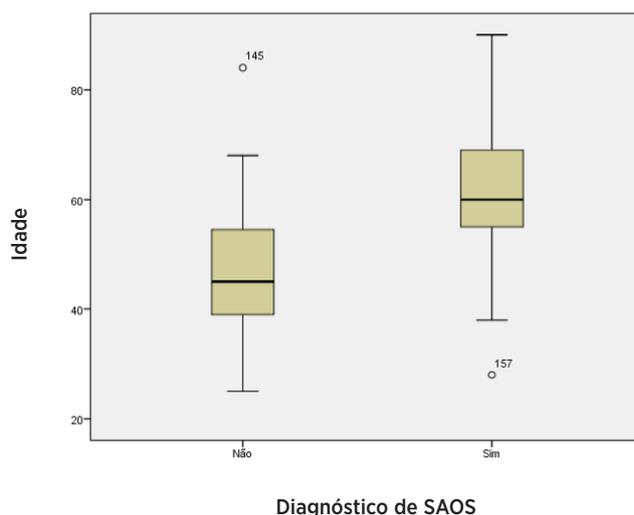


Figura SEQ Gráfico * ARABIC 1. Idades dos doentes de acordo com a presença de diagnóstico de SAOS.

Legenda: SAOS - Síndrome da apneia obstrutiva do sono.

estatisticamente significativas entre o grupo de indivíduos sem diagnóstico de SAOS relativamente ao grupo de doentes com diagnóstico de SAOS, já que o primeiro grupo apresentava 63% de mulheres, enquanto que o segundo grupo apresentava apenas 23% de mulheres ($p < 0,001$).

- IMC

Recorrendo ao teste de *Mann-Whitney*, como se pode observar na Figura 2, também se observaram diferenças estatisticamente significativas no IMC, sendo que os indivíduos sem diagnóstico de SAOS apresentavam uma mediana de IMC de 29,96 kg/m², ao contrário do grupo de doentes com diagnóstico de SAOS que obtiveram uma mediana de IMC de 32,89 kg/m² ($p = 0,004$).

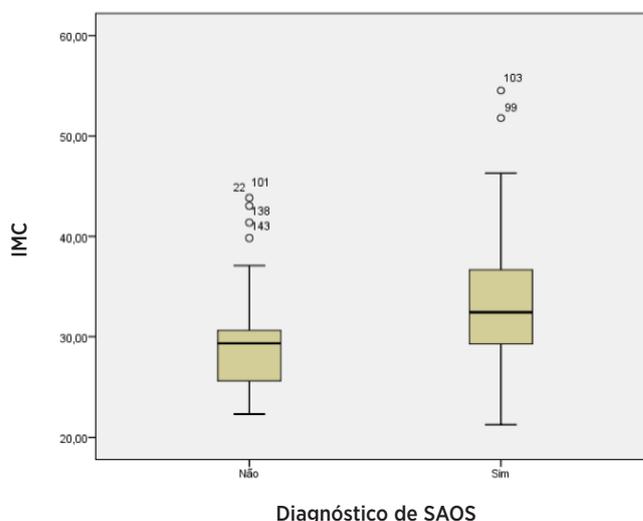


Figura SEQ Gráfico * ARABIC 2. Distribuição do IMC de acordo com o diagnóstico de SAOS.

Legenda: IMC - Índice de massa corporal; SAOS - Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono.

- Apneias observadas

No que diz respeito à presença de apneias observadas pelo parceiro ou familiares, não existiram diferenças estatisticamente significativas nos dois grupos: 70% apresentavam apneias presenciadas no grupo sem diagnóstico e 84% também o apresentava no grupo com diagnóstico de SAOS. Apesar de a prevalência ser superior no segundo grupo, esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,143$).

- Sensação de asfixia noturna e escala de sonolência de Epworth

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas quanto à sensação de asfixia noturna nos 2 grupos de indivíduos (56% em ambos os grupos, $p = 0,943$). O mesmo se verificou quanto à escala de sonolência de Epworth, em que 56% de doentes no grupo sem diagnóstico apresentava hipersonolência diurna, em comparação com 55% no grupo com diagnóstico ($p = 0,989$).

Comparação dos grupos de doentes com diagnóstico de SAOS ligeira, moderada e grave

- Idade

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na idade nos 3 grupos de gravidade (ligeira, moderada e grave), como se pode constatar na Figura 3 ($p = 0,4$).

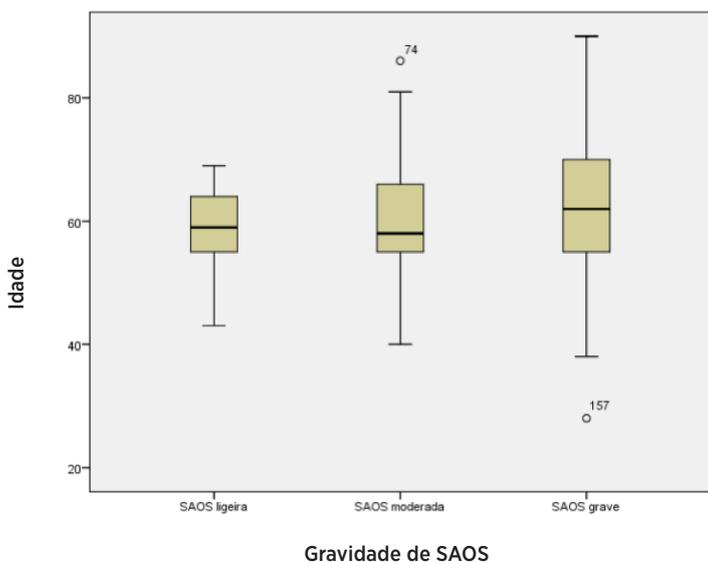


Figura SEQ Gráfico * ARABIC 3. Distribuição da idade dos doentes com SAOS ligeira, moderada e severa.

Legenda: SAOS - Síndrome da apneia obstrutiva do sono.

- Género

Também não existiu associação entre o género e gravidade da SAOS, sendo os grupos constituídos por 28% de mulheres na SAOS ligeira, 27% de mulheres na SAOS moderada e 21% de mulheres na SAOS grave ($p = 0,632$). Este achado corrobora a predominância do sexo masculino no grupo de doentes com diagnóstico de SAOS.

- IMC

Quanto ao IMC, observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre os 3 grupos de gravidade ($p < 0,001$). Explorando as diferenças, como se pode observar na Figura 4, verifica-se que a mesma ocorre de forma significativa no grupo de doentes com SAOS grave, comparativamente com o grupo de doentes com SAOS ligeira ou a moderada, não existindo diferenças significativas de IMC entre o grupo de doentes com SAOS ligeira e moderada.

