

AMP

ACTA
MÉDICA
PORTUGUESA

A Revista Científica da Ordem dos Médicos



5 | 26

Número 5
Série II
Lisboa

Volume 39
Maio 2026
Publicação Mensal

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

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

Corpo Editorial

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

Editor-Chefe Adjunto: **Helena Donato**, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.

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

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

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

Propriedade: Ordem dos Médicos (NIPC 500 984 492)

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

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

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

AMP39(5) - Maio de 2026



Registo: Inscrito na Entidade Reguladora para a Comunicação Social com o N° 106 369

Depósito legal: 20 957/88

Estatuto Editorial: <http://www.actamedicaportuguesa.com/normas-de-publicacao>

Open Access: A Acta Médica Portuguesa é licenciada sob uma Licença Creative Commons - Attribution Non-Commercial (CC BY NC).

Conselho Científico

Ana Isabel Santos

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

António Franklin Ramos

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

António Gandra d'Almeida

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

António Jorge Silva

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

António Marques da Silva

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

António Martins Baptista

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

António Moraes

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

Álvaro Cohen

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

Carlos Sottomayor

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

Catarina Aguiar Branco

Representante do Colégio de Especialidade de Medicina Física e de Reabilitação da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Cristina Galvão

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

Daniel Beirão

Representante do Colégio da Competência de Peritagem Médica da Segurança Social da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Daniel Machado Oliveira

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

Daniela Jardim Pereira

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

Dora Gomes

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

Duarte Nuno Vieira

Representante do Colégio da Competência de Avaliação do Dano na Pessoa da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Fernando Lopes

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

Filomena Botelho

Representante do Colégio da Competência de Patologia Experimental da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Francisco Esteves

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

Gonçalo S. Paupério

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

Graça Mesquita

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

Isabel Lima dos Santos

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

Isabel Luzzeiro

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

Joana Cabete

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

Joana Calejo Jorge

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

Joana Patrícia Tavares Ferreira

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

João Mariano Pego

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

João Guerra da Costa

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

Jorge Paulino

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

José Artur Paiva

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

José Diogo Ferreira Martins

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

José Durão

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

José G. Merino

Georgetown University Medical Center, Washington, Estados Unidos da América.

José Manuel Mira Mendes Furtado

Representante do Colégio de Especialidade de Ginecologia e Obstetrícia da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

José Miguens

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

José Neves

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

José Pinho Marques

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

Lia Sousa Fernandes

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

Lino Gonçalves

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

Lisa Ferreira Vicente

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

Luciana Baêre de Faria Ricca Gonçalves

Representante do Colégio de Especialidade de Imuno-hemoterapia da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Luís Laranjeira

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

Luís Lopes

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

Luís Monteiro

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

Manuel Carlos Loureiro de Lemos

Representante do Colégio de Especialidade de Endocrinologia e Nutrição da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Maria Emília Ferreira

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

Maria José Costa Almeida

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

Maria da Graça de Figueiredo Vilar

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

Mário Raimundo

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

Marta Janeiro da Costa Dias

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

Matthew Clarke

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

Miguel Ribeiro de Andrade

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

Miguel Vilares

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

Nelson José de Sousa Pereira

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

Nuno Diogo

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

Nuno Madeira

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

Nuno Maria Trigueiros da Silva Cunha

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

Paula Maria Broeiro Gonçalves

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

Raquel Tavares

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

Ricardo Mexia

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

Ricardo Veiga

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

Rui Duarte Castro Moreira

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

Sofia Vidigal e Almada

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

Susana de Sousa

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

Susana Tavares

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

Teresa Magalhães

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

Metástases Retrofaríngeas: Uma Apresentação Rara e Frequentemente Agressiva de Carcinoma Papilar da Tireoide

Retropharyngeal Metastasis: A Rare and Frequently Aggressive Presentation of Papillary Thyroid Carcinoma

Mariana CALDEIRA ¹, Carmen ALONSO¹, Ana BRANCO¹, Telma MENDES¹, Paula SOARES ^{2,3,4}
Acta Med Port 2026 May;39(5):323-325 • <https://doi.org/10.20344/amp.24464>

Palavras-chave: Carcinoma Papilar da Tireoide; Metástase Linfática; Neoplasias da Tireoide
Keywords: Lymphatic Metastasis; Thyroid Cancer, Papillary; Thyroid Neoplasms

Em Portugal, o carcinoma da tireoide é a oitava neoplasia maligna mais frequente, com cerca de 2300 novos casos por ano, sendo significativamente mais comum no sexo feminino, onde constitui a terceira forma de cancro mais incidente.¹

A sua incidência tem vindo a aumentar, chegando a triplicar nos últimos 30 anos, fenómeno largamente atribuído ao sobrediagnóstico. Este aumento relaciona-se com a disseminação de métodos imagiológicos de elevada sensibilidade, como a ecografia cervical de alta resolução, a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética e a tomografia por emissão de positrões, que permitem a deteção de nódulos tiroideus pequenos e assintomáticos, muitos inferiores a 1 cm, correspondendo frequentemente a microcarcinomas papilares que, em vários casos, não causariam sintomas nem teriam impacto na mortalidade.

Paralelamente, os critérios diagnósticos e patológicos têm sido continuamente atualizados, nomeadamente com a publicação da 5.ª edição da Classificação da Organização Mundial de Saúde de neoplasias endócrinas.²

Existem igualmente fatores ambientais e de estilo de vida que podem contribuir para este fenómeno, incluindo a exposição à radiação ionizante na população pediátrica, o défice ou excesso de iodo, doenças endócrinas como a obesidade e a síndrome metabólica, bem como uma área emergente de investigação relacionada com os disruptores endócrinos ambientais.

Apesar deste aumento da incidência, a mortalidade por carcinoma da tireoide tem-se mantido globalmente estável, o que reflete um tratamento eficaz, com melhorias nas técnicas cirúrgicas, vigilância ativa, melhor cobertura populacional e avanços nos tratamentos adjuvantes.³

O carcinoma da tireoide apresenta-se de diversas formas, consoante as características tumorais e da população envolvida. O carcinoma da tireoide pediátrico constitui um

exemplo paradigmático, apresentando-se com maior frequência sob a forma de adenopatias cervicais isoladas que, ao contrário do que ocorre na população adulta, podem ser erradamente interpretadas como adenopatias reativas associadas a amigdalites de repetição, muito frequentes na população pediátrica.

Adicionalmente, existem tumores que cumprem critérios para serem classificados como carcinomas de alto grau, com um comportamento mais agressivo, associado a piores resultados.⁴ Incluem-se neste grupo casos com necrose tumoral ou alto índice mitótico na análise do tumor primário. No caso do carcinoma papilar da tireoide, podem observar-se situações em que as metástases ganglionares são mais extensas do que o próprio tumor primário, ou em que estas se localizam em regiões anatómicas pouco comuns, como o espaço retrofaríngeo.⁵

O artigo de Pina *et al*, publicado na Acta Médica Portuguesa, descreve uma experiência institucional sobre a prevalência de metástases retrofaríngeas no carcinoma papilar da tireoide, abordando a sua gestão e comparando os seus resultados com a literatura existente, constituindo um contributo relevante para o conhecimento desta entidade rara.⁶

As metástases retrofaríngeas no carcinoma papilar da tireoide representam um fenómeno raro e pouco investigado. A série de casos de Pina *et al* apresenta uma prevalência de 2,3% na população submetida a TC-cervical no Instituto Português de Oncologia de Lisboa entre janeiro de 2015 e janeiro de 2023, valor que se encontra dentro do intervalo descrito na literatura, embora baseado numa população selecionada.⁷

Este tipo de metástases poderá surgir em resultado da presença de canais linfáticos aberrantes ou de, alternativamente, fluxo linfático retrógrado após linfadenectomia cervical associada à tireoidectomia total durante a abordagem

1. Serviço de Medicina Interna. Unidade Local de Saúde da Cova da Beira. Covilhã. Portugal.

2. Grupo "Cancer Signalling and Metabolism". Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (i3S). Universidade do Porto. Porto. Portugal.

3. Instituto de Patologia e Imunologia Molecular (Ipatimup). Universidade do Porto. Porto. Portugal.

4. Departamento de Patologia. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Mariana Caldeira. marianax943@gmail.com

Revisto por/Reviewed by: Joana Lérias, Leonor Pinto

Recebido/Received: 08/01/2026 - **Aceite/Accepted:** 04/03/2026 - **Publicado/Published:** 04/05/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026



terapêutica inicial. Esta segunda hipótese tenta também justificar o facto de estas metástases surgirem frequentemente sob a forma de recidiva, no contexto da exploração de doença residual, e não na apresentação inicial da doença.

Na maioria dos casos, as metástases retrofaringeas são assintomáticas, no entanto, quando sintomáticas, podem provocar efeito de massa nesse espaço, que se pode manifestar através de disfagia, dispneia ou sensação de corpo estranho.

Estas metástases não são investigadas de forma sistemática, uma vez que os sintomas associados são inespecíficos e podem resultar de múltiplas outras patologias benignas ou malignas mais frequentes, o que conduz frequentemente a um diagnóstico tardio, por vezes já em estadio avançado, muitas vezes associado a metástases à distância. Assim, o seu reconhecimento exige conhecimento prévio da sua existência e prevalência, aspetos ainda pouco explorados a nível nacional e internacional, o que reflete a escassez de estudos originais que incidam sobre este tema.

A sua gestão pode incluir vigilância ativa, nos casos de metástases retrofaringeas pequenas, assintomáticas e sem evidência de progressão imagiológica. Em situações sintomáticas e/ou de maior dimensão, podem ser consideradas opções terapêuticas médicas, como iodo radioativo, radioterapia externa ou outros tipos de terapêutica sistémica, como inibidores de tirosina-cinase. O tratamento cirúrgico constitui a única abordagem potencialmente curativa, embora associada a riscos significativos, incluindo lesão de nervos cranianos e estruturas vasculares vitais durante a dissecação do espaço retrofaringeo.

Curiosamente, na série de Pina *et al*, observa-se uma frequência elevada de metástases à distância (66,7%), das quais 26,7% foram diagnosticadas de forma síncrona, e de três óbitos (ou seja, 20%), dois deles diretamente relacionados com a progressão da doença tiroideia (mortalidade específica de 13,3%). Resta apurar, em estudos adicionais, se estes valores refletem alguma especificidade do centro nacional de referência em Oncologia onde a série foi obtida, ou se sugerem que a presença de metástases retrofaringeas em carcinoma papilar da tiroide poderá constituir um indicador potencial de doença biologicamente mais agressiva.

Complementarmente, 60% dos doentes apresentaram invasão linfovascular e 53% extensão extratiroideia, características tradicionalmente associadas a um maior risco de

disseminação sistémica, o que poderá reforçar a hipótese de existência de um fenótipo biologicamente mais agressivo.

Atualmente, esta forma de apresentação é classificada como estadio N1b, que exige uma abordagem multidisciplinar, baseada na estratificação de risco individual, e que considera fatores como a idade, o tamanho tumoral e a extensão extratiroideia, de modo a assegurar o equilíbrio entre eficácia terapêutica e iatrogenia.⁸

Apenas um terço dos casos da série de Pina *et al* foi identificado no estadiamento inicial, o que reforça a limitação da ecografia cervical na avaliação do espaço retrofaringeo e a eventual necessidade de imagiologia transversal em doentes de maior risco.

Esta é a primeira série de casos publicada em Portugal sobre metástases retrofaringeas no carcinoma papilar da tiroide, pelo que acreditamos que poderá contribuir para sensibilizar a comunidade médica para esta forma rara de apresentação de carcinoma papilar da tiroide, e promover um diagnóstico mais precoce e um tratamento mais adequado, potencialmente associado a menor morbidade. Apesar da escassez de dados prospetivos limitar a definição de estratégias terapêuticas padronizadas, acreditamos que este estudo poderá servir de base para o desenvolvimento futuro de orientações específicas, que venham a ter impacto na redução da mortalidade e morbidade associadas a esta doença.

ACKNOWLEDGMENTS

As autoras declaram que não foram utilizadas ferramentas de inteligência artificial na preparação ou elaboração deste manuscrito.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

MC: Redação, revisão e edição do manuscrito.

AB, TM, CC, PS: Revisão do manuscrito.

Todas as autoras aprovaram a versão final a ser publicada.

CONFLITOS DE INTERESSE

Não existem conflitos de interesse para a redação deste trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

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

REFERÊNCIAS

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74:229-63.
2. World Health Organization. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 5ª ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022.
3. Raposo L, Morais S, Oliveira MJ, Marques AP, José Bento M, Lunet

- N. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in Portugal. *Eur J Cancer Prev.* 2017;26:135-43.
4. Caldeira M, Canberk S, Macedo S, Melo M, Máximo V, Soares P. Comparative analysis of follicular cell-derived thyroid carcinoma: assessing the impact of high-grade features in an advanced disease cohort. *Virchows Arch.* 2025;486:1305-15.
 5. Amado A, Teixeira E, Canberk S, Macedo S, Castro B, Pereira H, et al. Subcentimetric papillary thyroid carcinoma with extensive lymph node and brain metastasis: case report and review of literature. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2023;2023:23-5.
 6. Pina H, Cavaco D, Nogueira R, Leite V. Retropharyngeal lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma: a case series and literature review. *Acta Med Port.* 2025;38:765-72.
 7. Sandler ML, Xing MH, Levy JC, Chai RL, Khorsandi AS, Gonzalez-Velazquez C, et al. Metastatic thyroid carcinoma to the parapharyngeal and retropharyngeal spaces: systematic review with seven newly reported cases describing an uncommon presentation of a common disease. *Head Neck.* 2021;43:1331-44.
 8. Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F, et al. 2023 European Thyroid Association clinical practice guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J.* 2023;12:e230067.

Infectious Diseases Residency in Portugal: from Paper to Practice

Internato de Doenças Infecciosas em Portugal: do Programa à Realidade

João MATOS ✉¹, Josefina MÉNDEZ ¹
Acta Med Port 2026 May;39(5):326-328 • <https://doi.org/10.20344/amp.24516>

Keywords: Infectious Disease Medicine; Internship and Residency; Portugal
Palavras-chave: Doenças Infecciosas; Internato e Residência; Portugal

INTRODUCTION

The Infectious Diseases specialty is what healthcare systems lean on when the ground shifts: emerging pathogens, fragile immunosuppressed populations, and the relentless grind of antimicrobial resistance. Training, therefore, is not a 'medical education' issue in isolation; it is directly tied to patient safety and staffing resilience. In the December 2025 issue of *Acta Médica Portuguesa*, Ganicho and colleagues took a timely look at Infectious Diseases training in Portugal through a national survey of residents and newly qualified specialists.¹ Their findings are hard to ignore: almost all respondents reported no protected time to study or scientific production within working hours, marked regional asymmetries were present in emergency work commitments, and confidence in the current assessment framework was strikingly low. Taken together, the message is uncomfortable but useful. If we want future-proof Infectious Diseases specialists, we cannot keep building a workforce on borrowed time.

In a cross-sectional survey of 73 respondents, predominantly residents, the authors explored the practical determinants of learning, including supervision and teaching, workload and rota designs, opportunities for study and scientific activity, and perceptions of how well the program content and assessment framework fit today's realities.¹ The strength of this approach is its immediacy. It captures the 'lived curriculum' of training, not just what is written on paper. No survey is perfect, but the pattern here is consistent, pointing to three pressure points that are difficult to dismiss: protected time, regional consistency, and assessment credibility.

Protected time is not a perk

If there is one finding in this survey that should trigger immediate action, it is the simplest: time. The most frequently reported challenge was the lack of dedicated study time within working hours.¹ That matters because Infectious Diseases is not a 'read-when-you-can' specialty: guidelines shift, evidence moves fast, and decisions land on real patients. When learning is routinely pushed into evenings and

weekends, we should not be surprised if scientific output clusters in a few centers, or if trainees describe training as something squeezed around service rather than built into it.¹ The challenge is not knowing what to do; it is doing it. The updated 2025 training accreditation criteria for Infectious Diseases, developed by the Infectious Diseases College of the Portuguese Medical Association, explicitly require that at least 10% of weekly hours be dedicated to non-service activity.² In other words, protected time is not an aspirational 'nice-to-have'; it is now considered a minimum standard. Yet the survey suggests that, in practice, protected time is often absent, with predictable consequences for learning, quality improvement, and research output.¹ The implication is blunt: the gap is not conceptual; it is operational. If we want to fix inequities and modernize assessment, we first need to stop borrowing time from trainees and start ring-fencing it as part of the program's basic infrastructure.

One specialty, different rules

A national training program cannot be national in name only. The 2011 Infectious Diseases training program explicitly places responsibility on training bodies to ensure the greatest possible uniformity nationwide, even though this survey describes a landscape in which core experiences vary meaningfully by region.^{1,3}

The most obvious example is the role of Internal Medicine in emergency care. Most respondents viewed extended Internal Medicine emergency rotations beyond the first year as detrimental, but what counts as 'prolonged' appears to depend on geography. While most participants in Northern Portugal reported doing this activity only in the first year, the majority of participants in the Lisbon metropolitan area continued it at least until the fourth year (out of five).¹ That is not a minor scheduling nuance; it is a structural difference in how training time is spent, what clinical cases trainees repeatedly see, and how much space remains for specialty-relevant learning.

The same 'postcode effect' surfaces in reported clinical

1. Department of Infectious Diseases. Unidade Local de Saúde de Santo António. Porto, Portugal.

✉ **Autor correspondente:** João Matos. u14127@chporto.min-saude.pt

Recebido/Received: 21/01/2026 - **Aceite/Accepted:** 21/01/2026 - **Publicado Online/Published Online:** 18/02/2026 - **Publicado/Published:** 04/05/2026
Copyright © Ordem dos Médicos 2026



and scientific output and even weekly study hours, with respondents in Northern Portugal describing higher volumes and more time for study than in the Lisbon metropolitan area.¹ Whether or not these differences reflect case-mix, staffing, rota design, or local culture, the implication is the same as unequal conditions create unequal opportunities. And when emergency activity dominates, it should at least be educationally aligned. Notably, most participants supported a dedicated triage model for Infectious Diseases in the emergency setting, suggesting that solutions need not be theoretical, they can be implemented nationally, with room for local adaptation.¹

Assessment needs credibility

If training is the engine, assessment is the dashboard: it signals what the program values, and it determines what trainees prioritize under pressure. In the Ganicho *et al* survey, confidence in that dashboard is close to zero. Fewer than 3% fully endorsed the current final exam model or the curriculum grid, while around a third reported that they did not know or could not answer.¹ This is more than dissatisfaction; it is a warning about legitimacy and transparency. Importantly, respondents called for more objective criteria across exam components, less jury-dependent, an updated national topic matrix, and a greater emphasis on clinical case discussion over formalized history-taking.¹ They also questioned the disproportionate weight of a single end-point exam, favoring multiple assessment moments distributed throughout residency.¹ The same logic extends to the curriculum grid: prioritize the quality, not the sheer quantity, of research outputs, and recognize non-formal competencies and meaningful clinical and community impact.¹ In short, the direction of travel should be towards a credible system more standardized, more formative over time, and better aligned with what modern Infectious Diseases practice demands.

From signals to accountability

These findings also sit alongside previous national data. In the 2023 national satisfaction survey of medical residency, Infectious Diseases scored 2.92/4 for overall satisfaction (33rd out of 41 specialties), with comparatively lower scores for satisfaction with the training program leadership/coordination, based on a smaller respondent pool.⁴ What matters is not the exact rank, but the pattern.