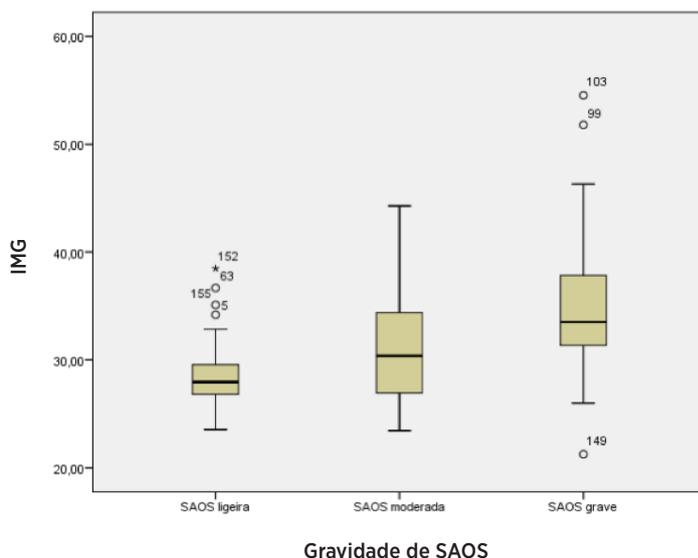


Figura SEQ Gráfico * ARABIC 4. Distribuição do IMC dos doentes com SAOS ligeira, moderada e grave.

Legenda: IMC - índice de massa corporal; SAOS - Síndrome da apneia obstrutiva do sono.

- Apneias presenciadas

Não se constataram diferenças estatisticamente significativas na presença de apneias observadas pelo parceiro ou outro familiar entre os 3 grupos de gravidade de SAOS ($p = 0,072$).

- Hipersonolência diurna e sensação de asfixia noturna

Por outro lado, foi analisada uma associação entre a gravidade da SAOS e a presença de hipersonolência diurna, com 67% dos doentes com SAOS grave com hipersonolência diurna versus 44% na SAOS ligeira e 33% na SAOS moderada ($p = 0,001$).

De igual forma, ocorreram diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito à presença da sensação de asfixia noturna, que uma vez mais se constataram no grupo de doentes com SAOS grave: 42% dos doentes apresentaram a sensação de asfixia noturna na SAOS ligeira, 38% na SAOS moderada e 68% na SAOS grave ($p = 0,002$).

DISCUSSÃO

Este estudo permitiu explorar características dos doentes que poderão ser utilizadas na prática clínica de forma a guiar o raciocínio médico e estimar a probabilidade de SAOS, bem como, a sua gravidade.

Um dos aspetos fundamentais foi o enfoque num sintoma que não tem vindo a ser frequentemente abordado pela comunidade médica, como a sensação de asfixia noturna. Na ferramenta *STOP-Bang*, largamente utilizada na prática clínica, são abordados os episódios de apneia, através do tópico *observed apneas*, acabando por ser pouco questionado ao utente a possibilidade de ocorrerem despertares noturnos pela sensação de asfixia. A noção de que esta queixa é frequente na prática clínica, levou à colocação da questão e ao início deste estudo de investigação, que poderá ser um propulsor para outros estudos de maior escala e robustez.

Este estudo permitiu reafirmar determinadas características clínicas do doente para a probabilidade de SAOS, como o sexo masculino, a idade mais elevada e também o IMC mais elevado, na faixa da obesidade. Por outro lado, a presença de apneias observadas e a hipersonolência diurna, sintomas comumente explorados pela comunidade médica, não se mostraram mais frequentes, de forma significativa, no grupo de doentes com diagnóstico de SAOS. Isto poderá se justificar pela subjetividade inerente da observação de apneias, já que os familiares poderão não detetar a ocorrência das mesmas ou o doente não ter conviventes para esta observação. Quanto à hipersonolência diurna, a mesma poderá dever-se a outras condições, nomeadamente insónia primária, consumo de fármacos sedativos ou uma má higiene do sono, podendo contribuir para a prevalência detetada de hipersonolência no grupo-controlo. De realçar, contudo, o pequeno tamanho amostral do grupo-controlo o que poderá constituir um viés significativo.

Para além destes dados, apesar de a hipersonolência diurna e a sensação de asfixia noturna não se correlacionarem com o diagnóstico de SAOS, verifica-se que quando o diagnóstico está presente, estas poderão ser preditores da gravidade da mesma, já que estes sintomas ocorreram mais frequentemente

e de forma estatisticamente significativa no grupo de doentes com SAOS grave. De referir que, apesar de a prevalência de hipersonolência diurna e sensação de asfixia noturna terem sido superiores no grupo de doentes com SAOS moderada relativamente ao grupo de doentes com SAOS ligeira, esta diferença não foi estatisticamente significativa.

São necessários estudos de larga escala e, preferencialmente, com grupos-controlo maiores, de forma a sustentar estas conclusões e permitir a construção de equações e modelos preditivos da probabilidade de SAOS e sua gravidade, de forma a apoiar os médicos no seu raciocínio e decisão clínica. A estimativa fiável da probabilidade de SAOS, através de equações de risco que englobem todas estas características do doente, permitiria a decisão sobre o tipo de estudo do sono a requisitar - simplificado ou complexo - de acordo com a probabilidade pré-teste maior ou menor de SAOS, respetivamente, o que acabaria por ter um impacto positivo na rentabilidade diagnóstica e na utilização eficiente dos recursos de saúde existentes.

CONCLUSÃO

Este estudo permitiu concluir que a idade mais elevada, o sexo masculino e a obesidade se correlacionam com a ocorrência de diagnóstico de SAOS. Por outro lado, apesar de a hipersonolência diurna e a sensação de asfixia noturna não se correlacionarem com o diagnóstico de SAOS, poderão ser elementos preditores da gravidade da mesma quando o diagnóstico está presente.

São necessários estudos com um maior tamanho amostral, de forma a permitir a construção de modelos preditivos e equações de risco, tendo em conta não só as características tão bem conhecidas dos doentes com SAOS, como o sexo, idade e IMC, mas também outros sintomas como a presença de hipersonolência diurna, quantificada por ferramentas validadas, e a ocorrência da sensação de asfixia noturna, atualmente menos explorada na prática clínica.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Spicuzza L, Caruso D, Di Maria G. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015; 6(5): 273-85.
- 2- Vaessen T, Overeem S, Sitskoorn M. Cognitive complaints in obstructive sleep apnea. *Sleep Med. Rev.* 2014; 19: 51-8.
- 3- Bradley T, Floras J. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet.* 2009; 373 (9657): 82-93.
- 4- Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Leung RS, Tomlinson G. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: a decade-long historical cohort study. *PLoS Med.* 2014; 11(2): e1001599.
- 5- Carpi M, Alonso D, Marin S, Mañes C, Cacacho A, Paz C, et al. Stop-Bang questionnaire in obstructive sleep apnea syndrome: A severity predictor. *Eur Respir J.* 2015; 46: PA2343.

- 6- Reis R, Teixeira F, Martins V, Sousa L, Batata L, Santos C, *et al.* Validation of a Portuguese version of the STOP-Bang questionnaire as a screening tool for obstructive sleep apnea: Analysis in a sleep clinic. *Rev Port Pneumol.* 2015; 21(2): 61-8.
- 7- Nagappa M, Wong J, Singh M, Wong DT, Chung F. An update on the various practical applications of the STOP-Bang questionnaire in anesthesia, surgery, and perioperative medicine. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017; 30(1):118-25.
- 8- Chung F, Subramanyam R, Liao P, Sasaki E, Shapiro C, Sun Y. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth.* 2012. 108(5): 768-75.
- 9- Riha RL. Diagnostic approaches to respiratory sleep disorders. *J Thorac Dis.* 2015; 7(8): 1373-84.

CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram que não apresentam conflitos de interesse.

CORRESPONDÊNCIA:

Cátia Filipa Neto da Silva
catianetosilva@gmail.com

RECEBIDO: 05 de maio de 2020 | ACEITE: 14 de janeiro de 2021

MELHORIA CONTÍNUA DA QUALIDADE DA REAVALIAÇÃO DO VEMS EM DOENTES COM DPOC

CONTINUOUS QUALITY IMPROVEMENT STUDY ON FEV1 REEVALUATION IN COPD PATIENTS

Autores:

Nuno Teles Pinto¹, Maria João Silva Serra¹, Vânia Fernandes¹, João Teles¹, Catarina Nogueira¹, Ana Cláudia Almeida¹

RESUMO

Introdução: A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) constitui a quarta causa de morte a nível mundial. A gravidade da obstrução do fluxo é estratificada de acordo com o volume expiratório máximo no primeiro segundo (VEMS), com significado prognóstico, sendo que as orientações da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) recomendam a sua reavaliação anual. O objetivo principal do presente estudo foi avaliar e fomentar a melhoria contínua da qualidade da reavaliação anual do VEMS em doentes com DPOC inscritos numa Unidade de Saúde Familiar (USF).

Material e métodos: Foi realizado um estudo de melhoria contínua da qualidade de dimensão técnico-científica. Foram analisados os registos do VEMS dos doentes da USF com DPOC há ≥ 12 meses, pré e pós intervenção, valor, data da última avaliação e local de registo. A intervenção consistiu numa sessão educacional dos profissionais, distribuição pelos médicos da respetiva listagem de doentes com DPOC com data da última espirometria e envio de memorandos regulares relativos à avaliação regular do VEMS por correio eletrónico. O padrão de qualidade foi definido de acordo com o aumento do índice de cumprimento do registo anual do VEMS após a intervenção. A análise estatística foi efetuada através do programa *Statistical Package for the Social Sciences*® (SPSS®) Versão 22.

Resultados: Do total de 210 utentes iniciais, foram incluídos 168. Destes, 26 (15,50%) apresentavam VEMS atualizado antes da intervenção, número que ascendeu para 29,7% após a intervenção: aumento relativo de 92% (teste de qui-quadrado, $p < 0,005$).

Discussão: Verificou-se um aumento relativo do índice de cumprimento $> 80\%$ - padrão de qualidade “muito bom”. Contudo, a percentagem de doentes com reavaliação anual de VEMS pode ainda ser, substancialmente, melhorada.

Conclusão: A baixa proporção inicial de utentes com VEMS atualizado melhorou, significativamente, após a intervenção. Assim, a sua replicação poderá potenciar o alcance e manutenção de um índice de cumprimento superior.

Palavras-chave: doença pulmonar obstrutiva crónica; volume expiratório máximo, melhoria da qualidade

ABSTRACT

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the world's fourth leading cause of death. The severity of the airflow limitation is stratified according to the forced expiratory volume in the first second (FEV1), which has prognostic value, with the *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) guidelines indicating their annual reassessment. The goal of this study was to evaluate and ensure the continuous quality improvement of the annual reevaluation of FEV1 in COPD patients enrolled in a Primary Care Unit (PCU).

Material and methods: A study of continuous quality improvement of technical and scientific dimension was conducted. FEV1 records from the PCU patients with COPD diagnosed ≥ 12 months, their value, date and registry location from the last evaluation were analyzed in the pre- and post-intervention phases. An intervention consisted of an educational session for healthcare professionals, distribution of last spirometry date lists to each family doctor and regular e-mail reminders about FEV1 evaluation were performed. The quality standard was defined according to the relative increase in the FEV1 annual record compliance rate after the intervention. Statistical analysis was performed using the *Statistical Package for the Social Sciences*® (SPSS®) version 22.

Results: Of a total of 210 patients, 168 were included. Of these, 26 (15,50%) had an updated FEV1 record before the intervention, a number that increased to 29,7% after the intervention, which represents a relative increase of 92% on record compliance rate (Qui-square test, $p < 0,005$).

Discussion: The intervention resulted in a relative increase in the compliance rate $> 80\%$ - “very good” quality standard. However, the percentage of patients with annual reassessment of FEV1 could be substantially improved.

Conclusion: The low initial proportion of patients with an updated FEV1 improved significantly after the intervention. Thus, their replication could achieve and maintain an even higher compliance rate.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; forced expiratory volume; quality Improvement

1. Médico(a) Interno(a) de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Fânzeres, ACeS Grande Porto II - Gondomar

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é uma patologia comum, prevenível e tratável, caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo de ar devido a alterações das vias aéreas ou alveolares, que não é totalmente reversível.¹ A DPOC é uma das principais causas de morbimortalidade, sendo que em 2012 foi responsável por cerca de 6% de todas as mortes a nível global, e atualmente, constitui a quarta principal causa de morte em todo o mundo.¹

Um estudo realizado em Lisboa em 2013 calculou uma prevalência estimada da doença de 14,2% na população adulta com 40 ou mais anos; o mesmo estudo detetou um nível muito elevado de subdiagnósticos (86,8%).² Dados nacionais extraídos da plataforma “Bilhete de Identidade dos Cuidados de Saúde Primários” (BI-CSP) relativos a dezembro de 2019, corroboram esta ideia, apresentando uma proporção de 1,5% de doentes codificados com DPOC na população global.

Para além do diagnóstico, a espirometria é fundamental no seguimento dos doentes com DPOC pelo seu valor prognóstico. A gravidade da obstrução do fluxo aéreo é estratificada de acordo com o valor de volume expiratório máximo no primeiro segundo (VEMS), que deverá, segundo a *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*, ser avaliado anualmente.¹ Este valor correlaciona-se de forma significativa com a probabilidade de exacerbações, hospitalizações e risco de morte. Após a estratificação da gravidade, é possível fazer a gestão individualizada do doente com DPOC através do ajuste e seleção das medidas terapêuticas e eventual referência aos cuidados de saúde secundários.¹

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, 2010) considera que o seguimento dos doentes com DPOC leve, moderada e grave deve ser feita através de uma espirometria anual, e nos doentes com DPOC muito grave, com uma espirometria semestral.³ A utilização do espirómetro portátil *Airsmart*[®], validado para uso clínico, pode ser uma mais-valia na reavaliação do VEMS nos doentes com DPOC, sendo utilizado de forma complementar aos espirómetros utilizados em laboratório.⁴ Um estudo experimental realizado na Universidade de Coimbra, comparou o grau de concordância entre vários parâmetros medidos com o *Airsmart*[®] e o espirómetro de laboratório *MasterScreen Body Jaeger*[®], não se verificando diferenças estatisticamente significativas entre ambos os dispositivos para os resultados da média

das diferenças de VEMS ($p = 0,312$), ao contrário de parâmetros como a capacidade vital forçada, índice de *Tiffeneau* e fluxo expiratório máximo.⁵

O médico de família tem um papel fundamental no diagnóstico e seguimento destes doentes, através de uma abordagem abrangente e multidimensional, visando uma atualização constante da classificação e/ou estratificação do doente segundo as orientações GOLD.^{1,6}

Os autores constataram, no decurso da sua prática clínica, que a grande maioria dos doentes com DPOC desta Unidade de Saúde Familiar (USF) não apresentava um registo do VEMS com atualização anual, o que dificulta a avaliação da gravidade da obstrução e, assim, a monitorização da progressão da doença. Em face desta realidade, considerou-se que esta seria uma área passível de melhoria, premissa a partir da qual surge a iniciativa deste trabalho.

O objetivo principal deste trabalho é avaliar e fomentar a melhoria contínua da qualidade da reavaliação anual do VEMS em doentes com DPOC, por espirometria de laboratório ou por espirometria de consultório utilizando neste último caso o espirómetro portátil *Airsmart*[®]. Como objetivos secundários os autores definiram a estratificação dos doentes da amostra em termos de gravidade da obstrução e a caracterização dos locais de registo do VEMS. Este conhecimento poderá, em estudos posteriores, servir de base à avaliação do impacto do registo periódico do VEMS sobre a evolução da gravidade de obstrução e por outro lado melhorar o modo de registo deste parâmetro.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de melhoria contínua da qualidade de dimensão técnico-científica com avaliação interna do registo anual do VEMS nos doentes com DPOC inscritos na USF dos autores, de acordo com as indicações das atuais orientações GOLD, com avaliação interna através do registo do VEMS destes doentes.

A população foi constituída por todos os utentes da USF com diagnóstico de DPOC em 1 de outubro de 2018, codificado na lista de problemas ativos com o código “R95 - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica”, com data de diagnóstico anterior a 1 de outubro de 2017 (ou seja, há pelo menos 12 meses), de acordo com a segunda versão da Classificação Internacional de Cuidados de Saúde Primários (ICPC-2). Os dados foram obtidos através do módulo de informação e monitorização das unidades funcionais (*MIM@UF*[®]), sistema de monitorização das administrações

regionais de saúde (SIARS®), processos em papel e registo de saúde eletrónico (RSE) (no caso dos doentes seguidos em consulta hospitalar, a quem foi solicitado o consentimento informado escrito, livre e esclarecido para aceder a esta plataforma).

Foram excluídos os doentes com o diagnóstico de DPOC codificado com o código da ICPC-2 “R95” no *SCLínico*® há menos de 12 meses, os doentes com enfisema sem padrão obstrutivo, aqueles com diagnóstico errado (demonstrado por valores espirométricos não compatíveis com o diagnóstico de DPOC), os que não consentiram a consulta do processo hospitalar através do RSE e os que faleceram no período de estudo.

As variáveis estudadas foram a avaliação do VEMS dos doentes nos 365 dias prévios a 1 de outubro de 2018, o seu valor, data, local de registo e respetivo registo na ficha individual do utente, no relatório de espirometria, nos meios complementares de diagnóstico e terapêutica (MCDTs) do *SCLínico*® ou no RSE (variável dependente), a idade e o sexo dos utentes (variáveis independentes).

O estudo decorreu entre 1 de outubro de 2018 e 30 de setembro de 2019, com análise dos dados e realização do relatório final completos em janeiro de 2020. Tal como representado na Figura 1, na primeira avaliação foi extraída a proporção de doentes com avaliação de VEMS durante o período compreendido entre 1 de outubro de 2017 e 30 de setembro de 2018. A seguir a esta primeira avaliação, foi realizada a intervenção, que decorreu entre 1 de outubro de 2018 e 31 de dezembro de 2018.

A intervenção consistiu numa ação educacional dos profissionais de saúde (médicos e enfermeiros) no sentido de os sensibilizar para a importância da atualização anual do VEMS e formar para a utilização do espirómetro portátil *Airsmart*®, uma vez que a reprodutibilidade e acuidade do resultado de uma espirometria depende da formação e experiência do profissional que a executa e da colaboração do doente.

A opção pelo equipamento *Airsmart*® para realização de espirometrias de consultório radicou no seu elevado grau de concordância com os resultados do VEMS avaliado por espirómetro de laboratório e por já existirem vários equipamentos destes na USF, embora sem utilização regular pelos médicos, explicada por um lado pela falta de formação formal na sua utilização e por outro pela inexistência de um procedimento uniformizado de monitorização do VEMS com recurso à espirometria de consultório. Foi também realizada uma apresentação teórica e discussão do diagnóstico de situação com os médicos da unidade, assim como afixados nos consultórios recordatórios em papel a alertar para a importância da atualização anual do VEMS nos doentes com DPOC e disponibilizadas as listas dos utentes com DPOC, data da última avaliação do VEMS e os casos em que esta se encontrava desatualizada aos respetivos médicos de família. Quinzenalmente, foram enviados a todos os médicos da unidade emails para sensibilização da reavaliação anual do VEMS.

A segunda fase consistiu na extração da proporção de utentes com registo de VEMS relativo ao período compreendido entre 1 outubro de 2018 e 30 de