The relatively low scores for training programme leadership and coordination sit uneasily with the persistent 'known problems' that prompt local discussion but rarely result in tangible improvements.⁴

Zooming out, the timing of this survey does not seem accidental. National planning data show that Infectious Diseases has expanded rapidly in Portugal: rising from 137 to

207 specialists between 2013 and 2022, with the majority under 50 years of age and with most specialists delivering care within the public National Health Service (83% in 2022).⁵ Yet the training pipeline is beginning to wobble. In the 2024 national specialty allocation and subsequent cycles, Infectious Diseases did not fill all specialty training posts (15 unfilled posts out of 82, to date), with the largest shortfall in the Lisbon metropolitan area.⁶ In other words, the country is clearly investing in a larger Infectious Diseases workforce, while tolerating training conditions that make recruitment and retention harder. That mismatch is precisely where the 'learning environment' intersects with health-system infrastructure. Taken together, the message is not that Infectious Diseases training is 'broken', but that it is being asked to function inside a system that often runs on trainees' spare capacity. Where local leadership invests in training infrastructure, training thrives. Where service pressure routinely crowds those safeguards out, it becomes uneven; and such unevenness is now markedly reflected in recruitment patterns and career decisions, within a broader context in which the rising cost of living and particularly housing has emerged as a decisive constraint.

Three fixes, now

First, ensure that protected time is genuinely protected: set a minimum requirement, monitor it systematically, and regard persistent non-compliance as a matter for accreditation rather than an inconvenience borne by trainees.²

Second, standardize what 'core' looks like across the country: if external emergency work is educationally valuable, define its scope; if it is not, stop letting it displace specialty learning by default. Because a 'national' program cannot depend on postcode.^{1,3}

Third, rebuild assessment credibility: move from a single high-stakes endpoint towards clearer national expectations and more formative assessment over time, aligned with what trainees themselves are asking for.¹ The cost of inaction will be paid through uneven training, weaker recruitment, and, ultimately, poorer patient care.

OBSERVATION

Commissioned; not peer reviewed.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors have declared that ChatGPT 5.2 was used to improve the manuscript's semantics. After using this tool, the work was reviewed and edited by the author, who assumes full responsibility for its content.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

JMatos: Article conception and design, national data review, writing of the manuscript.

JMéndez: Critical review of the manuscript.
All authors approved the final version to be published.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare.

FUNDING SOURCES

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

REFERENCES

1. Ganicho J, Garrote AR, Manata MJ, Maltez F, Tavares R. Internato de formação especializada em doenças infecciosas: caracterização e perceção sobre o ambiente clínico de aprendizagem. Acta Med Port. 2025;38:773-84.
2. Ordem dos Médicos. Colégio da Especialidade de Doenças Infecciosas. Critérios de idoneidade e de capacidades formativas da especialidade de doenças infecciosas. Lisboa: Ordem dos Médicos; 2025.
3. Portugal. Ministério da Saúde. Portaria n.º 28/2011, de 10 de janeiro. Diário da República, I Série, n.º 6 (2011/01/10), p. 180-90.
4. Administração Central do Sistema de Saúde; Conselho Nacional do Internato Médico; Conselho Nacional do Médico Interno, Ordem dos Médicos. Inquérito de satisfação com o internato médico 2023: relatório relativo a 2023. Lisboa: Ordem dos Médicos; 2024.
5. Direção Geral do Ensino Superior, Grupo de Trabalho para a Avaliação das Necessidades Formativas em Medicina. Relatório do grupo de trabalho para a avaliação das necessidades formativas em medicina. 2024. [cited 2025 Dec 28]. Available from: https://wwwcdn.dges.gov.pt/sites/default/files/relatorio_do_grupo_de_trabalho_para_a_avaliacao_das_necessidades_formativas_em_medicina.pdf.
6. Administração Central do Sistema de Saúde. Internato médico: acesso a área de especialização. [cited 2025 Dec 28]. Available from: https://www.acss.min-saude.pt/category/profissionais/carreiras/medica/internato-medico/#tab_acesso-a-area-de-especializacao.

A Communication-Centered Approach to Managing Functional Neurological Disorders in the Emergency Room

Abordagem Centrada na Comunicação para a Gestão da Perturbação Neurológica Funcional no Serviço de Urgência

Ana Raquel ESTALAGEM ¹, Inês PEREIRA GONÇALVES ¹, Miguel MIRANDA ²
Acta Med Port 2026 May;39(5):329-331 • <https://doi.org/10.20344/amp.24034>

Keywords: Conversion Disorder/diagnosis; Conversion Disorder/therapy; Emergency Service, Hospital; Nervous System Diseases/diagnosis; Nervous System Diseases/therapy
Palavras-chave: Doenças do Sistema Nervoso/diagnóstico; Doenças do Sistema Nervoso/tratamento; Perturbação Conversiva/diagnóstico; Perturbação Conversiva/tratamento; Serviço de Urgência Hospitalar

INTRODUCTION

Functional neurological disorder (FND) describes a group of disorders of the voluntary motor or sensory system, whose origin arises primarily from a modification of nervous system functioning, rather than from a documented pathophysiological disease.¹ It is a common cause of emergency room (ER) presentations.

This condition often mimics stroke, epileptic seizures, movement disorders or acute vestibular syndromes, making it critical to find balance between timely assessment in the emergency setting and its correct identification. Neuroimaging and other tests are valuable to exclude acute or chronic structural disease when clinically indicated, but they are neither sufficient nor required to diagnose FND. In ER practice, both recognition and communication can fail; improving these aspects helps reduce stigma, iatrogenic escalation, and avoidable reattendance. We provide a quick guide on what to say (and what not to say) in a conversation that is respectful, clinically grounded, and able to support an appropriate care pathway.^{1,2}

Common emergency room scenarios

These are common FND presentations in the ER. They are described with practical 'rule-in' features to keep in mind^{1,3}:

1. Functional seizures: Rule-in features can include prolonged episodes (often longer than three minutes), asynchronous or side-to-side movements, ictal eye closure, fluctuating responsiveness, and rapid recovery without a typical postictal phase (suggestive, not pathognomonic). If vital signs and clinical examination findings support a functional seizure, avoid treatment escalation with benzodiazepines or intubation; focus on safety, calm verbal

grounding, and appropriate follow-up.^{4,5}

2. Stroke mimic (functional weakness, sensory loss or speech disturbance): After completing time-critical stroke assessment, explain the working diagnosis using positive bedside features (variability, distractibility, inconsistency across tasks), and document the reasoning. Patients benefit from hearing that the stroke pathway was taken seriously and that the ER team is now providing a probable diagnosis and a plan.¹⁻³
3. Functional movement or speech symptoms (functional tremor, gait difficulty, dysphonia/stutter or swallowing symptoms): Rule-in features for functional tremor or dystonia often include variability, distractibility and entrainment. For gait or speech/voice symptoms targeted physiotherapy and speech and language therapy can be helpful when delivered within an FND framework, and both written resources and referral pathways can be provided.^{3,6-8}
4. Persistent dizziness [possible postural-perceptual dizziness (PPPD)]: When persistent PPPD is suspected, symptoms can be present on most days (often most of the day) and exacerbated by upright posture, active or passive motion, and exposure to moving or complex visual stimuli, and frequently after an acute vestibular event. Diagnosis and management often require follow-up; when in doubt, a neurology (and/or ENT) referral is advised.⁶

Principles for communication in the emergency room

We suggest a concise set of principles that can be delivered in a short period of time and reinforced with written information:

1. Department of Psychiatry and Mental Health. Unidade Local de Saúde do Algarve. Portimão. Portugal.

2. Department of Neurology. Hospital de Cascais Dr. José Almeida. Alcabideche. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Ana Raquel Estalagem. raquel_estalagem@hotmail.com

Revisto por/Reviewed by: Renato Oliveira, Rui Araújo, Verónica Cabreira

Recebido/Received: 25/09/2025 - **Aceite/Accepted:** 12/02/2026 - **Publicado Online/Published Online:** 27/03/2025 - **Publicado/Published:** 04/05/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026



- ER recognition and communication are the first steps of the plan, but structured follow-up is essential.^{1,2}
- Validate symptoms and suffering, explicitly stating that the symptoms are real, disabling, and not under voluntary control.
- Name the diagnosis (or working diagnosis) and specify which positive clinical findings support it (a “rule-in” approach).^{1,3}
- Avoid a mind-body dichotomy; frame FND as altered nervous-system functioning (a ‘software’ problem), rather than structural damage.
- Be transparent about uncertainty and comorbidity: urgent investigations may be needed to exclude time-sensitive emergencies, but routine investigations may be normal and are not sufficient on their own to diagnose FND, and FND can coexist with other neurological or medical disorders. In complex or uncertain cases, seek senior input and consider multidisciplinary discussion and/or neurology review and referral.^{1,3}
- symptoms are real and involuntary), and any written resources provided.
- A concrete follow-up pathway and referral targets, aligned with local service availability. Based on clinical history, presenting symptoms and comorbidities, prioritizing referral to neurology or psychiatry outpatient follow-up. Consider rehabilitation-focused therapies (physiotherapy, occupational therapy, speech and language therapy when communication or swallowing is impaired) and psychotherapy, acknowledging that access may be limited or delayed.^{1,2,7,8}
- Clear return precautions (new persistent focal deficit, new red-flag symptoms, injury, prolonged altered consciousness, or clinical deterioration).
- Provide a patient leaflet/URL (e.g. Portuguese resources from the Sociedade Portuguesa de Neurologia and the Portuguese pages of neurosymptoms.org) as a complement to the discharge plan and include it in the discharge report. Patients often read the ER explanation later; written online material can reinforce the message and support adherence between appointments.^{5,10}

What should an explanation cover?

A brief ER explanation can still be complete. It is likely more effective if it covers four elements:

1. The diagnosis: state clearly “functional neurological disorder” and emphasize that the symptoms are genuine and involuntary.
2. The clinical basis: describe the positive signs you observed, with a spirit of “ruling-in” rather than “ruling-out”.
3. The disease mechanism: clarify that symptoms arise from altered nervous-system functioning (how the brain sends and processes signals) and that this is not typically identifiable on routine structural investigations. Psychological stressors are known risk factors and can modulate symptoms but are not present or identifiable in all patients.
4. The prospect of treatment and next steps: provide a concrete plan that continues in outpatient care, including red-flag symptoms, follow-up pathway and patient-friendly written material.^{1,3}

Discharge, documentation, and follow-up

A clear discharge plan is part of communication^{1,2,9} It protects patients from iatrogenic escalation and helps the next clinician continue the same narrative. When FND is the leading working diagnosis, consider documenting^{1,3,9}:

- The working diagnosis (“probable FND”) and the key positive signs observed.
- Which red flags were assessed and why urgent alternative diagnoses were not suspected.
- What was explained to the patient (including that

Where clear pathways exist, the burden of FND can decrease, both for patients (possibly better long-term prognosis) and for healthcare systems.

Practices to avoid

1. Diagnosing FND based on the patient having a previous or concurrent psychiatric disorder such as anxiety, depression or personality disorder. On the other hand, not considering FND due to the patient having no history of psychological stressors.
2. Attributing symptoms only to stress. Prefer a formulation centered on nervous-system functioning.
3. Not considering the diagnosis because the symptoms are apparent in a man or in old age, only considering that FND is frequently reported in women and younger age groups.
4. Any implication of voluntariness or malingering. Symptoms are not under voluntary control.
5. Labelling symptoms as FND solely based on normal imaging or blood tests. Negative tests do not confirm a diagnosis of FND and FND should not be used as an umbrella term for paroxysmal or unusual events with negative imaging. Use a positive-sign (“rule-in”) approach and provide a structured plan and appropriate referrals when FND is the leading working diagnosis. In complex or uncertain presentations, discuss with senior physicians and consider multidisciplinary management, including neurology review.
6. Using pejorative labels such as “pseudoseizures”.

Prefer neutral terms such as functional seizures (previously termed functional nonepileptic seizures).^{4,5}

7. Not considering additional acute or chronic structural disease comorbidity. Multiple sclerosis, epilepsy, and stroke may coexist with and can be associated with increased risk of FND.^{1,3}

CONCLUSION

In FND, accurate naming and precise ER communication are therapeutic acts. A brief, positive-sign-based explanation that validates symptoms, avoids stigma, and offers a concrete follow-up pathway can change the patient's trajectory. It helps patients leave the ER with understanding rather than uncertainty, and it opens the way for the right next steps.

ACKNOWLEDGMENTS

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

REFERENCES

1. Galenchik-Chan A, Ren T, Cohen D, Maurer CW. Recognising and managing functional neurological disorder in the acute healthcare setting. *Emerg Med J*. 2025;42:758-63.
2. Finkelstein SA, Cortel-LeBlanc A, Stone J. Functional neurological disorder in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2021;28:685-96.
3. Stone J, Burton C, Carson A. Recognising and explaining functional neurological disorder. *BMJ*. 2020;371:m3745.
4. International League Against Epilepsy. Functional/dissociative seizures. [cited 2025 Dec 13]. Available from: <https://www.ilae.org/patient-care/functional/dissociative-seizures>.
5. Gelauff JM, Rosmalen JG, Carson A, Dijk JM, Ekkel M, Nielsen G, et al. Internet-based self-help randomized trial for motor functional neurologic disorder (SHIFT). *Neurology*. 2020;95:e1883-96.
6. Staab JP, Eckhardt-Henn A, Horii A, Jacob R, Strupp M, Brandt T, et al. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society. *J Vestib Res*. 2017;27:191-208.
7. Nielsen G, Stone J, Edwards MJ. Physiotherapy for functional motor disorders: a consensus recommendation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:1113-9.
8. Baker J, Barnett C, Cavalli L, Dietrich M, Dixon L, Duffy JR, et al. Speech and language therapy for functional communication, swallowing, cough and related disorders: consensus recommendations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92:1112-25.
9. Stephen CD, Fung V, Lungu CI, Espay AJ. Assessment of emergency department and inpatient use and costs in adult and pediatric functional neurological disorders. *JAMA Neurol*. 2021;78:88-101.
10. Sociedade Portuguesa de Neurologia. Doenças neurológicas funcionais. 2019. [cited 2025 Dec 13]. Available from: https://www.spneurologia.com/files/pdf/6_doencas-neurológicas-funcionais_1559301394.pdf.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

ARE: Study design, writing of the manuscript.
IPG, MM: Literature review, critical review of the manuscript.
All authors approved the final version to be published.

CONFLICTS OF INTEREST

ARE received support for attending meetings and/or travel from Angelini Pharma Portugal, Lundbeck Portugal.
MM received consulting fees from Italfarmaco; received support for attending meetings and/or travel from TEVA Pharmaceuticals; is a member of the European Academy of Neurology's Programme Committee.
IPG has no conflicts of interest to declare.

FUNDING SOURCES

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

Cuidados de Saúde Baseados em Valor no Tratamento da Degenerescência Macular da Idade: Resultados Clínicos e Reportados pelos Doentes de um Estudo Multicêntrico Português

Value-Based Healthcare in the Treatment of Age-Related Macular Degeneration: Clinical and Patient-Reported Outcomes from a Portuguese Multicenter Study

Ana GAMA-CASTRO ^{✉1}, António FERRÃO-MENDES ¹, Rita RODRIGUES ¹, Inês FIGUEIREDO², Francisca BRAGANÇA ³, Rita LAIGINHAS ^{1,4}, Ana Maria CUNHA ^{1,4}, Miguel LUME ³, Rufino SILVA ^{2,5,6}, Ângela CARNEIRO ^{1,4}
Acta Med Port 2026 May;39(5):332-339 • <https://doi.org/10.20344/amp.24246>

RESUMO

Introdução: O objetivo deste estudo foi descrever e comparar os resultados reportados pelos doentes (*patient-reported outcome measures*, PROM) e os resultados clínicos objetivos (*clinical-reported outcome measures*, CROM) no tratamento da degenerescência macular da idade (DMI), explorando a concordância entre estas medidas no contexto de um modelo de cuidados de saúde baseados em valor (*value-based healthcare*, VBH).

Métodos: Conduziu-se um estudo prospetivo, multicêntrico e observacional, da prática clínica, realizado em três hospitais terciários de referência no tratamento da neovascularização macular secundária à DMI. Foram analisados os resultados clínicos e os resultados reportados pelos doentes, utilizando o questionário *National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire 25* (NEI VFQ-25) como instrumento de avaliação funcional. Os dados foram recolhidos no início do tratamento e aos três, seis e 12 meses após o início da terapêutica com injeções intra-vitreas de agentes anti-fator de crescimento endotelial vascular (anti-VEGF). A análise estatística baseou-se em estatística descritiva. A comparação entre o *baseline* e os 12 meses do *score* global do NEI VFQ-25 foi realizada através do teste de Wilcoxon para amostras emparelhadas. A concordância entre os CROM e os PROM foi avaliada através do *intraclass correlation coefficient* (ICC).

Resultados: Foram incluídos 235 olhos, tratados com 2338 injeções intravitreas. Na amostra, a idade média dos participantes foi de 81 anos (DP = 8,57), sendo 55,8% do sexo feminino. Relativamente ao questionário, o *score* médio na avaliação basal foi de 67,83 (DP = 10,39). A mediana da melhor acuidade visual corrigida foi de 63 letras ETDRS (intervalo interquartil [P25 - P75]: 41 - 75) na *baseline*, aumentando para 65 letras aos três meses e mantendo-se estável até aos 12 meses de seguimento. A comparação entre a *baseline* e os 12 meses revelou uma diferença estatisticamente significativa na acuidade visual (Wilcoxon *signed-rank test*, $Z = 4,2$; $p < 0,001$). Observou-se uma redução da proporção de doentes classificados como cegueira legal e um aumento das proporções de doentes nas categorias de visão de leitura e visão de condução. Aos 12 meses, 58,7% dos doentes reportaram estabilização ou melhoria da funcionalidade visual no questionário NEI VFQ-25. A concordância entre a variação da acuidade visual e a variação do *score* global do NEI VFQ-25 revelou boa concordância entre CROM e PROM (ICC = 0,76; $p < 0,001$).

Conclusão: A análise integrada de CROM e PROM sugere que o tratamento da neovascularização macular secundária à DMI com anti-VEGF se associa a uma estabilização ou melhoria da acuidade visual e da perceção funcional da visão. A implementação do modelo VBH-DMI demonstrou ser aplicável em contexto de prática clínica real, reforçando a importância de integrar medidas centradas no doente na avaliação dos resultados terapêuticos.

Palavras-chave: Cuidados de Saúde Baseados em Valor; Degenerescência Macular; Resultados Reportados pelos Doentes

ABSTRACT

Introduction: This study aimed to describe and compare patient-reported outcome measures (PROMs) and objective clinical outcome measures (CROMs) in the treatment of age-related macular degeneration (AMD), exploring the concordance between these measures within a value-based healthcare (VBH) framework.

Methods: This prospective, multicenter, observational, real-world study was conducted at three tertiary referral hospitals specializing in the treatment of neovascular AMD. Clinical outcomes (CROMs) and patient-reported outcomes (PROMs) were analyzed using the National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire 25 (NEI VFQ-25) questionnaire as a functional assessment tool. Data were collected at baseline and at three, six, and 12 months following initiation of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) therapy. Statistical analysis was primarily descriptive. The comparison between baseline and 12 months in the global NEI VFQ-25 score was performed using the Wilcoxon signed-rank test for paired samples. Concordance between CROMs and PROMs was assessed using the intraclass correlation coefficient (ICC).

Results: A total of 235 eyes were included, receiving 2338 intravitreal injections. The mean age of participants was 81 years (SD = 8.57), and 55.8% were female. The mean baseline NEI VFQ-25 score was 67.83 (SD = 10.39). The median best-corrected visual acuity was 63 ETDRS letters (interquartile range [P25 - P75]: 41 - 75) at baseline, increasing to 65 letters at three months and remaining stable through 12 months of follow-up. The comparison between baseline and 12 months revealed a statistically significant difference in visual acuity (Wilcoxon signed-rank test, $Z = 4.2$; $p < 0.001$). A reduction in the proportion of patients classified as legally blind was observed, together with an increase in the proportion of patients in the reading-vision and driving-vision categories. At 12 months, 58.7% of patients reported stabilization or improvement in visual function on the NEI VFQ-25 questionnaire. Concordance between the variation in visual acuity and the variation in the global NEI VFQ-25 score showed good agreement between CROMs and PROMs (ICC = 0.76; $p < 0.001$).

Conclusion: The integrated analysis of CROMs and PROMs suggests that anti-VEGF treatment for neovascular AMD is associated with stabilization or

1. Serviço de Oftalmologia. Unidade Local de Saúde de São João. Porto. Portugal.
2. Serviço de Oftalmologia. Unidade Local de Saúde de Coimbra. Coimbra. Portugal.
3. Serviço de Oftalmologia. Unidade Local de Saúde de Santo António. Porto. Portugal.
4. Departamento de Cirurgia e Fisiologia. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Porto. Portugal.
5. Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image (AIBILI). Coimbra. Portugal.
6. Clinical Academic Center of Coimbra (CACC). Coimbra. Portugal.

✉ Autor correspondente: Ana Gama e Castro. anagamaecastro@gmail.com

Recebido/Received: 15/11/2025 - Aceite/Accepted: 19/03/2026 - Publicado/Published: 04/05/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026



improvement in visual acuity and patients' perceived visual function. The implementation of the VBH-AMD model proved feasible in a real-world clinical setting, reinforcing the importance of integrating patient-centered measures into the evaluation of therapeutic outcomes.

Keywords: Age-Related Macular Degeneration; Patient-Reported Outcome Measures; Value Based Healthcare

KEY MESSAGES

- Estudo prospetivo multicêntrico de prática clínica real que integra sistematicamente resultados clínicos (CROM) e resultados reportados pelos doentes (PROM) no tratamento da degenerescência macular da idade neovascular, em linha com o conjunto de indicadores *International Consortium for Health Outcomes Measurement*.
- O tratamento com anti-fator de crescimento endotelial vascular associou-se a uma melhoria da acuidade visual mediana e a uma redução da proporção de doentes classificados como cegueira legal ao longo de 12 meses de seguimento.
- Observou-se concordância entre a evolução da acuidade visual e a perceção funcional reportada pelos doentes (ICC = 0,76), reforçando a utilidade da integração de PROM e CROM na avaliação dos resultados terapêuticos em degenerescência macular da idade neovascular em modelos de *value-based healthcare*.

INTRODUÇÃO

A degenerescência macular da idade (DMI) é uma das principais causas de perda visual irreversível nas populações envelhecidas dos países desenvolvidos. A forma neovascular da doença (DMI exsudativa) corresponde a cerca de 10% - 15% dos casos de DMI, mas representa mais de 80% das situações de cegueira legal associadas à patologia. O impacto funcional e emocional da perda visual central afeta de forma significativa a qualidade de vida dos doentes, com repercussões também nos seus cuidadores e na sustentabilidade dos sistemas de saúde.¹⁻⁴

O aparecimento dos fármacos anti-fator de crescimento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) revolucionou o paradigma terapêutico da DMI neovascular, permitindo estabilizar ou mesmo melhorar a acuidade visual numa proporção relevante de doentes. No entanto, a eficácia observada nos ensaios clínicos randomizados nem sempre se replica na prática clínica real. A realidade assistencial é marcada por desafios como o início tardio do tratamento, subtratamento, interrupções precoces ou longos intervalos entre injeções, com impacto negativo nos resultados visuais obtidos. Além disso, o fardo logístico e emocional de um tratamento crónico e invasivo – com visitas frequentes, injeções intraoculares e potenciais efeitos adversos – contribui para a diminuição da adesão e da continuidade terapêutica.^{5,6}

A Organização Mundial de Saúde define 'saúde' como "um estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não apenas a ausência de doença", reforçando a importância de uma perspetiva holística na avaliação dos cuidados de saúde. Neste contexto, torna-se essencial adotar abordagens centradas no doente, que valorizem não apenas os resultados clínicos (*clinical-reported outcomes measures*, CROM), mas também os resultados reportados pelos próprios doentes (*patient-reported outcome measures*, PROM).⁷ O modelo de *value-based healthcare* (VBH)

propõe precisamente essa mudança de paradigma: prestar cuidados que maximizem os resultados relevantes para os doentes em relação ao custo total do ciclo de cuidados.⁸ Esta abordagem defende a medição sistemática de resultados clínicos e funcionais, com particular ênfase nos PROM. No âmbito da oftalmologia, instrumentos como o *National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25* (NEI VFQ 25) têm sido amplamente utilizados para medir a função visual percebida pelo doente e o impacto da visão na sua qualidade de vida, através de 12 domínios que refletem a experiência real do doente com a sua condição visual.

Neste contexto, o projeto multicêntrico VBH-DMI, implementado em três centros terciários portugueses, teve como objetivo avaliar os resultados da terapêutica com anti-VEGF em doentes com neovascularização macular secundária à DMI, integrando medidas clínicas objetivas (CROM) e subjetivas (PROM), de acordo com o conjunto de indicadores definidos pelo *International Consortium for Health Outcomes Measurement* (ICHOM).

MÉTODOS

Este estudo prospetivo multicêntrico e observacional foi desenvolvido entre março de 2022 e maio de 2024, e envolveu três centros nacionais de tratamento da neovascularização macular: as Unidades Locais de Saúde (ULS) de São João, Coimbra e Santo António.

Foram incluídos todos os doentes com diagnóstico de DMI exsudativa, sem tratamento prévio com agentes anti-VEGF, que iniciaram terapêutica intravítrea durante o período em análise. Foram excluídos doentes com défice cognitivo impeditivo de participação nos PROM, doentes com demasiados dados clínicos incompletos e doentes que não assinaram o consentimento informado para participação no estudo. A idade foi analisada como variável contínua e adicionalmente estratificada nas seguintes faixas etárias:

< 50 anos, 50 - 70 anos, 71 - 90 anos e > 90 anos.

O tratamento foi realizado de acordo com a prática habitual de cada centro. Entre os fármacos utilizados incluíram-se bevacizumab, aflibercept, ranibizumab, brolucizumab e faricimab, com escolha terapêutica individualizada. Os esquemas utilizados seguiram os protocolos *treat-and-extend* (com extensão progressiva dos intervalos após estabilização da doença), *pro re nata* (PRN; tratamento conforme necessidade baseada na atividade da doença) ou protocolo fixo, com ajuste da frequência conforme resposta clínica. A fase de carga foi definida como as três primeiras injeções mensais consecutivas no início do tratamento.

Foram recolhidos os seguintes CROM: melhor acuidade visual corrigida (MAVC, em letras das escalas ETDRS), número de injeções, protocolo de tratamento e ocorrência de efeitos adversos. A MAVC foi registada no início do tratamento (*baseline*) e aos três, seis e 12 meses. A visão funcional foi categorizada segundo quatro grupos:

- Cegueira legal: MAVC \leq 35 letras ETDRS.
- Baixa visão: 35 < MAVC < 60.
- Visão de leitura: 60 \leq MAVC < 70.
- Visão de condução: MAVC \geq 70.

Para além dos CROM, foram colhidos dados clínicos e imagiológicos de cada doente, incluindo subtipo de neovascularização, localização da lesão, presença de atrofia macular ou fibrose subretiniana (subfoveal ou extrafoveal), alterações fundoscópicas relevantes, descolamento do epitélio pigmentado (DEP), material hiperrefletivo subretiniano, rasgadura do epitélio pigmentado da retina (EPR), bem como comorbilidades oculares. A atividade neovascular foi avaliada por tomografia de coerência ótica (OCT), com registo da presença ou ausência de fluido intrarretiniano (LIR), subretiniano (LSR) e/ou sub-EPR.

A recolha dos PROM foi realizada através da plataforma digital *Promptly*, com o apoio dos profissionais dos centros participantes. Foi utilizado o questionário NEI VFQ-25 (versão validada em português), aplicado na *baseline* e aos três, seis e 12 meses. O NEI VFQ-25 é um questionário padronizado desenvolvido pelo National Eye Institute (NEI) dos Estados Unidos da América para avaliar o impacto das doenças oculares na qualidade de vida relacionada com a visão. Tem por objetivo avaliar como a visão afeta o bem-estar e as atividades do dia a dia de uma pessoa, a partir da percepção do próprio paciente. É composto por 25 perguntas, agrupadas em 12 dimensões da função visual percebida, gerando um *score* global de 0 a 100, em que valores mais altos indicam melhor qualidade de vida relacionada com a visão. A variação da pontuação foi calculada como a diferença absoluta entre o valor no seguimento e o valor basal, sendo expressa em pontos na escala de 0 a 100.

A identificação sistemática de falhas de seguimento não estava disponível para todos os centros, o que limitou a sua análise no presente estudo.

A análise estatística teve um carácter descritivo para caracterizar a amostra e os resultados clínicos. As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, conforme apropriado. As variáveis categóricas foram descritas através de frequências absolutas e relativas. A evolução dos resultados clínicos (CROM) e dos resultados reportados pelos doentes (PROM), avaliados através do questionário NEI VFQ-25, foi avaliada ao longo do seguimento, comparando os valores obtidos na avaliação basal e nos diferentes momentos de *follow-up* do estudo. Para a comparação entre a avaliação basal e os 12 meses do *score* global do NEI VFQ-25 foi utilizado o teste de Wilcoxon para amostras emparelhadas, uma vez que a distribuição das variações não seguiu uma distribuição normal. A concordância entre a variação da acuidade visual e a variação do *score* global do NEI VFQ-25 foi avaliada através do *intraclass correlation coefficient* (ICC).

RESULTADOS

Foram administradas 2338 injeções intravítreas, com predomínio dos fármacos aflibercept e bevacizumab.

Caracterização da amostra

Foram analisados 235 olhos de 201 doentes com DMI, dos quais 34 iniciaram tratamento bilateral. A idade média foi de 81 anos (DP = 8,57), com 55,8% dos doentes do sexo feminino. A faixa etária predominante (79%) situou-se entre os 71 e os 90 anos. Relativamente ao questionário NEI VFQ-25, o *score* médio na avaliação basal foi de 67,83 (DP = 10,39). Cerca de 28,4% dos doentes iniciaram o tratamento com baixa visão ou cegueira legal.

Tratamento e adesão

Os fármacos utilizados no início do tratamento foram o aflibercept (51,1%) e o bevacizumab (43,4%), seguidos do ranibizumab (5,1%) e do brolucizumab (0,2%). O protocolo *treat-and-extend* foi o mais utilizado (84,4%), seguido do protocolo fixo (13,2%) e do *pro re nata* (2,4%). Durante a fase de carga, o intervalo médio entre injeções foi de 4,4 semanas, sendo de 4 semanas em 71,0% dos casos. Após a fase de carga, verificou-se maior variabilidade nos intervalos, em um intervalo médio de 6,5 semanas, sendo que a manutenção de intervalos de 4 semanas foi verificada em 41,9% dos casos.

Resultados clínicos

A mediana da MAVC foi de 63 letras ETDRS (intervalo interquartil [P25 - P75]: 41 - 75) na *baseline*. Aos três

meses, a mediana aumentou para 65 letras (45 - 75), mantendo-se estável aos seis meses (50 - 75) e aos 12 meses (52,3 - 75). Observou-se um aumento da mediana da MAVC ao longo do primeiro ano de seguimento, acompanhado de uma deslocação superior do intervalo interquartil. A comparação entre a *baseline* e os 12 meses revelou diferença estatisticamente significativa na acuidade visual (Wilcoxon *signed-rank test*, $Z = 4,2$; $p < 0,001$) (Fig. 1).

A distribuição funcional visual entre a *baseline* e os 12 meses foi a seguinte:

- Cegueira legal: redução de 16,5% (n = 16) para 9,9% (n = 10).
- Baixa visão: aumento de 11,0% (n = 11) para 12,1% (n = 12).
- Visão de leitura: aumento de 43,1% (n = 43) para 47,5% (n = 48).
- Visão de condução: aumento de 29,4% (n = 29) para 30,5% (n = 30).

Características morfológicas associadas à resposta anatómica

Foram descritas alterações estruturais relevantes por OCT, nomeadamente a presença de fibrose subretiniana e DEP. Na *baseline*, 33,9% dos olhos apresentavam fibro-

se subretiniana. Ao longo do seguimento, a proporção de olhos com fibrose foi de 46,9%. Relativamente ao DEP na avaliação inicial 65,3% dos olhos apresentavam DEP subfoveal, 8,6% extrafoveal e 26,1% não apresentavam DEP. Aos 12 meses, as proporções correspondentes foram de 26,0%, 8,0% e 66,0%, respetivamente. A proporção de doentes sem LIR, sem LSR e sem ambos os tipos de fluido ao longo do seguimento encontra-se detalhada na Tabela 1.

Resultados reportados pelos doentes

A comparação entre a *baseline* e os 12 meses no *score* global do NEI VFQ-25 não evidenciou diferenças estatisticamente significativas (mediana *baseline* = 62; mediana aos 12 meses = 63; teste de Wilcoxon, $Z = -0,1$; $p = 0,919$). As diferentes dimensões do NEI VFQ-25 apresentaram variações nos respetivos *scores* aos 12 meses, nomeadamente nas atividades ao perto e ao longe, dor ocular, dependência e visão periférica (Tabela 2 e Fig. 2). Globalmente, 58,7% dos doentes reportaram estabilização ou melhoria da sua qualidade visual.

Segurança

Foram registados apenas dois eventos adversos, um

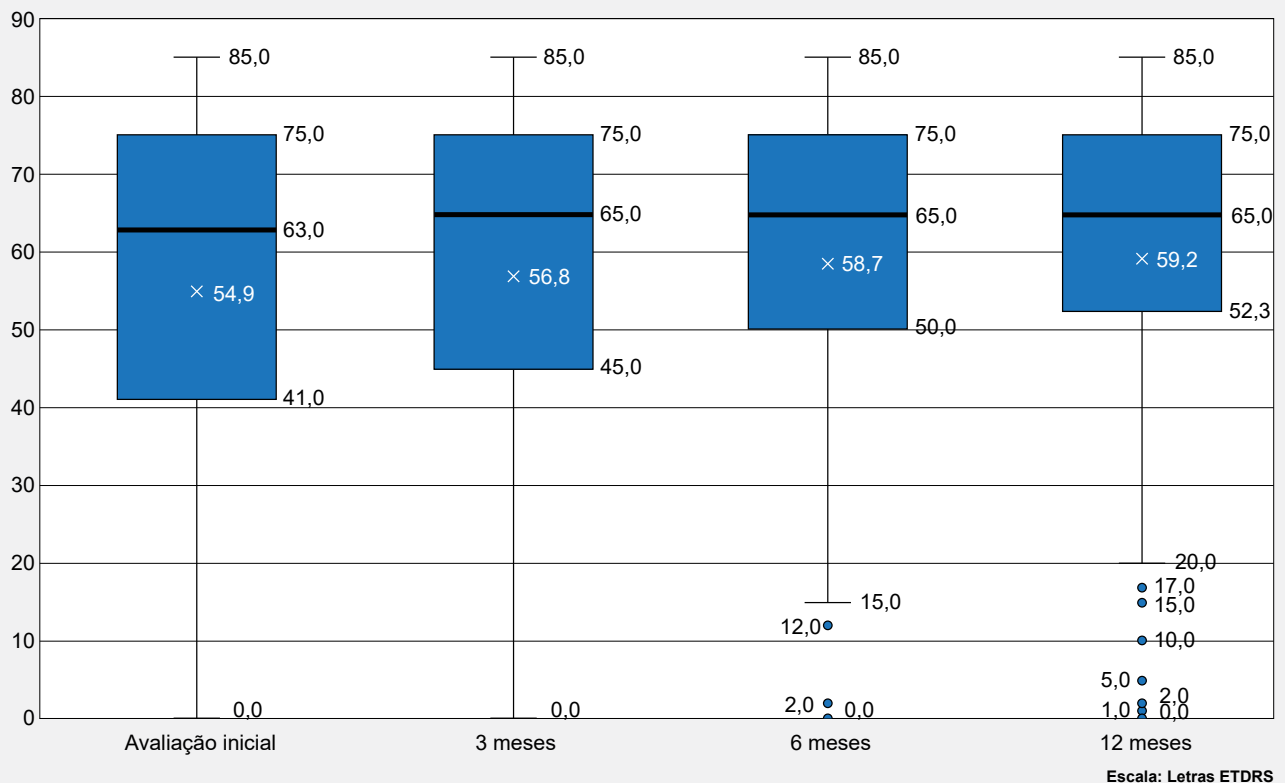


Figura 1 – Boxplot da melhor acuidade visual corrigida (MAVC, letras ETDRS) na avaliação inicial, 3, 6 e 12 meses de seguimento. A caixa representa o intervalo interquartil (P25 – P75), a linha central corresponde à mediana e os valores extremos aos mínimos e máximos.

Tabela 1 – Percentagem de doentes sem líquido intraretiniano, sub-retiniano ou ambos ao longo do seguimento

	% s/ LIR	% s/ LSR	% s/ LIR ou LSR
3 meses	68,4%	74,7%	43,2%
6 meses	74,4%	76,9%	51,3%
12 meses	77,1%	83,3%	60,4%

LIR: líquido intraretiniano; LSR: sub-retiniano.

caso de conjuntivite no terceiro mês e um caso de catarata traumática no 12.º mês de seguimento.

Comparação entre CROM e PROM

Os resultados mostram alguma variação entre os PROM e os CROM. No conjunto da amostra, 55% dos doentes reportaram melhoria da qualidade visual no questionário NEI VFQ-25, enquanto 48,8% apresentaram melhoria da acuidade visual. Ao longo do primeiro ano, 48,8% dos doentes apresentaram melhoria da acuidade visual, 15,9% mantiveram estabilidade e 35,3% evidenciaram agravamento.

A concordância entre a variação da acuidade visual e a variação do score global do NEI VFQ-25 entre a *baseline* e os 12 meses foi avaliada através do ICC, observando-se uma boa concordância entre as duas medidas (ICC = 0,76; $p < 0,001$).

DISCUSSÃO

Este estudo multicêntrico, desenvolvido em contexto de vida real, avaliou de forma integrada os resultados clínicos e os resultados reportados pelos doentes após 12 meses de tratamento da DMI exsudativa. Observou-se um aumento da mediana da acuidade visual. Verificou-se igualmente uma redução da proporção de casos classificados como cegueira legal e uma redistribuição dos doentes para cate-

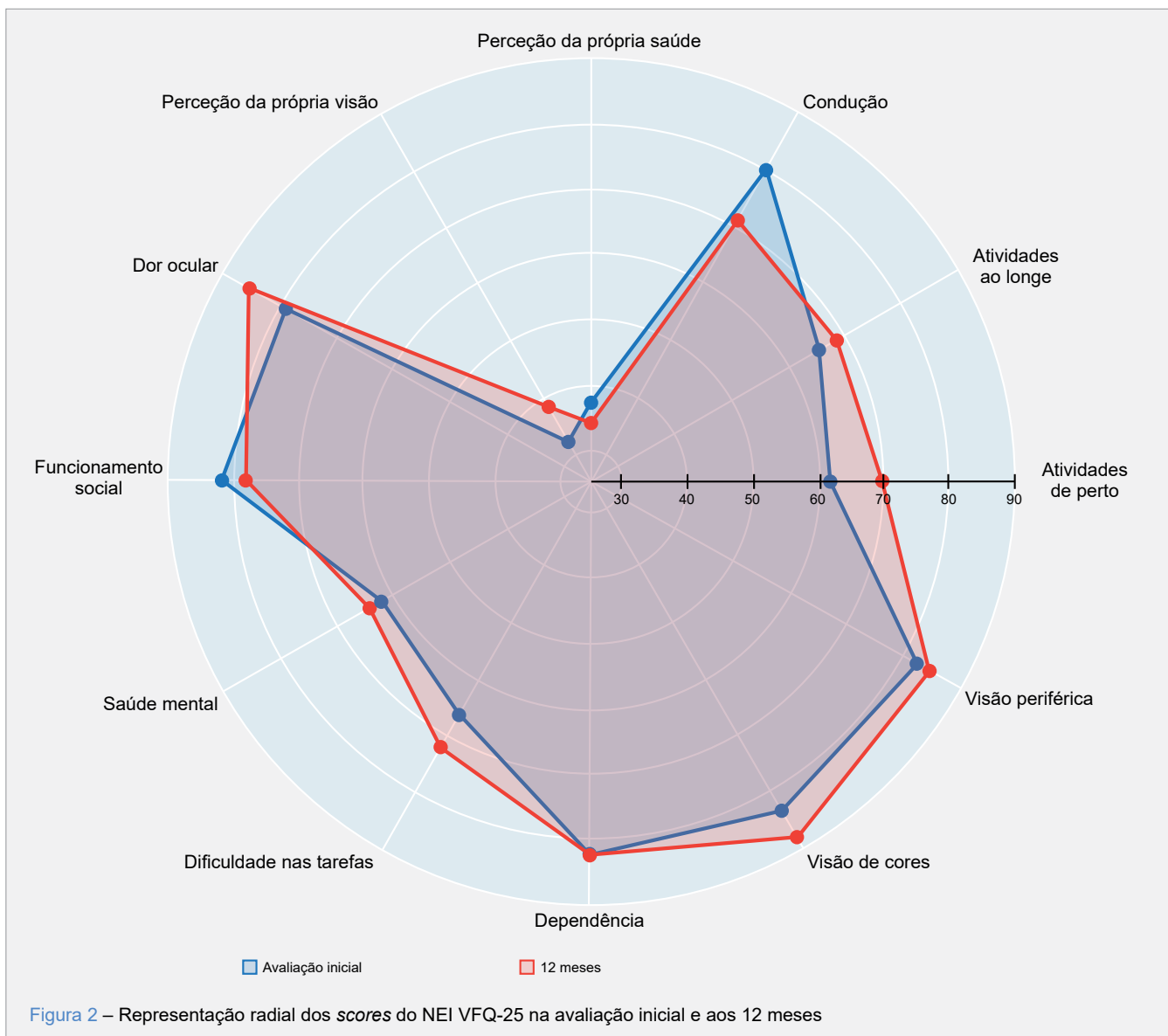
gorias funcionais superiores.