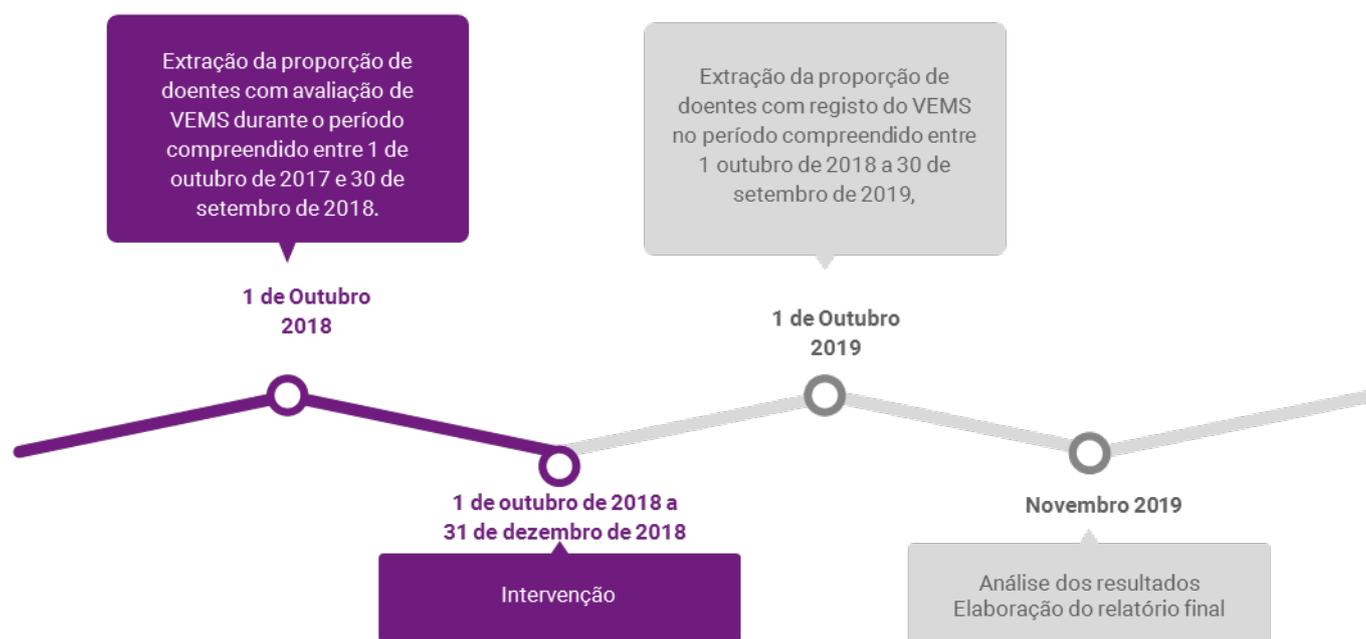


Figura 1. Cronograma das principais etapas do trabalho de melhoria da qualidade.

setembro de 2019, com o intuito de se apurar o impacto das medidas de intervenção efetuadas no decurso deste período.

Como critério de qualidade utilizou-se a fórmula: índice cumprimento = (número de utentes com DPOC com avaliação e correspondente registo de VEMS nos últimos 12 meses/número total de utentes com DPOC) x 100.

Dada a ausência de referências bibliográficas que definam padrão de qualidade nesta área, os autores, após discussão, definiram a determinação de um índice de cumprimento e atribuição de um padrão de qualidade (PQ) de acordo com o aumento relativo do valor do índice de cumprimento:

1. PQ insuficiente se aumento do índice de cumprimento < 40%
2. PQ suficiente se aumento do índice de cumprimento entre [40 - 60]%
3. PQ bom se aumento do índice de cumprimento [60 - 80]%
4. PQ muito bom se aumento do índice de cumprimento \geq 80%

Os dados obtidos no decorrer do estudo foram registados, codificados e organizados numa base de dados informática, utilizando para tal o programa *Google Sheets*[®]. Foi realizada a anonimização dos dados. A análise estatística foi efetuada através do programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*[®] versão 22. Foi realizada uma análise descritiva da variável, sendo também realizada uma análise estatística para avaliação da eficácia da intervenção utilizando-se o teste de qui-quadrado. Para este estudo foi adotado o nível de significância de 0,05.

RESULTADOS

De uma amostra inicial de 210 utentes, 42 foram excluídos segundo os critérios referidos na secção anterior, o que resultou numa amostra final de 168 doentes incluídos no estudo. A média de idades foi de 67,9 anos, sendo que 75% dos doentes eram do sexo masculino.

Como representado no Quadro I, na primeira avaliação, constatou-se que 26 doentes tinham o registo do VEMS atualizado (15,48%), o que sendo que na segunda avaliação esse número ascendeu para os 50 doentes (29,76%) o que correspondeu a um aumento relativo de 92% no índice de cumprimento. Segundo o padrão de qualidade definido, este aumento corresponde a “muito bom”. Aplicando o teste de qui-quadrado, as diferenças encontradas são estatisticamente significativas ($p = 0,0059$ ou seja, $p < 0,05$), o que demonstra que a baixa proporção inicial de doentes com VEMS atualizado melhorou significativamente após a intervenção.

Quadro I. Doentes com VEMS atualizado pré e pós intervenção.

	<i>n</i>	%
Doentes com VEMS atualizado pré-intervenção	26	15,48%
Doentes com VEMS atualizado pós-intervenção	50	29,76%
Total de doentes	168	100%

Legenda: VEMS – Volume expiratório máximo no 1º segundo.

Relativamente à estratificação por VEMS, representada no Quadro II, a maioria dos doentes (65,49%) apresentavam um VEMS < 80% e \geq 50% (GOLD 2). Dos doentes avaliados, 18,31% apresentavam obstrução grave a muito grave (GOLD 3 e 4). Nesta estratificação foram apenas considerados 142 doentes, pois os restantes tinham o registo de VEMS apenas em valor absoluto.

Quadro II. Estratificação dos doentes da amostra de acordo com o VEMS.

	<i>n</i>	%
Doentes com VEMS \geq 80%	23	16,20
Doentes com VEMS < 80% e \geq 50%	93	65,49
Doentes com VEMS < 50 e \geq 30%	24	16,90
Doentes com VEMS < 30%	2	1,41
Total de doentes com VEMS registado (em % do valor esperado)	142	100%

Legenda: VEMS – Volume expiratório máximo no 1º segundo.

Relativamente ao local de registo do VEMS, representado no Quadro III, 33,9% dos doentes apresentavam registo apenas na área dos resultados de MCDTs do *SClínico*[®], enquanto 27,4% tinham um registo adicional na ficha individual, e também 27,4% apresentavam registo único na ficha individual. De referir que 7,7% dos doentes tinham registo do VEMS no RSE.

Quadro III. Fontes de consulta do registo de VEMS.

	<i>n</i>	%
MCDTs	57	33,9%
MCDTs + ficha individual	46	27,4%
Ficha individual	46	27,4%
RSE	13	7,7%
Outros (relatórios de exames, cartas de alta, etc)	6	3,6%
Total de doentes com VEMS registado	168	100%

Legenda: MCDTs – Meios complementares de diagnóstico e terapêutica, RSE – Registo de Saúde Eletrónico; VEMS – Volume expiratório máximo no 1º segundo.

DISCUSSÃO

A intervenção resultou num aumento relativo do índice de cumprimento de 92%, portanto, superior a 80%, o que configura um padrão de qualidade “muito bom”. No entanto, e apesar deste aumento relativo ter sido significativo, tendo em conta o padrão de qualidade definido, a percentagem absoluta de doentes com DPOC com avaliação anual de VEMS ainda é reduzida, (o que situaria este resultado no padrão de qualidade “insuficiente” se adotássemos a proporção absoluta de doentes com VEMS atualizado) pelo que se depreende uma significativa margem para melhoria deste parâmetro. De enfatizar que a intervenção partiu de um valor inicial de atualização do VEMS manifestamente baixo (15,48%), o que corrobora a perceção inicial dos autores de que esta era de facto uma área em que uma intervenção para melhoria da qualidade assumia um carácter premente. Aliás, esta realidade era também desconhecida por parte dos médicos de família, o que poderá explicar este baixo nível de cumprimento. Contribuindo para esta realidade está também o facto do indicador implementado ao nível das USF que afere o cumprimento da monitorização espirométrica dos doentes com DPOC referir como objetivo um intervalo de 3 anos entre espirometrias, o que colide com as recomendações internacionais, nomeadamente as emanadas pela GOLD.¹

Apesar da intervenção ter decorrido durante 3 meses, o período da segunda avaliação foi iniciado simultaneamente com a mesma uma vez que não era expectável que a intervenção apresentasse um período de latência significativa em termos de produção de resultados. Por outro lado, este início da avaliação concomitante ao início da intervenção inicial teve o objetivo de funcionar como estímulo à avaliação do VEMS, uma vez que os vários médicos, conhecendo o processo de avaliação em curso, se sentiriam impelidos a atualizar a avaliação do VEMS logo a seguir ao início da intervenção, utilizando, por exemplo, a espirometria de consultório. De referir que parte importante desta consistiu no reforço da rotina clínica de reavaliação do VEMS.