Apesar de o aumento da mediana da acuidade visual ter sido modesto (duas letras ETDRS), os resultados reportados pelos doentes indicaram uma perceção funcional globalmente favorável: 58,7% dos doentes reportaram estabilização ou melhoria da sua qualidade visual. Observaram-se também variações em vários domínios do NEI VFQ-25, nomeadamente nas atividades ao perto e ao longe, mobilidade, visão de leitura, dependência e visão periférica, refletindo diferentes dimensões do impacto funcional da visão nas atividades de vida diária. Esta diferença entre os resultados clínicos objetivos e a perceção subjetiva dos doentes reforça importância de integrar os PROM na avaliação da eficácia terapêutica.

No presente estudo observou-se uma boa concordância entre a variação da acuidade visual e a variação do score global do NEI VFQ-25 ao longo do seguimento (ICC = 0,76), sugerindo que, de forma geral, as alterações nos resultados clínicos se refletem na perceção funcional reportada pelos doentes. No contexto da degenerescência macular da idade, estes resultados reforçam a relevância da integração de medidas reportadas pelos doentes na avaliação dos resultados do tratamento. No âmbito dos modelos de cuidados de saúde baseados em valor, a incorporação de PROM permite complementar os resultados clínicos

Tabela 2 – Variação da pontuação do questionário *National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire 25* ao longo de 12 meses de tratamento anti-fator de crescimento endotelial vascular

Domínio	Avaliação inicial	Avaliação 12 meses	Varição
D01. Atividades ao perto	61,8	69,5	7,7
D02. Atividades ao longe	65,7	68,1	2,4
D03. Condução	80,3	70,6	-9,7
D04. Perceção da própria saúde	36,6	33,9	-2,7
D05. Perceção da própria visão	32,1	38,0	5,9
D06. Dor ocular	79,1	86,1	7,0
D07. Funcionamento social	81,5	78,7	-2,8
D08. Saúde mental	62,6	64,4	1,8
D09. Dificuldade em tarefas	66,2	71,8	5,6
D10. Dependência	82,4	82,3	-0,1
D11. Visão de cores	83,3	88,0	4,7
D12. Visão periférica	82,4	84,8	2,4
Score global	67,8	69,7	1,9
Tamanho da amostra (n)	78	78	



tradicionais, oferecendo uma perspetiva centrada no doente sobre o impacto funcional da doença e do tratamento.

Os nossos resultados estão de acordo com estudos prévios que demonstraram que os ganhos em acuidade visual medidos por ETDRS nem sempre refletem adequadamente a experiência funcional dos doentes. Jelin *et al* evidenciaram que apenas os doentes tratados no olho de melhor visão demonstraram melhorias significativas no NEI VFQ-25, apesar de haver melhoria da acuidade visual também nos tratados no olho de pior visão, realçando a importância do contexto binocular e da percepção global do doente.⁹⁻¹¹ No nosso estudo, esta variável não foi controlada, o que poderá justificar parte da discrepância entre a melhoria objetiva da acuidade visual e a melhoria reportada da funcionalidade visual.

Além disso, a insensibilidade de instrumentos genéricos de avaliação da qualidade de vida, como o EQ-5D, para captar alterações visuais foi já demonstrada tanto por Jelin *et al* como por Airody *et al*, sendo o NEI VFQ-25 considerado o instrumento mais sensível e específico para captar alterações relevantes do ponto de vista funcional e emocional no quotidiano dos doentes com DMI.⁹⁻¹² No nosso estudo, o NEI VFQ-25 permitiu identificar diferenças em domínios como leitura, visão periférica, dependência e atividades ao longe. A abordagem qualitativa de Schultz *et al* permitiu construir um modelo conceptual robusto para compreender os sintomas, limitações e impactos mais relevantes sentidos pelos doentes com DMI atrófica, incluindo a dependência nas atividades diárias, frustração e dificuldades de leitura e mobilidade.⁶ As dimensões identificadas

por estes autores encontram paralelo nos domínios que foram relevantes na nossa análise, sublinhando a importância de captar o que é valorizado pelos doentes, e não apenas os indicadores clínicos convencionais.

Do total, 41.3% dos doentes reportaram uma perceção de deterioração funcional visual. Este dado pode refletir fatores como progressão da doença, comorbilidades oculares, fadiga do tratamento ou discrepância entre as expectativas e os resultados obtidos. Estes achados reforçam a necessidade de uma comunicação clara, definição realista de objetivos terapêuticos e maior personalização do acompanhamento em contextos crónicos como a DMI.

Este estudo apresenta, no entanto, algumas limitações. A ausência de controlo para o olho tratado (melhor ou pior olho) pode ter influenciado os resultados percecionados da funcionalidade visual. Nos casos de tratamento bilateral, não foi possível atribuir de forma independente os resultados dos PROM a cada olho específico, uma vez que o questionário NEI VFQ-25 reflete a perceção funcional binocular do doente no seu quotidiano, refletindo a visão binocular e não sendo possível distinguir o contributo de cada olho individualmente. No presente estudo optou-se por incluir todos os olhos tratados, refletindo a realidade da prática clínica na DMI, onde a doença bilateral é frequente. Assim, a exclusão de casos bilaterais poderia limitar a representatividade dos resultados relativamente à prática clínica real. A interpretação clínica das variações observadas no NEI VFQ-25 é também limitada pela ausência de avaliação da diferença minimamente clinicamente importante. Por fim, a utilização de diferentes fármacos e diferentes protocolos terapêuticos entre os centros, embora reflita a prática clínica real, dificulta a comparação direta de eficácia entre regimes.

Estes resultados reforçam o valor da integração sistémica de PROM e CROM na avaliação dos resultados terapêuticos em DMI. No contexto dos modelos de cuidados de saúde baseados em valor, esta abordagem permite uma avaliação mais abrangente do impacto do tratamento, integrando não apenas os resultados clínicos objetivos, mas também a perceção funcional e a experiência do doente.

CONCLUSÃO

O tratamento da neovascularização macular com anti-VEGF resultou numa melhoria global da acuidade visual, funcionalidade visual e qualidade de vida dos doentes, refletida tanto nos resultados clínicos (CROM) como nos resultados reportados pelos próprios doentes (PROM). A análise integrada destes resultados reforça a importância de considerar a perceção do doente como fator fundamental

REFERÊNCIAS

- Hassell JB, Lamoureux EL, Keeffe JE. Impact of age related macular degeneration on quality of life. Br J Ophthalmol. 2006;90:593-6.
- Slakter JS, Stur M. Quality of life in patients with age-related macular degeneration: impact of the condition and benefits of treatment. Surv

a incluir na avaliação do sucesso terapêutico. A aplicação do modelo de cuidados de VBH revelou-se viável e pertinente no contexto nacional, permitindo uma avaliação mais abrangente da eficácia e do impacto real do tratamento. A continuidade da implementação de modelos VBH poderá contribuir para uma gestão mais eficiente, humanizada e centrada no que realmente importa aos doentes.

ACKNOWLEDGMENTS

Os autores declaram que foi utilizado o ChatGPT (OpenAI) como ferramenta de apoio à revisão linguística, incluindo gramática, ortografia e clareza do texto, não tendo sido utilizado para a geração de conteúdo científico, interpretação de dados ou conclusões. Após a utilização desta ferramenta, o conteúdo foi revisto e editado pelos autores, que assumem total responsabilidade pelo conteúdo.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

AGC: Conceção e desenho do estudo, aquisição de dados, interpretação dos resultados, redação do manuscrito.

AFM, RR, IF, FB: Aquisição de dados, interpretação dos resultados.

RL, AMC, ML, RS: Interpretação dos resultados, revisão crítica do manuscrito.

AC: Conceção e desenho do estudo, Interpretação dos resultados, revisão crítica do manuscrito.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

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

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

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

CONFLITOS DE INTERESSE

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

FONTES DE FINANCIAMENTO

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

- Ophthalmol. 2005;50:263-73.
3. Taylor DJ, Hobby AE, Binns AM, Crabb DP. How does age-related macular degeneration affect real-world visual ability and quality of life? A systematic review. *BMJ Open*. 2016;6:e011504.
 4. Chamberlain CX, Morga A, Song Y, Edwards ML, Anderson A, Sarathy K, et al. Impact of dry age-related macular degeneration on daily activities and quality of life: interview findings from patients and caregivers relative to a general population. *Clin Ophthalmol*. 2025;19:599-615.
 5. Boulanger-Scemama E, Querques G, About F, Puche N, Srour M, Mane V, et al. Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: a five year study of adherence to follow-up in a real-life setting. *J Fr Ophtalmol*. 2015;38:620-7.
 6. Schultz NM, Braunack-Mayer L, Schwartz J, Gaspar L. The patient experience: symptoms and impact of dry age-related macular degeneration. *Ophthalmol Ther*. 2021;10:151-64.
 7. Mercieca-Bebber R, King MT, Calvert MJ, Stockler MR, Friedlander M. The importance of patient-reported outcomes in clinical trials and strategies for future optimization. *Patient Relat Outcome Meas*. 2018;9:353-67.
 8. Fernández-Salido M, Alhambra-Borrás T, Casanova G, Garcés-Ferrer J. Value-based healthcare delivery: a scoping review. *Int J Environ Res Public Health*. 2024;21:134.
 9. Jelin E, Wisløff T, Jørstad ØK, Heiberg T, Moe MC. Patient-reported outcome measures in the management of neovascular age-related macular degeneration: a 1-year prospective study. *BMJ Open Ophthalmol*. 2019;4:e000353.
 10. Jelin E, Wisløff T, Moe MC, Heiberg T. Development and testing of a patient-derived questionnaire for treatment of neovascular age-related macular degeneration: dimensions of importance in treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2018;96:804-11.
 11. Schippert AC, Jelin E, Moe MC, Heiberg T, Grov EK. The impact of age-related macular degeneration on quality of life and its association with demographic data: results from the NEI VFQ-25 questionnaire in a Norwegian population. *Gerontol Geriatr Med*. 2018;4:2333721418801601.
 12. Airoyd A, Baseler HA, Seymour J, Allgar V, Mukherjee R, Downey L, et al. Treatment of age-related macular degeneration with aflibercept using a treat, extend and fixed protocol; a 4-year study of treatment outcomes, durability, safety and quality of life (an extension to the MATE randomised controlled trial). *Acta Ophthalmol*. 2024;102:e328-38.

Protocolo de Estudo Observacional: Gestão da Anemia em Dadores Alogénicos de Medula Óssea

Observational Study Protocol: Management of Anemia in Allogeneic Bone Marrow Donors

Mariana GRADIM ALVES AMORIM ¹, Ana Catarina RODRIGUES PEREIRA ², Sara PEREIRA BORGES LOPES ³,
Inês DE SOUSA NEVES ⁴, Lúcia Graciela MONTEIRO VIEIRA ³, Carla SILVA ⁴, Susana MARIA RONCON DE SOUSA ³
Acta Med Port 2026 May;39(5):340-343 • <https://doi.org/10.20344/amp.24267>

RESUMO

A colheita de medula óssea de dadores saudáveis voluntários para transplante alogénico, relacionado ou não relacionado, é considerada um procedimento seguro. Contudo, reconhece-se o impacto hematológico associado, incluindo a queda de hemoglobina, com potencial necessidade de suporte transfusional. De acordo com a política de vários centros de colheita, o dador colhe uma unidade de sangue autóloga que será reinfundida após a colheita de medula óssea, evitando os riscos associados à transfusão alogénica. No entanto, este procedimento tem riscos, tais como o desenvolvimento de anemia pré-colheita de medula óssea, infeção ou reação alérgica transfusional e custos associados. O objetivo do estudo é otimizar a gestão da anemia peri-colheita de medula óssea e identificar quais os dadores que podem beneficiar ou não da colheita de unidade de sangue autóloga. A população em estudo serão os dadores alogénicos de medula óssea do Instituto Português de Oncologia do Porto. O projeto divide-se em duas fases. A Etapa I (retrospectiva) envolve a recolha de dados de dadores alogénicos de medula óssea entre 2013 e 2023; a análise da cinética da hemoglobina antes e após a colheita, o uso de transfusão autóloga, suplementação e eventos adversos; a discussão dos resultados com as equipas envolvidas e a definição de novas estratégias. A Etapa II (prospetiva) destina-se à implementação das medidas definidas em dadores de medula óssea entre janeiro e junho de 2026, e à comparação dos resultados obtidos. Espera-se identificar perfis de dadores que beneficiam ou não da colheita de uma unidade de sangue autóloga, permitindo otimizar a prática clínica, reduzir riscos e custos e melhorar a recuperação hematológica.

Palavras-chave: Anemia/etiologia; Doadores de Sangue; Medula Óssea; Transfusão de Sangue Autóloga

ABSTRACT

Bone marrow harvesting from healthy voluntary donors for related or unrelated allogeneic transplantation is considered a safe procedure. However, its associated hematologic impact is well recognized, including a decrease in hemoglobin levels, with a potential need for transfusion support. In accordance with the policies of several donation centers, donors provide one unit of autologous blood that is reinfused after bone marrow collection, thereby avoiding the risks associated with allogeneic transfusion. Nevertheless, this practice carries risks such as the development of pre-bone marrow harvest anemia, infection or allergic transfusion reactions, and associated costs. The objective of this study is to optimize the management of peri-bone marrow harvest anemia and to identify which donors may or may not benefit from autologous blood unit collection. The study population will include allogeneic bone marrow donors from Instituto Português de Oncologia do Porto. The study is divided into two phases. Phase I (retrospective) involves collecting data from allogeneic bone marrow donors between 2013 and 2023; analyzing hemoglobin kinetics before and after harvesting, use of autologous transfusion, supplementation, and adverse events; discussing the results with the involved teams; and defining new strategies. Phase II (prospective) involves implementing the defined measures in bone marrow donors between January and June 2026 and comparing the resulting outcomes. It is expected that donor profiles that do or do not benefit from autologous blood unit collection will be identified, allowing optimization of clinical practice, reduction of risks and costs, and improvement of hematologic recovery.

Keywords: Anemia/etiologia; Blood Donors; Bone Marrow; Blood Transfusion, Autologous

INTRODUÇÃO

A colheita de medula óssea (MO) de dadores saudáveis voluntários é um procedimento que visa a obtenção de células progenitoras hematopoiéticas para transplante alogénico, relacionado ou não relacionado, com riscos potenciais mínimos para os dadores. Embora a dádiva seja considerada um procedimento seguro, reconhece-se o impacto hematológico associado, incluindo a queda de hemoglobina (Hb) e sintomas de fadiga, com potencial necessidade de suporte transfusional.

De acordo com a política de vários centros de colheita, o dador colhe uma unidade de sangue autóloga na primeira consulta, que é reinfundida após a colheita de MO, de for-

ma a compensar a queda de Hb relacionada com o procedimento, otimizar a recuperação pós-dádiva e evitar os riscos associados à transfusão de sangue alogénico.¹⁻³

Atualmente, no Instituto Português de Oncologia do Porto (IPOP), este processo realiza-se da seguinte forma: na consulta de avaliação inicial de dadores de MO, compete ao médico do Serviço de Terapia Celular (STC) a avaliação clínica e analítica do dador, incluindo dos valores hematínicos, e consequentemente a otimização hematológica do dador pré-colheita de MO, nomeadamente mediante suplementação de ferro, ácido fólico ou vitamina B12. Adicionalmente, este médico é responsável por solicitar

1. Serviço de Imunohemoterapia. Instituto Português de Oncologia do Porto. Porto. Portugal.

2. Serviço de Imunohemoterapia. Unidade Local de Saúde Trás-os-Montes e Alto Douro. Vila Real. Portugal.

3. Serviço de Terapia Celular. Instituto Português de Oncologia do Porto. Porto. Portugal.

4. Serviço de Anestesiologia. Instituto Português de Oncologia do Porto. Porto. Portugal.

✉ Autor correspondente: Mariana Gradim. marianagradim@gmail.com

Recebido/Received: 03/12/2025 - Aceite/Accepted: 16/02/2026 - Publicado Online/Published Online: 18/03/2026 - Publicado/Published: 02/05/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026



a colheita de uma unidade de sangue autóloga, que será colhida e armazenada no Serviço de Imuno-Hemoterapia, de acordo com os procedimentos institucionais de conservação e utilização de sangue, para eventual transfusão no pós-operatório imediato ou durante a colheita de MO.

No entanto, a colheita de unidade de sangue autóloga tem os seus riscos e desvantagens: descida do valor de Hb ou desenvolvimento de anemia previamente à colheita de MO; identificação incorreta da unidade de sangue autóloga; exposição do dador a risco de infeção ou reação alérgica transfusional; inutilização da unidade de sangue autóloga se a colheita de MO for adiada ou cancelada; custos associados à colheita, armazenamento e transfusão da unidade de sangue autóloga.¹ Assim, a real necessidade e benefício desta abordagem carecem de uma avaliação criteriosa pelo médico do STC, que deve contemplar a diferença de peso entre o dador e o recetor e o volume de MO previsto colher, bem como a Hb basal do dador. Contudo, é de salientar que, os critérios actuais para a colheita de unidade de sangue autóloga não estão claramente definidos.

O procedimento de colheita de MO, bem como o seguimento clínico e analítico do dador após a colheita são também da responsabilidade do médico do STC.

Por sua vez, o Serviço de Anestesiologia desempenha um papel central na segurança e bem-estar dos doadores durante a colheita de MO. A sua intervenção inclui a avaliação pré-anestésica, a estratificação do risco individual, a seleção da técnica anestésica mais adequada, o controlo hemodinâmico intraoperatório e a gestão rigorosa das perdas sanguíneas, bem como a decisão da necessidade de transfusão. A Anestesiologia é igualmente fundamental na recuperação pós-anestésica e no tratamento da dor, fatores que influenciam a estabilidade hemodinâmica e a cinética da Hb após o procedimento. A decisão de transfusão tem em consideração os valores de hemoglobina perioperatórios, a evolução hemodinâmica intraoperatória e a presença de sintomas clínicos compatíveis com anemia aguda, tais como instabilidade hemodinâmica, taquicardia persistente não explicada por outras causas, hipotensão ou sinais de hipoxia tecidual. Sempre que possível, é esperado que sejam privilegiadas estratégias de otimização fisiológica, incluindo gestão criteriosa de fluidoterapia e, no período perioperatório, a suplementação com ferro, de acordo com as reservas basais e o perfil do dador. O contributo da Anestesiologia é, portanto, essencial para compreender o impacto real da colheita de MO e para definir estratégias de otimização da gestão intraoperatória da anemia dos doadores em colaboração com o STC.

A implementação de programas de *Patient Blood Management*, incluindo a otimização hematológica do dador com recurso a terapêuticas alternativas à transfusão, a minimização das perdas hemáticas e a otimização da tolerância à

anemia em contexto pré, intra e pós-operatório, tem impacto na redução da necessidade de transfusões, na melhoria dos *outcomes* clínicos e na otimização dos recursos.⁴⁻⁶

Neste sentido, a articulação entre o serviço que define a necessidade de colheita de unidade de sangue autóloga (STC) e o serviço responsável pela gestão intraoperatória da anemia (Anestesiologia) é crucial para a definição de estratégias conjuntas de otimização da estabilidade hemodinâmica dos doadores e redução da necessidade de transfusão.

OBJETIVOS

Primário

Otimizar a gestão da anemia peri-colheita de MO e identificar quais os doadores que podem beneficiar ou não da colheita de unidade de sangue autóloga, reduzindo o risco e melhorando a sua recuperação.

Secundários

- Determinar a taxa de transfusão autóloga pós-colheita.
- Avaliar a variação da Hb entre o pré e o pós-procedimento.
- Caracterizar a utilização de suplementação com ferro.
- Identificar eventos adversos relacionados com transfusão ou colheita.

Desenho do estudo

O projeto divide-se em duas fases:

1. Etapa I – Avaliação retrospectiva

- Recolha de dados de doadores alogénicos submetidos a colheita de MO entre 2013 e 2023.
- Análise da cinética da Hb antes e após colheita, uso de transfusão autóloga, suplementação e eventos adversos.
- Apresentação dos resultados e discussão com as equipas envolvidas.

2. Etapa II – Aplicação prospetiva das novas estratégias

- Implementação das medidas definidas a partir dos resultados da Etapa I.
- Recolha e análise comparativa dos resultados obtidos.

Cronograma

- Setembro - outubro 2025: colheita de dados retrospectivos (Etapa I).
- Novembro 2025: análise de dados (Etapa I).
- Dezembro 2025: divulgação e publicação de artigo (Etapa I).
- Janeiro 2026: Reunião multidisciplinar entre os

serviços envolvidos e definição de estratégias (Etapa I).

- Janeiro - junho 2026: implementação prospetiva das novas estratégias (Etapa II).
- Julho - agosto 2026: análise comparativa de resultados (Etapa II).
- Setembro 2026: divulgação dos resultados em reunião multidisciplinar (Etapa II).

MÉTODOS

População e amostra

A população em estudo são os doadores alogénicos de medula óssea do IPOP. Na fase retrospectiva, serão incluídos todos os doadores alogénicos com registos laboratoriais e clínicos completos nos períodos pré e pós-colheita entre 2013 e 2023. O número de dádivas de medula óssea esperado por ano é de 10 - 12, correspondendo a 5% - 10% do total de colheitas de células progenitoras hematopoiéticas no STC por ano. A estimativa do tamanho da amostra é de $n = 120$.

A fase prospetiva incluirá os doadores alogénicos recrutados entre janeiro de 2026 e junho de 2026.

Crítérios de inclusão (Etapas I e II):

- Idade ≥ 18 anos.
- Dados completos de hemograma e registos clínicos nos momentos pré e pós-colheita.

Crítérios de exclusão (Etapas I e II):

- Doadores autólogos.
- Idade < 18 anos.

Variáveis em estudo

- Dados demográficos: sexo, idade, peso do dador e do recetor, altura, grau de parentesco com o recetor (relacionado ou não relacionado), data da colheita.
- Características do produto colhido: volume, hematócrito, número total de células.
- Hemograma e bioquímica pré e pós-colheita: Hb, hematócrito, eritrócitos, ferritina, transferrina, saturação de transferrina, ácido fólico e vitamina B12.
- Suporte: transfusão autóloga (sim/não; número de unidades), suplementação com ferro (via, dose, duração).
- Segurança: eventos adversos documentados.

Medidas de controlo dos dados

De acordo com o Regulamento Geral de Proteção de Dados - Regulamento (UE) 2016/679 do Parlamento e do Conselho,⁷ de 27 de abril de 2016 - n.º 1 do artigo 35.º, este Protocolo de Estudo foi alvo de uma avaliação de impacto sobre a proteção de dados, com parecer positivo do encarregado da proteção de dados do IPOP. Serão aplicadas as seguintes medidas:

1. Atribuir nova numeração não identificadora a cada variável (número do processo clínico institucional em base de dados exclusiva).
2. Recolher a idade em detrimento da data de nascimento.
3. Restringir o envio de bases de dados por email.
4. Limitar o acesso à base de dados a investigadores envolvidos no estudo e aos computadores internos do Serviço de Terapia Celular.
5. Estabelecer um prazo de conservação dos dados: até conclusão do estudo e publicação em revista científica que se prevê que aconteça num prazo máximo de um ano.

Análise estatística

A recolha dos dados resultará da consulta do processo interno do Serviço de Terapia Celular e do processo clínico eletrónico dos doadores.

Inicialmente, será realizada uma análise descritiva dos dados recolhidos em retrospectiva, com recurso ao Microsoft Excel® e ao IBM SPSS Statistics® versão 30.0, de acordo com o seguinte plano de análise de dados (Etapa I):

- Estatística descritiva para caracterização da amostra.
- Comparação da Hb e outros parâmetros entre T0 (consulta), T1 (pré-colheita), T2 (24h - 72h), T3 (7 - 14 dias) e T4 (28 - 42 dias).
- Impacto da colheita da unidade de sangue autóloga na Hb pré-colheita de MO.
- Quantificação da taxa de transfusões autólogas.
- Comparação dos níveis de Hb entre doadores que colheram ou não a unidade de sangue autóloga e que receberam ou não a autotransfusão.
- Comparação da diferença de peso entre o dador e o recetor e o volume de MO colhido em doadores que colheram ou não a unidade de sangue autóloga.
- Aplicação de modelos de regressão linear múltipla para controlo de potenciais fatores confundidores (tais como o sexo do dador, a diferença de peso corporal entre o dador e o recetor, a Hb basal e o volume de MO colhido).
- Utilização de um modelo de regressão logística multivariável para explorar preditores da necessidade de colheita da unidade de sangue autóloga, considerando a autotransfusão como variável dependente e a Hb basal, o volume de MO colhido, o sexo, o peso corporal e a diferença de peso entre o dador e o recetor como variáveis independentes.
- A perda sanguínea máxima admissível (MABL) será estimada pela fórmula de Gross, assumindo um volume sanguíneo de 70 mL/kg para homens e 65 mL/kg para mulheres, e um alvo de Hb de 9,0 g/dL.

- As estimativas de MABL serão comparadas com os volumes reais de colheita para identificar doadores em risco de Hb < 9,0 g/dL.
- Análise exploratória das reservas de ferro, com descrição da ferritina basal e pós-colheita, estratificação por ferritina basal < 50 vs ≥ 50 ng/mL e registo da suplementação oral com ferro.
- Associação entre uso de suplementação e recuperação da Hb.

Posteriormente, será efetuada uma comparação estatística com os resultados da fase prospetiva (Etapa II). Serão aplicados testes de significância apropriados (*t* de *Student*, qui-quadrado) com um nível de significância definido em $p < 0,05$. Será também realizada análise multivariada para identificação de fatores preditivos.

Resultados esperados

Identificação de perfis de doadores que beneficiam ou não da colheita de unidade de sangue autóloga, permitindo otimizar a prática clínica, reduzir riscos e custos, e melhorar a recuperação hematológica.

Limitações

Na análise retrospectiva, não serão incluídos doadores autólogos e doadores pediátricos, porque não se prevê a necessidade futura de colheita de medulas ósseas autólogas e o número de doadores em idade pediátrica não será suficientemente representativo para extrapolação de indicações/conclusões.

A comparação entre os períodos de 2013 - 2023 e janeiro - junho de 2026 pode introduzir um viés decorrente das alterações temporais, nomeadamente nos procedimentos

de colheita, no volume de atividade e nos critérios de seleção de doadores. Estas diferenças poderão exigir ajustes na análise estatística.

Questões éticas

A fase retrospectiva do estudo não envolve qualquer intervenção clínica nem recolha de dados identificáveis, pelo que não será necessário consentimento informado. Na fase prospetiva, será elaborado um formulário de informação ao participante, com recolha de consentimento informado, respeitando as normas éticas e legais em vigor.

REGISTO DO PROTOCOLO

Este Protocolo de Estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do IPOP [Ref. CES.116_25].

ACKNOWLEDGMENTS

As autoras declaram não ter utilizado ferramentas de inteligência artificial na elaboração do artigo.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

Todas as autoras contribuíram de igual modo para o manuscrito e aprovaram a versão final a ser publicada.

CONFLITOS DE INTERESSE

As autoras declaram não ter conflitos de interesse relacionados com o presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

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

REFERÊNCIAS

1. Mitrus I, Wilkiewicz M, Fidyk W, Ciomber A, Smagur A, Glowala-Kosinska M, et al. The impact of blood donation on bone marrow harvest efficiency. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57:507-9.
2. Lysák D, Hejretová L, Hrabětová M, Jindra P. Should we stop collecting the preoperative autologous blood before bone marrow harvest? *J Clin Med.* 2021;10:2134.
3. Del Fante C, Masiello F, Vaglio S, Lombardini L, Coluzzi S, Rondinelli MB, et al. A survey on preoperative autologous blood donation policy in bone marrow stem cell donors in Italy. *Blood Transfus.* 2023;21:337-44.
4. Valentini CG, Innocenti I, Pellegrino C, Draisci G, Teofili L. ATREMA group. Autologous transfusion requirements in bone marrow harvest: results of the ATREMA study. *Blood Transfus.* 2024;22:90-2.
5. Teofili L, Valentini CG, Bianchi M, Pellegrino C, Bellesi S, Chiusolo P, et al. Preoperative autologous blood donation in adult bone marrow donors: reappraisal of a single-centre experience. *Vox Sang.* 2019;114:762-8.
6. Farhadfar N, Murthy HS, Logan BR, Sees JA, Ayas M, Battiwalla M, et al. Impact of autologous blood transfusion after bone marrow harvest on unrelated donor's health and outcome: a CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55:2121-31.
7. Parlamento e Conselho Europeu. 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). *JO CE.* 2016;L:1-88.

Pheochromocytoma and Paraganglioma: Incidence and Comparative Analysis Between Familial and Sporadic Cases in a Portuguese Single Center

Feocromocitoma e Paraganglioma: Incidência e Análise Comparativa entre Casos Familiares e Esporádicos de um Centro Português

Patrícia da CUNHA BRITO ¹, Natacha PAIXÃO ², Diana BORGES DUARTE ¹
Acta Med Port 2026 May;39(5):344-348 • <https://doi.org/10.20344/amp.24192>

ABSTRACT

Pheochromocytomas and paragangliomas are rare neuroendocrine tumors, with an estimated incidence rate of two to eight cases per million people, and one of the highest heritability rates among neoplasms, with a genetic cause identified in approximately 40% of cases. This study analyzed cases diagnosed within the referral area of Unidade Local de Saúde de Braga between 2004 and 2024, aiming to estimate incidence, characterize the population, and compare sporadic and familial pheochromocytomas and paragangliomas. A total of 85 patients were identified, corresponding to 87 cases, with an average annual incidence of 5.3 cases per million between 2012 and 2024 and a rising trend over the study period. Genetic testing was performed in 61 patients, revealing 43 sporadic and 20 familial cases. The age at diagnosis was significantly lower in familial cases (43.4 ± 12.7 years; $p < 0.001$). Metastatic disease occurred only in patients with familial pheochromocytomas and paragangliomas, four and six years after diagnosis, while recurrences were observed exclusively in sporadic cases, with a median of seven years after complete remission. These findings highlight the importance of genetic testing and long-term follow-up in patients with pheochromocytoma and paraganglioma, given the risk of metastasis and recurrence even several years after the initial diagnosis.

Keywords: Neuroendocrine Tumors/epidemiology; Paraganglioma/diagnosis; Paraganglioma/epidemiology; Pheochromocytoma/diagnosis; Pheochromocytoma/epidemiology

RESUMO

Os feocromocitomas e paragangliomas são tumores neuroendócrinos raros, com uma incidência estimada entre dois e oito casos por milhão de pessoas, e uma das maiores taxas de hereditabilidade entre as neoplasias com causa genética, identificada em cerca de 40% dos casos. Este estudo analisou os casos diagnosticados na área de referência da Unidade Local de Saúde de Braga entre 2004 e 2024, com o objetivo de estimar a incidência, caracterizar a população e comparar feocromocitomas e paragangliomas esporádicos e familiares. Foram identificados 85 doentes (87 casos), com uma incidência média anual de 5,3 casos por milhão entre 2012 e 2024, e tendência crescente ao longo deste período. O estudo genético foi realizado em 61 doentes, tendo revelado 43 casos esporádicos e 20 familiares. A idade no momento do diagnóstico foi significativamente inferior nos casos familiares ($43,4 \pm 12,7$ anos; $p < 0,001$). A metastização ocorreu apenas em doentes com feocromocitomas e paragangliomas familiares, quatro e seis anos após o diagnóstico, enquanto as recidivas ocorreram exclusivamente nos casos esporádicos, com mediana de sete anos após remissão completa. Estes resultados reforçam a importância do estudo genético e do seguimento destes doentes a longo prazo, dado o risco de metastização e recidiva, mesmo vários anos após o diagnóstico inicial.

Palavras-chave: Feocromocitomas/diagnóstico; Feocromocitomas/epidemiologia; Paragangliomas/diagnóstico; Paragangliomas/epidemiologia; Tumores Neuroendócrinos/epidemiologia

Pheochromocytomas and paragangliomas (PPGL) are rare neuroendocrine tumors originating from chromaffin cells of the adrenal medulla or the sympathetic/parasympathetic paraganglia.¹ While many secrete catecholamines, responsible for classical clinical manifestations,^{1,2} others are non-secretory and detected due to mass effect or as incidental imaging findings.³

Pheochromocytomas and paragangliomas have the highest known heritability among neoplasms, with up to 40% linked to germline mutations in susceptibility genes. Genetic testing is recommended for all PPGL patients and for first-degree relatives of mutation carriers,⁴⁻⁶ as it distinguishes sporadic from familial forms. Sporadic PPGL typically appear later in life, are larger, and show lower metastatic and recurrence risk. Conversely, familial cases present earlier, often with smaller, multiple, and/or bilateral tumors, with

greater recurrence and metastatic potential.⁶⁻⁸

The low global incidence of PPGL, estimated at two to eight cases per million people per year, combined with its highly variable natural history, poses significant diagnostic challenges.¹ In Portugal, epidemiological, clinical and genetic data on PPGL remain scarce. This study aimed to estimate PPGL incidence within the Unidade Local de Saúde de Braga (ULS Braga) referral area, characterize this population, and investigate potential differences between sporadic and familial cases.

An observational, retrospective study was conducted, including patients diagnosed with PPGL between 2004 and 2024, with at least one consultation at ULS Braga. In patients with more than one tumor, subsequent tumors were considered new cases only when deemed unrelated to the preceding lesion.

1. Department of Endocrinology, Unidade Local de Saúde de Braga. Braga. Portugal.

2. Medical School, Universidade do Minho. Braga. Portugal.

✉ Autor correspondente: Patrícia da Cunha Brito. patriciacbrito@gmail.com

Recebido/Received: 05/11/2025 - Aceite/Accepted: 10/02/2026 - Publicado/Published: 04/05/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026



Statistical significance was defined as $p < 0.05$. Based on a 95% CI, 5% margin of error, and effect size of 0.5, the sample size for adequate statistical power was 260 cases.

A total of 85 patients were identified, with a mean follow-up of 5.7 ± 4.4 years. Two patients had two distinct tumors, totaling 87 PPGL cases. Of these, 75 were included in incidence analysis, and 63 in group comparisons (Fig. 1).

The mean annual incidence of PPGL was 5.3 cases per million people, ranging from 1.9 (2019/2020) to 10.9 (2023). Linear trend analysis revealed an annual increase of 0.41 cases per million.

The mean age at diagnosis was 54.3 years (ranging from 21 to 85 years), with 66.7% female patients. Most tumors were extra-adrenal, particularly of the head and neck (76.9%). Diagnosis was most often established based on symptoms (60.9%), followed by incidentaloma investigation (Table 1).

Sixty-one patients underwent genetic testing, of whom 42 (68.9%) were classified as sporadic and 19 (31.1%) as familial.

Mutations in the *SDHB* gene were the most frequent (11 patients), followed by *NF1* (three patients), *VHL* (two patients), and *RET*, *SDHD*, and *TMEM127* (one patient each). Familial cases were diagnosed at a significantly younger age, with no significant differences found regarding sex, clinical presentation, tumor size, or location. Multifocality was more frequent in familial PPGL, and both metastatic cases occurred in this group, four and six years after diagnosis (Table 1).

Three patients had a first-degree family history. In one of these cases, genetic testing identified a *SDHB* mutation, also detected in three additional family members.

Among 75 treated patients, 73 underwent curative-intent surgery, one received stereotactic radiotherapy, and one medical therapy. Reasons for absence of therapy included a decision for active surveillance in non-secretory PPGL and death prior to surgery. Complete remission occurred in 59 patients, while 16 had stable disease. Three recurrences occurred after a median of seven years, two in sporadic cases (Table 1). No significant differences were found in treatment or outcomes. At data collection, 80 patients were alive, with five deaths unrelated to the PPGL.

The identified mean annual incidence rate, and its upward trend, are consistent with published data.¹ The 2020 decline likely reflects the impact of COVID-19 pandemic on healthcare access, delaying diagnostic procedures. The overall rise may reflect both a true increase in disease occurrence and improvements in diagnostic accuracy, with greater imaging availability, adoption of metanephrine screening, and systematic monitoring of genetically predisposed individuals.^{3,10}

Although genetic testing is currently recommended

for all PPGL patients,⁶ 28.2% of individuals in this cohort were not tested, all managed outside the Endocrinology department. This underscores the importance of referral to specialized multidisciplinary care. Among tested patients, 31.1% had familial PPGL, which aligns with the reported hereditary basis.⁵

The only significant difference between groups was younger age at diagnosis in familial cases, likely reflecting both earlier onset and detection through screening of at-risk individuals. Contrary to some reports, no significant differences were observed regarding tumor size, focality, metastases, or recurrences.⁶⁻⁸ Interestingly, most recurrences were identified in sporadic cases. Although possibly attributable to the small sample size, undetected mutations not included in the genetic panel, limitations in variant interpretation, or acquired somatic alterations cannot be excluded.⁵

Finally, the relatively late onset of metastases and recurrence highlights the need for lifelong follow-up.

Study limitations include the small sample size, retrospective design, and potential underestimation of incidence, as patients treated outside ULS Braga may not have been captured. Nonetheless, this is, to our knowledge, the first Portuguese study to estimate PPGL incidence and compare familial and sporadic forms, covering a 20-year period. It provides valuable preliminary data to support future multi-center research.

Our findings highlight the heterogeneity of PPGL, underlining the need for systematic genetic testing and lifelong follow-up.

PREVIOUS AWARDS AND PRESENTATIONS

This study was conducted and presented within the scope of the MinhoMD 2 project at the Universidade do Minho Medical School, by the student Natacha Nair Freitas Paixão, during the 2024/2025 academic year.

ACKNOWLEDGMENTS

OpenAI® – ChatGPT was used to improve the clarity and fluency of the text. The model was not used to generate scientific content, interpret results, or formulate conclusions. After using this tool/service, the content was reviewed and edited by the authors, who assume full responsibility for the content.

The authors would like to thank the Director of the Department of Endocrinology, Olinda Marques, for granting permission to conduct this study within the department. They also wish to express their gratitude to the Universidade do Minho Medical School, particularly Jorge Diogo Silva and Sílvia Santos for their assistance with data analysis, and Gil Castro and Joana Palha for their support in data interpretation.