Atendendo à percentagem absoluta de doentes com avaliação anual do VEMS atualizada ser ainda baixa, apesar da evidente melhoria registada com a intervenção, a repetição da intervenção torna-se pertinente para fomentar a prática de reavaliação e registo de VEMS anualmente, idealmente em todos os indivíduos com DPOC, doença ainda subdiagnosticada na nossa população.⁷ A pertinência deste objetivo prende-se com o valor prognóstico do VEMS nesta doença, com vários estudos demonstrando que o mesmo é um preditor de mortalidade a cinco anos

superior à escala *Modified Medical Research Council (mMRC)* ou ao *índice Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity (BODE)*.⁸ Assim, este parâmetro permite ao médico de família adotar intervenções que diminuam o risco de morte em doentes com DPOC. Por outro lado, a realização da espirometria permite uma mais precisa caracterização da gravidade da doença, uma vez que alguns estudos demonstram que a mesma é subestimada quando a avaliação clínica é usada isoladamente.⁹

Os autores salientam que 18,31% dos doentes avaliados apresentavam obstrução grave a muito grave. Estes utentes merecem especial atenção pelo maior risco de exacerbações, internamento e morte, pelo que o médico de família deve estar preparado para otimizar o seu acompanhamento e antecipar eventos. Neste grupo de utentes, o acompanhamento espirométrico anual é fundamental, e apesar de um número significativo destes estar em seguimento em consulta hospitalar, as medidas de prevenção de complicações deverão ser sempre partilhadas entre cuidados de saúde primários (CSP) e secundários.

São habitualmente necessárias várias tentativas para se obter uma espirometria que respeite os padrões de qualidade, com um inerente dispêndio de tempo suplementar em consulta, o que pode reduzir a qualidade da avaliação ou mesmo diminuir a adesão dos médicos à realização de espirometria no consultório. A criação de uma consulta destinada a patologia respiratória na USF ou, em alternativa, alocar um enfermeiro a esta função, seria uma iniciativa importante no sentido de ultrapassar estas dificuldades.

Os autores consideram que a existência desta consulta poderia aumentar o índice de cumprimento da reavaliação e registo anual de VEMS. Também ao nível da qualidade dos registos, seria por certo profícuo implementar medidas promotoras da sensibilização do médico de família para o registo correto do VEMS no *SClínico*[®] (MCDTs +/- ficha individual), nomeadamente lembretes automatizados gerados pelo próprio sistema de registos, que indicassem essa necessidade no painel de alertas do *SClínico*[®].

Estas medidas foram propostas aquando da divulgação dos resultados do projeto de intervenção à equipa clínica da USF, sendo as mesmas bem acolhidas e entendidas como relevantes. No entanto, a criação de uma consulta específica implica uma reestruturação organizativa ao nível da atividade clínica, assim como a definição de aspetos operacionais e dinâmica da própria consulta, aspetos que colocam a concretização deste objetivo no horizonte do médio prazo.

Este trabalho granjeou objetivamente uma melhoria da reavaliação anual do VEMS. No entanto, os autores depararam-se com algumas dificuldades e limitações, nomeadamente a existência de utentes a quem fora atribuído o código da ICPC-2 “R95”, mas que não apresentavam DPOC, o que dificultou a colheita de dados; o método não uniforme de registo do VEMS, encontrando-se muitos doentes com este parâmetro registado apenas em valor absoluto (o que os excluiu da estratificação da gravidade e tornou mais difícil a comparação de resultados entre utentes ou no mesmo utente em momentos diferentes); a não autorização da consulta do RSE por alguns utentes reduziu a amostra do estudo. A ausência de referências relativamente ao estabelecimento dos padrões de qualidade para este tipo de intervenção foi outra das dificuldades. Após discussão entre os autores, foram adotados os valores dos índices de cumprimento utilizados em várias auditorias realizadas a outros aspetos clínicos e organizacionais, quer na USF quer no próprio agrupamento de centros de saúde onde a USF do estudo pertence.

CONCLUSÃO

A DPOC é uma patologia comum, sendo uma das principais causas de morbimortalidade e constituindo atualmente a quarta causa de morte em todo o mundo.¹ O seguimento da maioria dos doentes é realizado em CSP, sendo que a sintomatologia e as exacerbações são os fatores que mais influenciam as medidas terapêuticas, alvo de permanente revisão e ajuste ao longo da história natural da doença. Por seu lado, a avaliação anual do VEMS permite a estratificação da gravidade da doença, permitindo quer a referenciação atempada do utente para os cuidados de saúde secundários, quer a deteção precoce de eventuais declínios neste parâmetro, possivelmente com necessidade de estudo da sua etiologia.

O presente estudo demonstrou uma baixa proporção de doentes com registo de VEMS atualizado (cerca de 15%); no entanto, a adoção de medidas de intervenção promotoras da sua melhoria permitiu quase duplicar o índice de cumprimento, pelo que a replicação destas intervenções poderá potenciar o alcance e manutenção de um índice de cumprimento ainda mais elevado.

A adoção de lembretes automáticos no *SClínico*[®], alertando para a necessidade do registo do VEMS em doentes com mais de um ano sobre a data do último registo seria uma medida simples e eficaz, que se traduziria provavelmente num melhor acompanhamento e prognóstico destes doentes.

A criação de uma consulta na USF dedicada aos doentes com patologia respiratória seria também uma medida importante não só no sentido de manter a trajetória de melhoria ao nível da reavaliação do VEMS, como também no sentido de obter um maior nível de controlo global da DPOC assim como prevenir complicações ou exacerbações.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Augusti A, Celli BR, Chen R, Criner G, Frith P, Halpin D, *et al.* Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2018 Report. GOLD *Executive Summary*. Disponível em https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf. Acedido em 28 de setembro de 2018.
- 2- Bárbara C, Rodrigues F, Dias H, Cardoso J, Almeida J, Matos MJ, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease prevalence in Lisbon, Portugal: the burden of obstructive lung disease study. *Rev Port Pneumol*. 2013;19(3):96-105.
- 3- O'Reilly J, Jones M, Parnham J, Lovibond K, Rudolf M. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2010; 340.
- 4- Hernández CR, Fernández MN, Sanmartín AP, Roibas CM, Domínguez LC, Rial MIB, *et al.* Validation of the portable Air-Smart Spirometer. *PLoS One*. 2018;13(2).
- 5- Oliveira, J. Air Smart Spirometer[®] vs MasterScreen Body Jaeger[®] - Estudo de Concordância. 2018. Dissertação final do mestrado integrado em medicina. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Coimbra, Portugal.
- 6- Canteiro C, Heitor C, Gomes I, Melo I, Moita J, Ferreira M, *et al.* Normas Clínicas para Intervenção na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica da Sociedade Portuguesa de Pneumologia. *Rev Port Pneumol*. 1995; 3. 331-362.
- 7- Vicente C. DPOC: crónica, progressiva e (ainda) subdiagnosticada. Setembro de 2017. *Jornal Médico/ Just News GRESP*. 2017; 18.
- 8- Almagro P, Martinez-Cambor P, Soriano JB, Marin JM, Alfageme I, Casanova C, *et al.* Finding the best thresholds of FEV1 and dyspnea to predict 5-year survival in COPD patients: the COCOMICS study. *PLoS One*. 2014;9(2).
- 9- Mapel DW, Dalal AA, Johnson P, Becker L, Hunter AG. A clinical study of COPD severity assessment by primary care physicians and their patients compared with spirometry. *Am J Med*. 2015;128(6):629-637.