Table 1 – Characterization and comparison between groups (sociodemographic, clinical data, treatment and outcomes data)

	Total sample	n	Sporadic PPGL	n	Familial PPGL	n	p-value
Age at diagnosis, years, M ± SD	54.3 ± 15.13	87	57.4 ± 15.1	43	43.4 ± 12.7	20	< 0.001
Sex, n (%)		87		43		20	0.985
Female	58 (66.7)		30 (69.8)		14 (70.0)		
Male	29 (33.3)		13 (30.2)		6 (30.0)		
History of PPGL in a first-degree relative, n (%)		87		43		20	0.234
Yes	3 (3.4)		1 (2.3)		2 (10.0)		
No	84 (96.6)		42 (97.7)		18 (90.0)		
Clinical presentation, n (%)		87		43		20	0.169
Incidentaloma	32 (36.8)		14 (32.6)		6 (30.0)		
Screening in asymptomatic carriers	2 (2.3)		0		2 (10.0)		
Symptoms	53 (60.9)		29 (67.4)		12 (60.0)		
Young-onset hypertension	3 (5.7)		0		2 (16.7)		
Resistant hypertension	4 (7.5)		1 (3.4)		2 (16.7)		
Paroxysms	12 (22.6)		5 (17.2)		4 (33.3)		
Mass effect	29 (54.7)		15 (51.7)		4 (33.3)		
Other ^a	11 (20.8)		9 (31.0)		2 (16.7)		
Secretory phenotype, n (%)		64		39		15	
Adrenergic	22 (34.4)		12 (30.8)		5 (33.3)		
Noradrenergic	14 (21.9)		8 (20.5)		3 (20.0)		
Dopaminergic	2 (3.1)		2 (5.1)		0		
Non-secretory	26 (40.6)		17 (43.6)		7 (46.7)		
Location, n (%)		87		43		20	0.972
Adrenal	35 (40.2)		17 (39.5)		8 (37.5)		
Extra-adrenal	52 (59.8)		26 (60.5)		12 (60.0)		
Focality, n (%)		87		43		20	0.090
Unifocal	70 (80.5)		42 (97.7)		17 (85.0)		
Multifocal	17 (19.5)		1 (2.3)		3 (15.0)		
Size, mm, median (IQR)	33.0 (23.5)	81	35.0 (24.0)	43	27.5 (19.3)	20	0.060
Metastases, n (%)		87		43		20	0.097
Yes	2 (2.3)		0		2 (10.0)		
No	85 (97.7)		43 (100.0)		18 (90.0)		
Treatment, n (%)		86		43		20	
Yes	75 (87.2)		35 (81.4)		18 (90.0)		
No	11 (12.8)		8 (18.6)		2 (10.0)		
Status after treatment, n (%)		75		35		18	0.482
Complete remission	59 (72.0)		26 (74.3)		12 (66.7)		
Stable disease	16 (28.0)		9 (25.7)		6 (33.3)		
Recurrence, n (%)		59		26		12	0.543
Yes	3 (5.1) ^b		2 (7.7)		0		
No	56 (94.9)		24 (92.3)		12 (100.0)		
Vital status, n (%)		85		43		20	1.000
Alive	80 (94.1)		41 (95.3)		20 (100.0)		
Deceased	5 (5.9)		2 (4.7)		0		

a: Cervical swelling, abdominal pain, cardiac manifestations, hypertensive crisis.

b: One without genetic test.

IQR: interquartile range; M: mean; mm: millimeter; n: absolute frequency; SD: standard deviation; %: relative frequency.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

PCB: Data analysis and interpretation, drafting of the manuscript.

NP: Study design, data collection, analysis and interpretation, critical review of the manuscript.

DBD: Study design, data analysis and interpretation, critical review of the manuscript.

All authors approved the final version of the manuscript and are accountable for the accuracy and integrity of the work.

PROTECTION OF HUMANS AND ANIMALS

The authors declare that the procedures were followed according to the regulations established by the Clinical Research and Ethics Committee and to the Helsinki Declaration of the World Medical Association updated in October 2024.

REFERENCES

- Garcia-Carbonero R, Matute Teresa F, Mercader-Cidoncha E, Mitjavila-Casanovas M, Robledo M, Tena I, et al. Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Clin Transl Oncol*. 2021;23:1995-2019.
- Geroula A, Deutschbein T, Langton K, Masjkur J, Pamporaki C, Peitzsch M, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: clinical feature-based disease probability in relation to catecholamine biochemistry and reason for disease suspicion. *Eur J Endocrinol*. 2019;181:409-20.
- Aggarwal S, Prete A, Chortis V, Asia M, Sutcliffe RP, Artl W, et al. Pheochromocytomas most commonly present as adrenal incidentalomas: a large tertiary center experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;109:e389-96.
- Nölting S, Bechmann N, Taieb D, Beuschlein F, Fassnacht M, Kroiss M, et al. Personalized management of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Rev*. 2022;43:199-239.
- Jhavar S, Arakawa Y, Kumar S, Varghese D, Kim YS, Roper N, et al. New insights on the genetics of pheochromocytoma and paraganglioma and its clinical implications. *Cancers*. 2022;14.
- Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1915-42.
- Lider Burciulescu SM, Randon C, Duprez F, Huvenne W, Creytens D, Claes KB, et al. Clinical presentation of sporadic and hereditary pheochromocytoma/paraganglioma. *Endocr Oncol*. 2023;3:e220040.
- Chung R, O'Shea A, Sweeney AT, Mercaldo ND, McDermott S, Blake MA. Hereditary and sporadic pheochromocytoma: comparison of imaging, clinical, and laboratory features. *AJR Am J Roentgenol*. 2022;219:97-109.
- Fundação Francisco Manuel dos Santos. População residente por sexo e grupo etário. PORDATA. 2025. [cited 2025 Feb 27]. Available from: <https://www.pordata.pt/pt/estatisticas/populacao/populacao-residente/populacao-residente-por-sexo-e-grupo-etario>.
- Berends AM, Buitenwerf E, de Krijger RR, Veeger N, van der Horst-Schrivers AN, Links TP, et al. Incidence of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma in the Netherlands: a nationwide study and systematic review. *Eur J Intern Med*. 2018;51:68-73.

DATA CONFIDENTIALITY AND AVAILABILITY

The authors declare having followed the protocols in use at their working center regarding patients' data publication. No additional data is available.

CONFLICTS OF INTEREST

PCB received payment or honoraria for lectures, presentations, speakers' bureaus, manuscript writing or educational events from Academia PNA; received support for attending meetings and/or travel from Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.


All other authors have no conflicts of interest to declare.

FUNDING SOURCES

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

Prenatal Diagnosis of Cartilage-Hair Hypoplasia: A Narrative Review

Diagnóstico Pré-natal da Hipoplasia Cartilagem-Cabelo: Uma Revisão Narrativa

Catarina PORTELA CARVALHO , Inês ALVES ^{2,3}, Carolina LEMOS ^{2,4,5}, Luís GUEDES-MARTINS ^{1,6,7}
Acta Med Port 2026 May;39(5):349-356 • <https://doi.org/10.20344/amp.23497>

ABSTRACT

Cartilage-hair hypoplasia is a rare autosomal recessive skeletal dysplasia. It is particularly prevalent in the Finnish and Amish populations but increasing reports have been documented worldwide. It is caused by pathogenic variants in the *RMRP* gene. The clinical presentation is highly variable and may include short-limbed short stature, metaphyseal abnormalities, hypotrichosis, and immune deficiency, among other features. Some of the manifestations may present early in the prenatal period and ultrasound assessment is often the tool that raises suspicion for this condition. This review aims to summarize the current knowledge regarding the prenatal diagnosis of cartilage-hair hypoplasia, focusing on its molecular basis and the role of imaging and genetic testing. A comprehensive literature search was conducted in the PubMed/MEDLINE database using the terms 'Prenatal diagnosis', 'Cartilage-hair hypoplasia', 'Skeletal dysplasias', 'Osteochondrodysplasias' and '*RMRP* mutation'. Prenatal diagnosis of this condition remains challenging, as ultrasound findings may overlap with other skeletal dysplasias, including lethal forms. Lethality predictors and the potential of molecular testing are also explored. A structured prenatal approach, combined with timely genetic counselling, may allow for an earlier diagnosis and support informed reproductive decisions. Given the recent advances in reproductive technologies and the potential impact of cartilage-hair hypoplasia on affected individuals, this condition should be actively considered in future studies addressing the prenatal diagnosis of skeletal dysplasias.

Keywords: Hair; Osteochondrodysplasias; Prenatal Diagnosis

RESUMO

A hipoplasia cartilagem-cabelo é uma displasia óssea rara, com hereditariedade autossômica recessiva. Embora seja particularmente prevalente nas populações finlandesa e Amish, verificam-se cada vez mais casos documentados noutras populações. A doença é causada por variantes patogénicas no gene *RMRP*. A apresentação clínica é muito variável e pode incluir baixa estatura com membros curtos, alterações metafisárias, hipotricose e imunodeficiência, entre outras manifestações. Alguns achados podem apresentar-se precocemente no período pré-natal e a avaliação ecográfica é, muitas vezes, a ferramenta que levanta suspeição para esta doença. O propósito desta revisão é sintetizar a literatura existente sobre o diagnóstico pré-natal da hipoplasia cartilagem-cabelo, focando-se na sua base molecular e no papel da imagem e dos testes genéticos. Foi realizada pesquisa na base de dados PubMed/MEDLINE usando os termos '*Prenatal diagnosis*', '*Cartilage-hair hypoplasia*', '*Skeletal dysplasias*', '*Osteochondrodysplasias*' e '*RMRP mutation*'. O diagnóstico pré-natal desta doença permanece um desafio, visto que os achados ecográficos podem coincidir com os de outras displasias ósseas, nomeadamente formas letais. A discussão incluiu também preditores de letalidade e o potencial dos testes moleculares. Uma abordagem estruturada na avaliação pré-natal desta patologia, combinada com aconselhamento genético atempado, pode permitir um diagnóstico mais precoce e auxiliar as famílias nas decisões reprodutivas. Dado os avanços recentes nas tecnologias reprodutivas e o potencial impacto que a hipoplasia cartilagem-cabelo pode ter nos indivíduos afetados, esta patologia deve ser ativamente considerada em estudos futuros que explorem o diagnóstico pré-natal das displasias esqueléticas.

Palavras-chave: Cabelo; Diagnóstico Pré-natal; Osteocondrodismplasias

INTRODUCTION

Cartilage-hair hypoplasia (CHH) is a rare autosomal recessive disorder first described in 1965 by McKusick *et al*¹ among the Amish community. The global prevalence is challenging to determine due to the condition's rarity and frequent underdiagnosis; however, in certain populations – such as the Finnish and the Old Order Amish – it has been reported at approximately 1 in 23 000 births and 1 - 2 in 1000 births, respectively.²⁻⁴ It is caused by pathogenic variants in the *RMRP* gene, which encodes the RNA component of the mitochondrial RNA-processing endoribonuclease, involved in cell proliferation and differentiation.² Within

the nosology of genetic skeletal disorders, CHH is classified among the metaphyseal dysplasias.⁵ The disease is characterized by short-limbed short stature and extra-skeletal manifestations such as hypotrichosis and variable degrees of immune dysfunction. There is also an increased risk for anemia, recurrent infections, Hirschsprung disease and malignancy.^{2,4,6} Fetal diagnosis is difficult, considering that the ultrasound findings resemble other skeletal dysplasias (SD). Some of the first prenatal manifestations include micromelia (shortening of all segments of the limbs), bowing of the long bones and delay in the thorax growth.⁷⁻⁹ These

1. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS). Universidade do Porto. Porto, Portugal.
2. National Association for Skeletal Dysplasias (ANDO Portugal). Évora, Portugal.
3. Comprehensive Health Research Centre (CHRC). School of Health and Human Development. Universidade de Évora. Évora, Portugal.
4. Unit for Multidisciplinary Research in Biomedicine (UMIB). Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS). Universidade do Porto. Portugal.
5. Laboratory for Integrative and Translational Research in Population Health (ITR). Porto, Portugal.
6. Fetal Medicine Unit. Centro Materno Infantil do Norte. Porto, Portugal.
7. Woman and Reproductive Medicine Department. Serviço de Obstetrícia. Unidade Local de Saúde de Santo António. Centro Materno Infantil do Norte. Porto, Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Catarina Portela Carvalho. up201907384@up.pt

Revisão por/Reviewed by: André M. Travessa

Recebido/Received: 06/06/2025 - **Aceite/Accepted:** 06/10/2025 - **Publicado Online/Published Online:** 12/01/2026 - **Publicado/Publicated:** 04/05/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026



abnormalities are most often detected during the second trimester; however, the timing of presentation varies in the literature.^{2,4-7}

The purpose of this article is to review the current knowledge on the prenatal diagnosis of this condition, focusing on the available techniques, their limitations and clinical implications. Early diagnosis is crucial to allow parents to make informed decisions regarding possible medical interventions and to guide the management of future pregnancies. Further characterizing the genotype-phenotype correlations may improve the prediction of disease severity and support a multidisciplinary approach to address potential complications.

The general process of prenatal assessment of a condition involves various techniques applied to screening and diagnosis. Screening encompasses serum analysis, ultrasonography, cell-free DNA testing and carrier studies. Imaging modalities such as magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT) can also provide relevant information in selected cases. For diagnostic purposes, the procedures available during the prenatal period include chorionic villus sampling, amniocentesis and fetal blood sampling, the latter being rarely used due to a higher risk of fetal loss.¹⁰ Through these techniques, it is possible to conduct diagnostic tests such as karyotyping, chromosome microarray analysis (CMA), targeted mutation testing and

next-generation sequencing (NGS) panels. The NGS technology also enables tests such as whole exome sequencing (WES) and whole genome sequencing (WGS).¹⁰

Some of these techniques could potentially be applied to CHH, which will be further discussed.

METHODS

To develop this narrative review, we performed a literature search in the PubMed/MEDLINE database. Articles in English published within the last 30 years, between 1995 and March 2025, were considered. Combining the terms 'Cartilage-hair hypoplasia' and 'Prenatal diagnosis' in these platforms yielded nine results, mainly case reports, which emphasizes the lack of literature on this topic. Additional search terms used were 'Skeletal dysplasias', 'Osteochondrodysplasias' and 'RMRP mutation' combined, using Boolean operators. To further corroborate the findings, some articles referenced in the selected articles were also included in the final review, among which was the original CHH report in 1965. No restrictions were placed on study design. In total, 36 articles were included as shown in Fig. 1.

RESULTS

Molecular basis and clinical significance

To better understand the prenatal diagnostic approach of CHH, it is important to clarify its molecular basis and

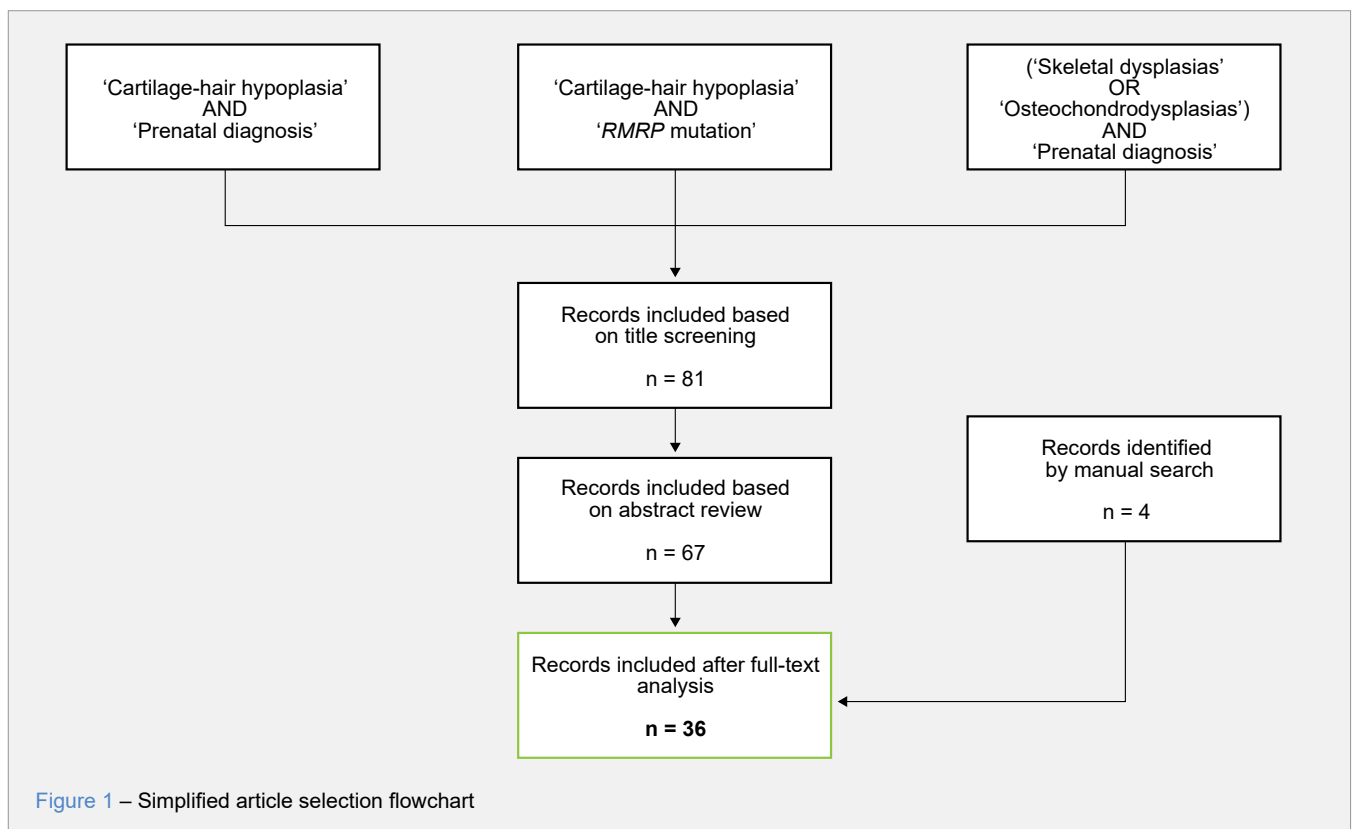


Figure 1 – Simplified article selection flowchart

risk. Several predictors have been described in the literature, with different sensitivity rates.¹⁹⁻²¹ Among the most significant are a chest-to-abdominal circumference ratio of less than 0.6 and a femur length-to-abdominal circumference ratio of less than 0.16.²⁰ Additional factors include femur length-to-biparietal diameter ratio, micromelia more than three standard deviations below the mean, the presence of polyhydramnios or hydrops, abnormal bone mineralization, and marked bowing or fractures.^{19,21} Of note, linear femur measurements may be affected by bowing which could lead to inaccurate estimates of true femur length.²¹

SD lethality seems to correlate more with pulmonary hypoplasia resultant from small chest circumference than with limb shortening.^{20,21} Therefore, fetal lung volumes and chest-to-abdominal circumference ratio are important to assess the risk of lethal pulmonary hypoplasia.¹⁹ However, some SD, such as osteogenesis imperfecta type IV or achondroplasia, may present with a small thorax but are not invariably lethal. In such cases, neonatal respiratory compromise may still occur, requiring close monitoring.^{19,20}

Ultrasound may also reveal additional findings, such as facial abnormalities, malformed digits or vertebral anomalies, that help distinguish SD with overlapping features. As an example, campomelic dysplasia commonly presents with hypoplastic or absent scapula, which can help distinguish it from other conditions associated with long bone bowing, such as CHH.^{19,21}

Phenotypical variability is a characteristic of CHH and it can be noted even in the prenatal period. Abnormalities have been reported as early as 12 and 15 weeks of gestation^{7,22}, others only toward the end of the third trimester^{6,17} and some are only detected after birth.^{15,23,24}

Hall *et al*⁷ reported a case series in 2021 of three sibling fetuses presenting at 12 weeks with abnormal ultrasound findings. The parents were healthy, non-consanguineous, and had a healthy daughter. Thoracic and abdominal circumferences were in the 5th percentile, and long bones were below the 5th percentile and bowed. Increased nuchal translucency was also noted. The pregnancy was terminated due to suspicion of severe skeletal dysplasia and poor prognosis, despite normal chromosomal testing. Postmortem radiographs and autopsies confirmed bowed, shortened long bones, as well as a small thorax with mild rib shortening. Additional findings included trident-shaped acetabula, narrow sacrosciatic notches and flattened vertebral bodies. Thanatophoric dysplasia (a severe and typically lethal skeletal dysplasia) was suspected, but genetic testing revealed pathogenic *RMRP* variants instead, consistent with CHH diagnosis.⁷

Crahes *et al*¹⁴ describe another case of a couple with two healthy children, in whom routine ultrasound during their third pregnancy showed findings consistent with a SD.

Marked limb shortening was detected at 23 weeks of gestation and mild macrocrania at 26 weeks. *FGFR3* testing for achondroplasia was negative. At 31 weeks, ultrasound confirmed bowed femora with absent bone growth. Termination of pregnancy was carried out due to suspected severity of the condition and an autopsy was performed. In addition to confirming bilateral rhizomelic (proximal) limb shortening, post-mortem findings revealed thymic hypoplasia with immune dysfunction, which pointed towards CHH. Pathogenic *RMRP* variants were identified through genetic analysis, confirming the diagnosis.¹⁴

The case described by Dungan *et al*⁸ illustrates that in families with a previous child affected by CHH, ultrasound may allow recognition of recurrence in subsequent pregnancies. While this case was reported before the widespread use of molecular diagnostics, ultrasound still represents the first tool to raise suspicion, with genetic testing subsequently enabling confirmation when a familial variant has been identified.⁸

Apart from the role of two-dimensional ultrasonography, other imaging modalities have been described in the context of SD. Three-dimensional ultrasound allows for enhanced visualization of facial abnormalities and may aid in the differential diagnosis of SD with distinctive craniofacial features.^{19,20} Fetal MRI may provide greater accuracy than ultrasound in fetal morphological assessment and is considered safe for both fetus and mother.²⁵ It may be useful for fetal spine evaluation in suspected vertebral malformations and for assessing lung volumes, particularly when findings are inconclusive or in late pregnancy.^{20,21} Gilligan *et al*²⁶ corroborate this and propose that fetal MRI also provides relevant findings regarding the brain, calvarium and cartilage, possibly allowing for earlier genetic counselling and testing.²⁶

In contrast, *in utero* radiographs do not offer any advantage in prenatal SD diagnosis and require unnecessary exposure to radiation.¹⁹ Nevertheless, in the postnatal setting, X-rays remain, along with genetic testing, the gold standard for CHH diagnosis.⁴

Despite also involving ionizing radiation, low-dose CT has been reported in the literature in the context of SD, as a potential tool to improve diagnostic accuracy, due to higher skeletal resolution.^{19,27} In one prospective study, it correctly diagnosed SD in 17 out of 19 fetuses suspected through ultrasound, with postnatal confirmation differing in only one infant. This technique showed a higher specificity and positive predictive value than ultrasound alone.²⁷ Low-dose CT has also been reported as a complement to ultrasound in cases of achondroplasia and hypochondroplasia, among other skeletal dysplasias.²⁸

To the best of our knowledge, there are no published reports on the use of these alternative imaging modalities in

scarcely explored in the literature. When a familial causal variant is known, targeted testing can be performed through invasive methods in subsequent pregnancies to assess potential recurrence.^{9,17} When ultrasound suggests features compatible with SD, the priority is to rule out lethal conditions, such as thanatophoric dysplasia and osteogenesis imperfecta type II.^{19,35} Next-generation sequencing panels that include the *RMRP* gene, WES or WGS may be able to identify *RMRP* pathogenic variants, but the role of molecular testing in the prenatal period is still debated.¹⁹ Savarirayan *et al*¹⁹ argued that these comprehensive tests could have long turnaround times and that results might not be available before delivery. However, with recent technological advances, results can now be obtained much faster, reducing this limitation. In non-lethal conditions such as CHH, it may still be reasonable to defer testing to the postnatal period, when sampling can be performed with lower risk compared to invasive prenatal procedures.^{19,31}

It is important to note that exome sequencing does not include the whole genome, it only assesses exon regions, which are involved in protein coding. Therefore, the information provided can be incomplete, and data from promoter and enhancer regions may also be missed.³⁶ Given that the *RMRP* gene encodes a non-coding RNA and that variants can arise in the promoter region, this may explain why CHH

was not identified in the recent SD studies evaluating the role of NGS panels and WES. Moreover, coverage of the *RMRP* locus can be suboptimal in WES, NGS panels, and carrier screening tests, which may explain reported diagnostic failures.²⁹⁻³¹ Genome sequencing is also a possible approach, although it remains more costly and less readily available.⁴

Considering the growing interest in non-invasive techniques for prenatal diagnosis and the fact that CHH is a monogenic disorder, it seems plausible to hypothesize that testing through cell-free fetal DNA might be possible in the future.^{19,32}

The proposed diagnostic algorithm (Fig. 2) outlines a prenatal approach to CHH suspicion, depending on whether *RMRP* pathogenic variants are known. If there is a positive family history and ultrasound findings suggest recurrence, invasive testing may confirm the diagnosis. When there is no known history, the priority is to assess lethality, focusing on specific ratios and signs of pulmonary hypoplasia. Clinicians should be aware that CHH can present early with a small thorax and bowed femora, and yet not be lethal. If findings do not suggest a lethal dysplasia, molecular testing may be possible prenatally or deferred. This algorithm encompasses a general framework, but decisions should be individualized.

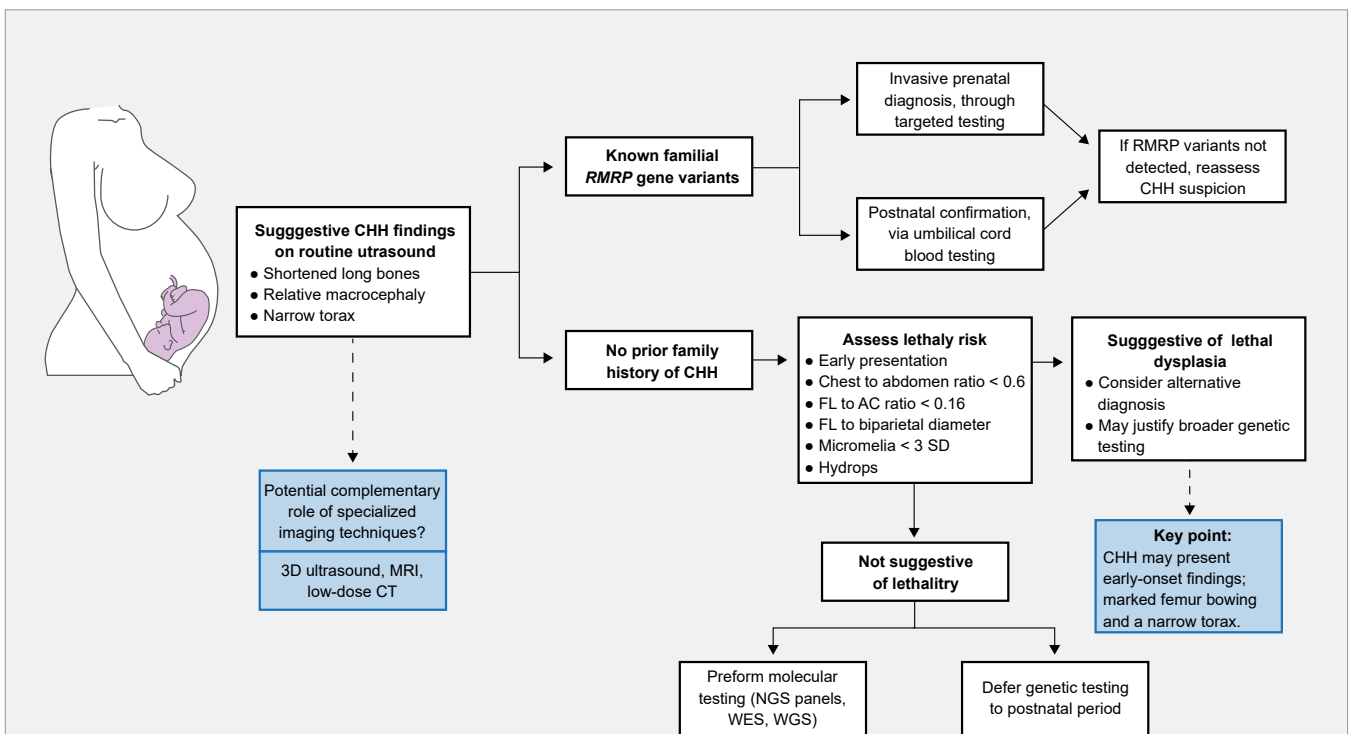


Figure 2 – Diagnostic approach for prenatal CHH evaluation

AC: abdominal circumference; CHH: cartilage-hair hypoplasia; CT: computed tomography; FL: femur length; MRI: magnetic resonance imaging; NGS: next-generation sequencing; SD: standard deviation; WES: whole exome sequencing; WGS: whole genome sequencing; 3D: three-dimensional.

- Immunologic heterogeneity in 2 cartilage-hair hypoplasia patients with a distinct clinical course. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2023;33:263-70.
24. Uchida N, Ishii T, Nishimura G, Sato T, Kuratsuji G, Nagasaki K, et al. RMRP-related short stature: a report of six additional Japanese individuals with cartilage hair hypoplasia and literature review. *Am J Med Genet A.* 2024;194:e63562.
 25. Berceanu C, Gheonea IA, Vlădăreanu S, Cîrstoiu MM, Vlădăreanu R, Mehedințu C, et al. Ultrasound and MRI comprehensive approach in prenatal diagnosis of fetal osteochondrodysplasias. Cases series. *Med Ultrason.* 2017;19:66.
 26. Gilligan LA, Calvo-Garcia MA, Weaver KN, Kline-Fath BM. Fetal magnetic resonance imaging of skeletal dysplasias. *Pediatr Radiol.* 2020;50:224-33.
 27. Waratani M, Ito F, Tanaka Y, Mabuchi A, Mori T, Kitawaki J. Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasia using 3-dimensional computed tomography: a prospective study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21:662.
 28. Waratani M, Hasegawa T, Shimura K, Tanaka Y, Ito F, Takahata A, et al. Prenatal diagnosis of achondroplasia and hypochondroplasia using three-dimensional computed tomography: a case series at a single institution. *Quant Imaging Med Surg.* 2024;14:9543-51.
 29. Cui L, Hu H, Zhai X, Qi M, Liu Y, Han C, et al. Analysis of a series of 26 cases with prenatal skeletal dysplasia via multiplatform genetic detection. *Mol Genet Genomic Med.* 2025;13:e70062.
 30. Jiang M, Zhang B, Wang J, Qiao W, Mao X, Yu B. Sequential prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasia: a cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2025;104:860-74.
 31. Han J, Yang Y, He Y, Liu W, Zhen L, Pan M, et al. Rapid prenatal diagnosis of skeletal dysplasia using medical trio exome sequencing: benefit for prenatal counseling and pregnancy management. *Prenat Diagn.* 2020;40:577-84.
 32. Sirica R, Ottaiano A, D'Amore L, Ianniello M, Petrillo N, Ruggiero R, et al. Advancing non-invasive prenatal screening: a targeted 1069-gene panel for comprehensive detection of monogenic disorders and copy number variations. *Genes.* 2025;16:427.
 33. Chitty LS, Khalil A, Barrett AN, Pajkrt E, Griffin DR, Cole TJ. Safe, accurate, prenatal diagnosis of thanatophoric dysplasia using ultrasound and free fetal DNA. *Prenat Diagn.* 2013;33:416-23.
 34. Vivanti AJ, Costa JM, Rosefort A, Kleinfinger P, Lohmann L, Cordier AG, et al. Optimal non-invasive diagnosis of fetal achondroplasia combining ultrasonography with circulating cell-free fetal DNA analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53:87-94.
 35. Stembalska A, Dudarewicz L, Śmigiel R. Lethal and life-limiting skeletal dysplasias: selected prenatal issues. *Adv Clin Exp Med.* 2021;30:641-7.
 36. Liu Y, Wang L, Yang YK, Liang Y, Zhang TJ, Liang N, et al. Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasia using targeted next-generation sequencing: an analysis of 30 cases. *Diagn Pathol.* 2019;14:76.

and severe hyperglycemia: pH 7.07 (7.35 - 7.45), pO₂ 105 mmHg (80 - 100), pCO₂ 10.5 mmHg (35 - 45), glucose 808 mg/dL, HCO₃ 6.5 mEq/L (22 - 26), lactate 3.40 mmol/L (0.5 - 1.5), anion gap 28.3 mmol/L (7 - 16). Serum ketones were 5.9 mmol/L (< 0.6).

She was diagnosed with diabetic ketoacidosis (DKA), referred to the emergency department and subsequently transferred to the Intensive Care Unit. Table 1 summarizes her blood test results, which revealed acute kidney injury and leukocytosis with neutrophilia. Septic screen (urine, blood cultures, chest x-ray) was unremarkable. Abdominal computed tomography (CT) scan showed no pancreatic masses.

The laboratory results for evaluation of DM are summarized in Table 2. The results showed an HbA_{1c} of 7.6%, glucose 308 mg/dL, C-peptide 0.17 ng/mL (1.1 - 4.4) and the immunological blood tests for autoimmune diabetes (anti-islets of Langerhans antibodies, anti-insulin, anti-glutamic acid decarboxylase, and anti-zinc transporter) were negative.

She was diagnosed with ICI-induced DM and treated with intravenous fluids and continuous insulin infusion. Following the resolution of DKA and resumption of oral intake, she was transferred to the ward under the care of the Endocrinology department.

A basal-bolus insulin regimen was initiated, and a con-

tinuous glucose monitoring device was placed. After 18 days of hospitalization, the patient was discharged.

The patient maintained acceptable metabolic control, with an HbA_{1c} of 7.8% at the last endocrinology appointment.

The oncology team decided to suspend dostarlimab and request restaging tests. A whole-body FDG PET/CT scan revealed resolution of peritoneal disease, with no new recurrence at other sites, suggesting a response to the treatment with dostarlimab. Adjuvant hormone therapy was proposed, but the patient preferred to remain under surveillance.

DISCUSSION

Dostarlimab has been approved for the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer.⁵

It has been suggested that the PD-1 pathway plays a role in preventing the development of immune-mediated DM and blocking PD-1 or PD-L1 disrupts this immunoregulatory process.⁶

Owing to the rapid β cell dysfunction, the characteristic features of ICI-induced DM include a rapid onset, marked by a short period of hyperglycemia, often accompanied by relatively low HbA_{1c} levels (7% - 8%), a low or undetectable C-peptide and a high incidence of DKA.⁷⁻⁹ Islet autoantibodies are positive in about 50% of cases.

In the reported case, the presentation of DKA at diagnosis, along with relatively low levels of HbA_{1c} and C-peptide, suggests that the patient's diabetes is most likely due to deficient insulin production from impaired beta cell function, like immune-mediated DM.

Due to its sudden onset, prompt diagnosis and intervention are essential to improve prognosis. Essential components of DKA management include continuous insulin infusion and aggressive fluid resuscitation.¹⁰ Immune checkpoint inhibitor (ICI)-induced diabetes *mellitus* results in a permanent insulin-dependent state, even after discontinuation of ICI therapy.^{11,12}

Guidelines from the European Society for Medical Oncology and the American Society of Clinical Oncology recommend withholding ICI therapy until the patient is clinically stabilized.^{10,13} In our case report, the patient showed resolution of peritoneal disease and dostarlimab was not resumed.

Table 1 – Laboratory results on day one of Intensive Care Unit

Blood test	Value	Reference range
Haemoglobin (g/dL)	12.7	12 - 15
Leucocytes (x10 ⁹ /L)	15.0	4 - 10
Neutrophils (x10 ⁹ /L)	12.6	1.5 - 8
Serum glucose (mg/dL)	775	74 - 106
Sodium (mmol/L)	132	136 - 145
Potassium (mmol/L)	5	3.5 - 5.1
Chloride (mmol/L)	89	98 - 107
Urea (mg/dL)	105	17 - 49
Creatinine (mg/dL)	1.67	0.5 - 0.9
Estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m ²)	31	> 90
C-reactive protein (mg/dL)	0.57	< 0.50
Procalcitonin (mg/dL)	0.05	< 0.1

Table 2 – Laboratory evaluation of diabetes *mellitus*

Blood test	Value	Reference range
Glucose (mg/dL)	308	74 - 106
HbA _{1c} (%)	7.6	< 5.7
Peptide C (ng/dL)	0.17	1.1 - 4.4

Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Thyroidal, Pancreatic, and Pituitary Dysfunction: Diagnostic Challenges in a Cancer Patient

Disfunção Tiroideia, Pancreática e Hipofisária Secundária a Inibidores de Checkpoint Imunitário: Desafios Diagnósticos num Doente Oncológico

Sara GIL DOS SANTOS ¹, Raquel CALHEIROS ¹, Joana OLIVEIRA ¹, Ana Paula SANTOS ¹, Isabel INÁCIO ¹
Acta Med Port 2026 May;39(5):360-363 • <https://doi.org/10.20344/amp.23752>

ABSTRACT

Immune checkpoint inhibitors (ICPIs)-induced endocrine immune-related adverse events (irAEs) are common, can appear concurrently, and can be overlooked due to their nonspecific presentation overlapping with cancer-related symptoms. We describe the case of a 47-year-old woman with metastatic colorectal cancer treated with combined ICPI therapy. She presented thyrotoxicosis right after starting therapy, evolving into overt primary hypothyroidism, after two months, followed by abrupt-onset diabetes *mellitus* and hypophysitis-related secondary adrenal insufficiency and central hypothyroidism, six months after starting ICPIs. This case illustrates the complexity of diagnosing and managing overlapping endocrine irAEs, and the importance of high clinical suspicion. Clinical manifestations were attributed to the cancer and diabetes diagnosis, delaying recognition of adrenal insufficiency. Central hypothyroidism was initially interpreted as iatrogenic thyrotoxicosis. Glucocorticoid supplementation worsened diabetes management. Clinical and biochemical follow-up is essential in patients with ICPIs. Prompt recognition is essential to avoid life-threatening complications and ensure optimal long-term management.

Keywords: Endocrine System Diseases/chemically induced; Immune Checkpoint Inhibitors/adverse effects; Polyendocrinopathies, Autoimmune/chemically induced

RESUMO

Os efeitos adversos imunomediados (irAEs) endócrinos, secundários aos inibidores de *checkpoint* imunitário (ICPIs), são frequentes, podem surgir simultaneamente, e podem ser subdiagnosticados pela apresentação inespecífica, sobreponível à da doença oncológica. Descrevemos uma mulher de 47 anos com adenocarcinoma colorretal metastático, sob terapêutica combinada com ICPIs. A doente apresentou tirotoxicose transitória imediatamente após iniciar terapêutica, que evoluiu para hipotiroidismo primário, após dois meses, seguida de diabetes *mellitus*, e insuficiência adrenal secundária e hipotiroidismo central, secundários a hipofisite, seis meses após iniciar ICPIs. Este caso ilustra a complexidade do diagnóstico e gestão de irAEs endócrinos simultâneos, e a importância da elevada suspeição clínica. Os sintomas atribuídos à neoplasia e diabetes atrasaram o reconhecimento da insuficiência adrenal. O hipotiroidismo central foi interpretado como tirotoxicose iatrogénica. Os glucocorticóides prejudicaram o controlo glicémico. A vigilância clínica e laboratorial é fundamental, especialmente em doentes sob combinações de ICPIs. O reconhecimento precoce é crucial para prevenir complicações e garantir uma gestão eficaz a longo prazo.