CONFLITOS DE INTERESSE:

Um dos autores do artigo pertence ao Conselho Científico da AIMGF *Magazine* à data da submissão deste trabalho. Sem outros conflitos de interesse a declarar.

CORRESPONDÊNCIA:

Nuno Manuel Teles Pinto
dr.nunotelespinto@gmail.com

RECEBIDO: 25 de maio de 2020 | ACEITE: 10 de janeiro de 2021



**ASSOCIAÇÃO
DE INTERNOS DE
MEDICINA GERAL
E FAMILIAR**

zona norte

SEDE AIMGF ZONA NORTE

Rua Prof. Álvaro Rodrigues, 49, 4100-040 Porto

ANTIDEPRESSIVO PERFIL CLÍNICO ÚNICO

DUPLA INIBIÇÃO
DA RECAPTAÇÃO
DA DOPAMINA E DA
NORADRENALINA¹

elontril[®]

cloridrato de bupropiom

EFICAZ NA MELHORIA DO HUMOR, FADIGA, PRAZER E MOTIVAÇÃO.²⁻⁵

MENTE E CORPO

NÃO
COMPROMETE
A FUNÇÃO
SEXUAL*^{6,7}



ON



NÃO INDUZ
AUMENTO
DE PESO*⁶⁻⁸



DOSE INICIAL
RECOMENDADA
150 mg 1X / DIA⁷

DOSE MÁXIMA
RECOMENDADA
300 mg 1X / DIA⁷

Em doentes com insuficiência hepática ou renal a dose recomendada é de 150 mg, uma vez por dia.⁷

ELONTRIL 150 mg
frasco com 30 comprimidos
ELONTRIL 300 mg
frasco com 30 comprimidos

*Por não interferir com a neurotransmissão serotoninérgica, Elontril[®] não tem grande incidência de efeitos adversos de cariz sexual.⁶ A disfunção sexual não consta nos efeitos indesejáveis reportados no RCM de Elontril.⁷ #O tratamento com Elontril[®] não está associado a alterações significativas no peso corporal, aumento de apetite ou aumento da ingestão calórica.⁸ Segundo a American Psychiatric Association Elontril[®] é um tratamento adequado em doentes com excesso de peso ou obesidade.⁸ O aumento de peso não consta nos efeitos indesejáveis reportados no RCM de Elontril.⁷

1. Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, Modell JG, Rockett CB, Learned-Coughlin S. A Review of the Neuropharmacology of Bupropion, a Dual Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2004;6(4):159-166. 2. Pae C-U, Lim H-K, Han C, et al. Fatigue as a core symptom in major depressive disorder: overview and the role of bupropion. Expert Rev Neurother. 2007;7(10):1251-1263. 3. Jefferson JW, Rush AJ, Nelson JC, VanMeter SA, Krishen A, Hampton KD, Wightman DS, Modell JG. Extended-release bupropion for patients with major depressive disorder presenting with symptoms of reduced energy, pleasure, and interest: findings from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry. 2006 Jun;67(6):865-73. 4. Argyropoulos SV, Nutt DJ. Anhedonia revisited: is there a role for dopamine-targeting drugs for depression? J Psychopharmacol. 2015 Oct;27(10):869-77. 5. Patel K, Allen S, Haque MN, Angelescu J, Baumeister D, Tracy DK. Bupropion: a systematic review and meta-analysis of effectiveness as an antidepressant. Ther Adv Psychopharmacol. 2016;6(2):99-144. doi:10.1177/2045125316629071. 6. Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, et al. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. Third edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association (APA); 2010. 7. Resumo das Características do Medicamento: Elontril[®] 150/300 mg. Última revisão 2020.11.20. 8. Demyttenaere K, Jaspers L. Review: Bupropion and SSRI-induced side effects. J Psychopharmacol. 2008 Sep;22(7):792-804.

ELONTRIL[®], comprimidos de libertação modificada contendo **150 mg** e **300 mg** de cloridrato de bupropiom. **Indicações terapêuticas:** Tratamento de episódios depressivos maior. **Posologia e modo de administração:** A dose inicial recomendada é de 150 mg uma vez por dia. No caso de não se verificarem melhorias após 4 semanas de tratamento, esta poderá ser aumentada para 300 mg uma vez por dia. Em doentes com insuficiência hepática ou renal a dose recomendada é de 150 mg, uma vez por dia. **Contraindicações:** Doentes com hipersensibilidade ao bupropiom ou a qualquer dos excipientes; doentes que estejam a tomar qualquer outro medicamento que contenha bupropiom, uma vez que a incidência de convulsões é dose-dependente e para evitar sobredosagem; doentes com doença convulsiva atual ou história de convulsões; doentes com tumor no sistema nervoso central; doentes que, em qualquer altura durante o tratamento, interrompam abruptamente o consumo de álcool ou de qualquer medicamento que se saiba associado ao risco de convulsões quando suspenso (em particular benzodiazepinas ou relacionados); doentes com cirrose hepática grave; doentes com diagnóstico anterior ou atual de bulimia ou anorexia nervosa. A utilização concomitante de ELONTRIL e inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) está contraindicada. **Efeitos indesejáveis:** As reações adversas listadas por frequência (*muito frequentes: 1/10, frequentes: 1/100 a 1/10, raras: 1/10.000, 1/1.000, muito raras: <1/10.000 a desconhecida: não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis*) foram as seguintes: *Muito frequentes:* insónia, cefaléias, boca seca e perturbações gastrointestinais incluindo náuseas e vómitos; *Frequentes:* reações de hipersensibilidade, tais como urticária, anorexia, agitação, ansiedade, tremor, tonturas, alterações do paladar, alterações da visão, zumbidos, aumento da pressão arterial (algumas vezes grave), rubor, dor abdominal, obstipação, erupções cutâneas, prurido, suores, febre, dor torácica e astenia; *Pouco frequentes:* perda de peso, depressão, confusão, perturbações da concentração e taquicardia; *Raros:* convulsões; *Muito raros:* reações de hipersensibilidade mais graves, incluindo edema angioneurótico, dispneia/ broncospasmo e choque anafilático. Foram também notificadas artralgia, mialgia e febre associadas a erupções cutâneas e a outros sintomas sugestivos de hipersensibilidade retardada. Alterações da glicemia, agressão, hostilidade, irritabilidade, agitação, alucinações, sonhos anormais, incluindo pesadelos, despersonalização, delírio e ideação paranoica, distonia, ataxia, parkinsonismo, descoordenação, perda de memória, parestesia e síncope, palpitações, vasodilatação e hipotensão ortostática, elevação das enzimas hepáticas, icterícia, hepatite, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, exacerbação da psoríase, contrações e frequência e/ou retenção urinária, incontinência urinária; *Frequência desconhecida:* anemia, leucopenia e trombocitopenia, hiponatremia, ideação suicida e comportamento suicida, psicose, síndrome serotoninérgica. **Data da revisão do texto:** 11/2020. **Apresentações:** ELONTRIL 150 mg, frasco com 30 comprimidos. ELONTRIL 300 mg, frasco com 30 comprimidos. **Comparticipação:** escalão C: 37% (RG); 95% (RE). **Medicamento sujeito a receita médica.** Para mais informações e em caso de suspeita de um acontecimento adverso ou de outra informação de segurança, contactar a Secção de Assuntos Médicos de BIAL - Portela & C^ª, S.A; Tel.229866100. **Sob licença GlaxoSmithKline. Titular da AIM:** Bial - Portela & C^ª, S.A - A. Av. da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado - NIPC 500220913 **Antes de prescrever consulte o RCM. DMGMA_PT210125**



Bial
Keeping life
in mind.



Mictonorm OD

30mg

Cápsulas de libertação modificada • Cloridrato de propiverina

DUPLA AÇÃO^{1,2,3}

PARA A INCONTINÊNCIA URINÁRIA NA BEXIGA HIPERATIVA

MICTONORM OD 30 MG CÁPSULAS DE LIBERTAÇÃO MODIFICADA. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA: Cada cápsula contém 30 mg de cloridrato de propiverina (equivalente a 27,28 mg de propiverina). Excipiente(s) com efeito conhecido: lactose mono-hidratada (5,7 mg). **FORMA FARMACÉUTICA:** Cápsula dura de libertação modificada. Cápsulas nº3 laranja e branco contendo pellets de cor branca ou quase branca. **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS:** Tratamento sintomático da incontinência urinária e /ou do aumento da frequência e urgência urinária, que podem ocorrer em doentes com bexiga hiperactiva. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** Posologia: As doses diárias recomendadas são: *Adultos:* é recomendada como dose padrão uma cápsula (= 30 mg de cloridrato de propiverina) uma vez por dia. *Idosos:* geralmente, não é necessário utilizar um regime posológico especial nos idosos. *População pediátrica:* devido à ausência de dados, este medicamento não deve ser utilizado em crianças. Devem ser tomadas precauções especiais e os médicos devem monitorizar cuidadosamente o aparecimento de efeitos secundários nas seguintes situações; *Uso em caso de compromisso renal* - Em doentes com compromisso renal leve ou moderado não é necessário fazer um ajustamento da dosagem. *Uso em caso de compromisso hepático* - Em doentes com compromisso hepático leve, não é necessário ajustar a dose; no entanto, o tratamento deve ser feito com cautela. Não foram realizados estudos sobre a utilização de propiverina em doentes com compromisso hepático moderado ou grave. Por conseguinte, a sua utilização não é recomendada nesses doentes. *Doentes com tratamento concomitante com fármacos que sejam inibidores potentes do CYP 3A4 associados a metimazol* - Em casos de doentes aos quais são administrados fármacos que são inibidores potentes de flavina monooxigenase (FMO), tais como metimazol em combinação com inibidores potentes do CYP 3A 4/5, deve começar-se o tratamento com uma dose de 15 mg por dia. Por conseguinte, a dose pode ser ajustada a uma dose mais elevada. No entanto, devem tomar-se precauções e os médicos devem monitorizar estes doentes cuidadosamente quanto a efeitos secundários. Modo de administração: Cápsulas para administração por via oral. Não mastigar ou esmagar as cápsulas. **CONTRA-INDICAÇÕES:** O fármaco é contra-indicado nos doentes com hipersensibilidade à substância activa e ainda nos doentes que sofram de uma das seguintes patologias: Obstrução intestinal, grau significativo de obstrução do fluxo vesical, quando se prevê a ocorrência de retenção urinária, miastenia grave, atonia intestinal, colite ulcerativa grave, megacólon tóxico, glaucoma de ângulo fechado não controlado, compromisso hepático grave ou moderado e taquiarritmias. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO:** Este medicamento contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção da glucose-galactose não devem tomar este medicamento. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** Em cada classe de sistema de órgãos, os efeitos indesejáveis estão classificados de acordo com a sua frequência, usando a seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Muito raros ($< 1/10.000$) e Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Doenças do sistema imunitário - Raras: hipersensibilidade. Perturbações do foro psiquiátrico - Muito raros: agitação, confusão. Desconhecido: alucinação. Doenças do sistema nervoso - Frequentes: dor de cabeça Pouco frequentes: tremor, tontura, disgeusia. Desconhecido: distúrbio da fala. Afecções oculares - Frequentes: perturbações da acomodação, deficiência visual. Cardiopatias - Raros: taquicardia. Muito raros: palpitação. Vasculopatias - Pouco frequentes: diminuição da pressão arterial com sonolência, rubor. Doenças gastrointestinais - Muito frequentes: boca seca. Frequentes: obstipação, dor abdominal, dispepsia. Pouco frequentes: náuseas / vômitos. Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos - Pouco frequentes: prurido. Raros: erupção cutânea. Doenças renais e urinárias - Pouco frequentes: retenção urinária, sintomas da bexiga e da uretra. Perturbações gerais e alterações no local de administração - Frequentes: fadiga. Notificação de suspeitas de reações adversas: A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.: INFARMED, I.P. Direção de Gestão do Risco de Medicamentos. Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53, 1749-004 Lisboa. Tel: +351 21 798 73 73, Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita), Fax: +351 21 798 73 97. Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>. E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt. **DATA DA REVISÃO DO TEXTO:** Abril 2020. Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado. **MSRM.**

Referências: 1. Sugiyama Y, Yoshida M, Masunaga K, Satoji Y, Maeda Y, Nagata T, et al. Pharmacological effects of propiverine and its active metabolite, M-1, on isolated human urinary bladder smooth muscle, and on bladder contraction in rats. *Int J of Urology*. 2008; 15:76–81. 2. McKeage K. Propiverine: A Review of its Use in the Treatment of Adults and Children with Overactive Bladder Associated with Idiopathic or Neurogenic Detrusor Overactivity, and in Men with Lower Urinary Tract Symptoms. *Clinical Drug Investigation*. 2013; 33:71–91. 3. Caballero R e Tamargo J. Monograph: Propiverina, una nueva alternativa terapéutica en el tratamiento de pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva?. *J&C Ediciones Medicas S.L. Volume 5*, Abril 2017.