Palavras-chave: Doenças do Sistema Endócrino/induzidas quimicamente; Inibidores de Checkpoint Imunológico/efeitos adversos; Poliendocrinopatias Autoimunes/induzidas quimicamente

INTRODUCTION

Immune checkpoints play a critical role in modulating and regulating the immune system's response, preventing overstimulation and autoimmunity.^{1,2} Immune checkpoint inhibitors (ICPIs) target these regulatory molecules, enabling immune recognition and subsequent destruction of cancer cells. However, their use can also lead to immune-related adverse events (irAEs) affecting any organ system.³ The prevalence and nature of each endocrine irAE vary depending on the ICPI used, and they are more common in case of combined therapy with multiple ICPIs.⁴

Endocrine toxicities are amongst the most common, accounting for 8% of ICPIs' irAEs.⁵ Unlike other irAEs, the inflammatory process is usually clinically silent and frequently results in permanent glandular damage. Clinical manifestations arise from the resulting hormone deficiency, often requiring lifelong hormone replacement therapy.⁶ Although most frequently observed during the early phases of treat-

ment, endocrine immune-related adverse events (irAEs) can arise at any time—even following discontinuation of ICPI therapy.³

Thyroid dysfunction is the most common endocrine irAE, followed by pituitary, pancreatic, and adrenal involvement and, less frequently, hypogonadism or hypoparathyroidism.⁵

We describe a case of multisystem endocrine dysfunction in a patient receiving combined therapy with ICPIs.

CASE REPORT

A 47-year-old-woman, receiving combination therapy with ipilimumab and nivolumab for progression of metastatic colon adenocarcinoma (CRC), after incomplete surgical resection (pT4bN1aM0) and palliative chemotherapy (FOLFIRI-bevacizumab), was referred to the endocrinology clinic for thyrotoxicosis (Table 1). She complained of a

1. Department of Endocrinology, Portuguese Oncology Institute of Porto (IPO-Porto)/Porto Comprehensive Cancer Center. Porto, Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Sara Gil dos Santos. 12542@ipoporto.min-saude.pt

Revisão por/Reviewed by: Mariana Lopes Pinto, Catarina Isabel Lopes

Recebido/Received: 30/07/2025 - **Aceite/Accepted:** 01/10/2025 - **Publicado Online/Published Online:** 28/11/2025 - **Publicado/Publicated:** 04/05/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026



Diabetes *mellitus* is a rare but potentially life-threatening irAE of ICPIs, associated with diabetic ketoacidosis (DKA) in 70% of cases,³ primarily associated with PD-1/PD-L1 inhibitors or combination therapy.⁷ The sudden onset of hyperglycemia, low C peptide values and only slightly elevated HbA1c made the diagnosis of ICPI-induced diabetes *mellitus*, likely. The discrepant values reflect the rapid destruction of pancreatic beta cells, faster than what can be translated through the HbA1c value.^{3,7}

Immune checkpoint inhibitor-induced hypophysitis is most commonly seen after CTLA-4 inhibitors or combination therapy,⁵ usually resulting in panhypopituitarism. ACTH deficiency is the most common manifestation, followed by TSH and gonadotrophin deficiency.⁶

The clinical symptoms of cortisol deficiency were initially misattributed to the underlying cancer and newly diagnosed diabetes mellitus, leading to delayed recognition of adrenal insufficiency, which was ultimately identified through biochemical evaluation. This aligns with findings from several reviews and prospective studies, which emphasize that overlapping symptoms in cancer patients can hinder timely recognition of endocrinopathies—particularly adrenal insufficiency, which may rapidly progress to life-threatening states if not promptly diagnosed.⁸⁻¹¹

Central hypothyroidism emerged as a likely concurrent diagnosis. Retrospectively, the persistently low TSH levels, which prompted multiple levothyroxine dose adjustments, may have represented the early biochemical manifestation of central hypothyroidism, characterized by inappropriately low TSH and low thyroid hormone concentrations.

This report highlights the need for a high index of suspicion regarding the non-specific symptoms of endocrine irAEs. This is particularly relevant in patients in the oncology setting, in which cancer-related complaints can overlap and mask symptoms of ICPI-induced endocrinopathies, with life-threatening consequences. Regular clinical and biochemical evaluation is crucial in ensuring a prompt diagnosis and timely treatment.

This case also emphasizes the complexity of managing multiple, concurrent endocrine irAEs. Overlapping clinical features can delay diagnosis, and the management of one condition may directly complicate the diagnosis and treatment of another. In our patient, the diagnosis of central hypothyroidism was initially delayed due to the prior history of

primary hypothyroidism and ongoing levothyroxine therapy, which led to the assumption that the suppressed TSH levels reflected iatrogenic hyperthyroidism. Moreover, lifelong glucocorticoid replacement for adrenal insufficiency can interfere with glycemic management in the setting of ICPI-induced type 1 diabetes *mellitus*.

A multidisciplinary approach is essential for early detection, management and mitigation of long-term complications in patients with ICPIs' irAEs. Implementation of follow-up protocols may prove beneficial in these patients.

ACKNOWLEDGMENTS

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

AUTHOR CONTRIBUTIONS

SGS: Study design, data collection, analysis and interpretation, drafting and critical review of the manuscript.

RC, APS, II, JO: Study design, critical review of the manuscript.

All authors approved the final version to be published.

PROTECTION OF HUMANS AND ANIMALS

The authors declare that the procedures were followed according to the regulations established by the Clinical Research and Ethics Committee and to the Helsinki Declaration of the World Medical Association updated in October 2024.

DATA CONFIDENTIALITY

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

PATIENT CONSENT

Obtained.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare.

FUNDING SOURCES

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

REFERENCES

- Zhao Z, Wang X, Bao XQ, Ning J, Shang M, Zhang D. Autoimmune polyendocrine syndrome induced by immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Cancer Immunol Immunother.* 2021;70:1527-40.
- Iwama S, Kobayashi T, Arima H. Management, biomarkers and prognosis in people developing endocrinopathies associated with immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol.* 2025;21:289-300.
- Husebye ES, Castinetti F, Criseno S, Curigliano G, Decallonne B, Fleseriu M, et al. Endocrine-related adverse conditions in patients receiving immune checkpoint inhibition: an ESE clinical practice guideline. *Eur J Endocrinol.* 2022;187:G1-21.
- Park R, Lopes L, Cristancho CR, Riano IM, Saeed A. Treatment-related adverse events of combination immune checkpoint inhibitors: systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2020;10:258.
- Cardona Z, Sosman JA, Chandra S, Huang W. Endocrine side effects of immune checkpoint inhibitors. *Front Endocrinol.* 2023;14:1157805.
- Percik R, Criseno S, Adam S, Young K, Morganstein DL. Diagnostic cri-

teria and proposed management of immune-related endocrinopathies following immune checkpoint inhibitor therapy for cancer. *Endocr Connect.* 2023;12:e220513.

7. de Filette JM, Pen JJ, Decoster L, Vissers T, Bravenboer B, Van der Auwera BJ, et al. Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus: a case report and systematic review. *Eur J Endocrinol.* 2019;181:363-74.
8. Kotwal A, Perlman JE, Goldner WS, Marr A, Mammen JS. Endocrine dysfunction from immune checkpoint inhibitors: pearls and pitfalls in evaluation and management. *JCO Oncol Pract.* 2023;19:395-402.
9. Kotwal A, Kennedy R, Kikani N, Thosani S, Goldner W, Shariff A. Endocrinopathies associated with immune checkpoint inhibitor use. *Endocr Pract.* 2024;30:584-91.
10. Wright JJ, Johnson DB. Approach to the patient with immune checkpoint inhibitor-associated endocrine dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108:1514-25.
11. Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17:389-99.

Linfoma Cutâneo Primário Difuso de Grandes Células B, Tipo Perna

Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type

Inês TRIBOLET DE ABREU ^{✉1}, Miguel REIS¹
Acta Med Port 2026 May;39(5):364-365 • <https://doi.org/10.20344/amp.24251>

Palavras-chave: Linfoma Difuso de Grandes Células B; Neoplasias da Pele; Perna
Keywords: Leg; Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse; Skin Neoplasms



Figura 1 – (A) Nódulo eritematoso pétreo, infiltrado, com cerca de 4x4cm, exsudativo, na face posterior da perna direita; (B) Pápulas e nódulos eritemato-violáceos pétreos, infiltrativos, na face anterior da perna direita.

Uma doente do sexo feminino com 75 anos recorreu à Urgência de Dermatologia devido à presença, nos últimos dois meses, de nódulo eritematoso doloroso na face posterior da perna direita (Fig. 1A), com crescimento progressivo. Apresentava ainda múltiplas pápulas e nódulos eritemato-violáceos na face anterior da perna direita (Fig. 1B) e edema. A doente negou sintomatologia sistémica. A biópsia incisional confirmou linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B, tipo perna (LCPDGCB), com um índice proliferativo elevado (ki67 > 80%) e positivida-

de para CD20, CD79a, MUM1, Bcl-2 e Bcl-6. A tomografia computadorizada de estadiamento demonstrou linfadenopatias locorregionais, sem disseminação sistémica. A doente iniciou quimioterapia R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) com excelente resposta, encontrando-se há dois anos em remissão. Os linfomas cutâneos primários de células B são raros, correspondendo a uma minoria dos linfomas cutâneos.¹ Destes, o LCPDGCB tem pior prognóstico e carece de diagnóstico atempado.² Este caso ilustra a importância de considerar

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

[✉] Autor correspondente: Inês Tribolet de Abreu. ines.tribolet.abreu@gmail.com

Recebido/Received: 18/11/2025 - Aceite/Accepted: 27/01/2026 - Publicado/Published: 04/05/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026



este diagnóstico precocemente, mesmo perante lesões múltiplas, o que permite o início rápido do tratamento, com melhoria do prognóstico.

ACKNOWLEDGMENTS

Os autores declaram não ter utilizado ferramentas de inteligência artificial na elaboração do artigo.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

ITA: Conceptualização, pesquisa dos dados, investigação, metodologia e escrita do manuscrito.

MR: Supervisão, validação e revisão do manuscrito.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e

REFERÊNCIAS

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133:1703-14.
2. Cao X, Yu J, Zhou X, Chen N, Wang Y, Wang G. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *Pract Radiat Oncol*. 2025;15:111-2.

Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial atualizada em outubro de 2024.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

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

CONSENTIMENTO DO DOENTE

Obtido.

CONFLITOS DE INTERESSE

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

FONTES DE FINANCIAMENTO

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

Terapêutica Substitutiva com Imunoglobulina nos Defeitos de Produção de Anticorpos

Immunoglobulin Replacement Therapy in Antibody Production Defects

Ana BERNARDINO¹, Nuzhat ABDURRACHID¹, Cláudia VARANDAS^{1,2}, Ruben DUARTE FERREIRA^{1,3}, Emília FARIA⁴, Sara P. SILVA^{1,2,5}, Susana L. SILVA^{✉1,2,5}

Acta Med Port 2026 May;39(5):366-371 • <https://doi.org/10.20344/amp.24119>

RESUMO

A terapêutica substitutiva com imunoglobulina é parte essencial do tratamento dos erros inatos da imunidade que comprometem a resposta humoral. O seu principal objetivo é fornecer anticorpos de forma passiva, prevenindo infeções graves ou recorrentes, bem como as suas complicações a médio e longo prazo. Atualmente, existem diferentes vias de administração: endovenosa, subcutânea convencional, e subcutânea facilitada com hialuronidase recombinante. A escolha da via de administração deve ser feita de forma individualizada, com participação ativa do doente e orientação pelos profissionais de saúde quanto às vantagens e limitações de cada alternativa. Este protocolo pretende esclarecer sobre as modalidades disponíveis de tratamento com imunoglobulina, propor orientações práticas para a sua escolha e, com isso, favorecer uma maior adesão e eficácia terapêutica, promovendo maior estabilidade clínica dos doentes.

Palavras-chave: Doenças da Imunodeficiência Primária; Imunoglobulinas Intravenosas/uso terapêutico; Medicina de Precisão

ABSTRACT

Immunoglobulin replacement therapy is an essential approach for treating patients with inborn errors of immunity that impair humoral response. The main goal of immunoglobulin replacement treatment is to provide antibodies passively, preventing severe or recurrent infections, as well as medium/long-term complications. Currently, there are different administration routes: intravenous, conventional subcutaneous, and facilitated subcutaneous with recombinant hyaluronidase. Therefore, the choice of the administration route should be individualized, with the active participation of the patient and guidance from healthcare professionals regarding the advantages and limitations of each option. This guideline aims to clarify the available immunoglobulin treatment modalities, provide practical guidance for their selection, and thereby promote better treatment adherence and effectiveness, leading to improved clinical stability for patients.

Keywords: Immunoglobulins, Intravenous/therapeutic use; Precision Medicine; Primary Immunodeficiency Diseases

INTRODUÇÃO

A terapêutica com imunoglobulina humana polivalente ou normal (Ig) foi iniciada em 1952 como terapêutica substitutiva na imunodeficiência humoral congénita.¹

Os erros inatos da imunidade constituem um grupo heterogéneo de doenças, que se associam em muitos casos a defeito na produção de anticorpos específicos.^{2,3} Em algumas doenças, como as agamaglobulinemias primárias, a indicação para tratamento substitutivo é universal.⁴ Noutros casos, o defeito humoral traduz-se por disfunção qualitativa na produção de anticorpos, que poderá ser avaliada sumariamente pelo estudo da produção de resposta a vacinas proteicas e polissacáridas.^{2,3} Nestas situações, é essencial a integração com o quadro clínico sendo que a reposição de Ig poderá ser considerada, sobretudo se os doentes apresentarem infeções recorrentes e/ou graves.³

Este protocolo pretende informar sobre as opções atuais de terapêutica substitutiva com Ig, em particular no adulto, contribuindo para uma abordagem mais personali-

zada de cada doente que necessite deste tratamento.

TERAPÊUTICA SUBSTITUTIVA COM IMUNOGLOBULINA HUMANA

Indicações/objetivos

A terapêutica substitutiva com Ig é indicada em doenças associadas a erros inatos da imunidade com defeitos quantitativos e/ou qualitativos na resposta humoral. A indicação para terapêutica substitutiva é ponderada individualmente, com base no diagnóstico e, sobretudo, nas manifestações clínicas de cada doente, nomeadamente na sua história de infeções recorrentes/graves, e no seu fenótipo imunológico.⁵

Os defeitos secundários do sistema imunitário representam patologias em que a função e/ou a regulação de um ou mais componentes do sistema imunitário são alteradas, de forma transitória/reversível ou permanente. Estas alterações podem resultar de situações clínicas

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

2. Clínica Universitária de Imunoalergologia. Centro Académico de Medicina de Lisboa. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

3. Unidade Imunoalergologia e Centro de Investigação Clínica. Hospital de Caldas da Rainha (HCR). Unidade Local de Saúde do Oeste (ULSO). Caldas da Rainha. Portugal.

4. Serviço de Imunoalergologia. Unidade Local de Saúde Coimbra. Coimbra. Portugal.

5. Gulbenkian Institute for Molecular Medicine (GIMM). Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Susana L. Silva. susanasilva@medicina.ulisboa.pt

Revisão por/Reviewed by: Joana Bruno Soares

Recebido/Received: 21/10/2025 - Aceite/Accepted: 20/01/2026 - Publicado/Published: 04/05/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026



(nomeadamente infeções ou entidades que originam perda proteica acentuada, má nutrição grave ou doenças oncológicas) e/ou dos seus tratamentos (medicação imunossupressora, determinados tipos de quimioterapia, ou diferentes tratamentos biológicos que têm como alvo componentes do sistema imunitário).^{6,7} Estes doentes podem apresentar hipogamaglobulinemia e/ou defeitos de produção de anticorpos específicos e beneficiar de tratamento com imunoglobulina se desenvolverem infeções graves e/ou recorrentes.⁸

O principal objetivo da terapêutica substitutiva com Ig é assegurar a presença de níveis adequados de anticorpos contra uma ampla gama de agentes infecciosos, através de um mecanismo de imunidade passiva, prevenindo infeções graves e/ou recorrentes e complicações a médio-longo prazo, em particular a doença pulmonar.⁹

O nível sérico basal de imunoglobulina G (IgG), definido como a concentração sérica de IgG medida imediatamente antes da administração da dose subsequente, correlaciona-se com a dose de Ig administrada, com a via de administração, e com o intervalo entre tratamentos. Como a concentração necessária para prevenir infeções bacterianas pode variar entre doentes, a dosagem deve ser ajustada individualmente, com base na avaliação clínica. Valores séricos basais próximos de 1000 mg/dL têm sido associados a uma redução significativa da incidência de complicações infecciosas bacterianas graves.¹⁰

Em relação às infeções virais, a terapêutica com Ig tem demonstrado benefícios na profilaxia do sarampo, hepatite A e varicela, e no tratamento de infeções por parvovírus e enterovírus. No entanto, a administração de Ig não apresenta eficácia comprovada na profilaxia de infeções pelos vírus Epstein-Barr e Herpes *simplex*, nem no tratamento de infeções por norovírus.¹¹

Composição

As formulações atualmente utilizadas na terapêutica substitutiva são compostas por concentrados de Ig provenientes de plasma de dadores, submetidos a vários processos de seleção, extração e fracionamento/purificação, até à obtenção de um produto final de segurança e qualidade extensamente regulamentada.¹²⁻¹⁵

As formulações atualmente disponíveis são maioritariamente compostas por IgG. Existem mais de 20 produtos comercializados, que diferem na concentração final de IgG, concentração de sódio, pH, osmolalidade e concentração de IgA.^{5,12} Estas diferenças podem condicionar a tolerabilidade às diferentes formulações, pelo que a sua substituição em doentes sob terapêutica crónica deverá ser realizada apenas mediante justificação clínica.¹²

Vias de administração e critérios de escolha

Encontram-se amplamente disponíveis para administração de Ig, em regime de substituição, a via endovenosa e a via subcutânea convencional, esta última por seringa (*rapid push*) ou através de bomba infusora. Mais recentemente, ficou também disponível a possibilidade de administração de Ig por via subcutânea facilitada, em que é feita uma injeção local prévia de hialuronidase humana recombinante, que aumenta a distensibilidade do tecido subcutâneo e permite a administração de maiores volumes de Ig.^{5,16} Deste modo, a via subcutânea facilitada permite a administração de até 600 mL por local de uma formulação de IgG a 10%, enquanto a via subcutânea convencional permite a administração de até 40 mL de uma formulação a 16,5%. As vias de administração subcutânea e endovenosa são semelhantes em termos de eficácia.¹⁷⁻¹⁹

A Tabela 1 sumariza as características das diferentes vias de administração de Ig, de acordo com a revisão da bibliografia efetuada,²⁰⁻²⁴ e tendo em conta as formulações de IgG atualmente disponíveis no nosso país.

Tabela 1 – Características das diferentes vias de administração de imunoglobulina, de acordo com revisão da literatura

	IgEV	IgSC convencional		IgSC facilitada
		<i>Rapid push</i>	Bomba infusora	
Local habitual de administração	Hospitalar		Domiciliário	Domiciliário
Sessões de ensino para domicílio*	-		3	3
Adequação à autoadministração	Não		Sim	Sim
Concentração de IgG (%) – formulações disponíveis	5 ou 10		16,5 ou 20	10
Necessidade de acesso venoso	Sim		Não	Não
Frequência de administração**	3 – 4 semanas		semanal	3 – 4 semanas
Tempo por administração**	2 – 4 horas		< 1 hora	< 2 horas
Variação pico/vale	Elevada		Ligeira	Intermédia

IgEV: imunoglobulina endovenosa; IgSC: imunoglobulina subcutânea

*: em caso de início de terapêutica ou se previamente via IgEV.

** : dados referentes aos regimes posológicos propostos. Em alguns doentes pode haver necessidade de ajuste da frequência e duração da administração, de acordo com a determinação de IgG sérica pré-tratamento, situação clínica e comorbilidades.

É importante considerar que a administração de Ig por via subcutânea proporciona uma maior estabilidade farmacocinética, resultando em níveis séricos mais constantes. Em contraste, a via endovenosa leva a um pico de concentração intravascular logo após a infusão, o que está associado à maioria dos efeitos adversos sistêmicos observados.²²

- A via endovenosa permite a administração de doses maiores de Ig em intervalos de três a quatro semanas, sendo uma opção adequada para doentes com menor adesão terapêutica ou recusa de autoadministração. No entanto, a administração de Ig por esta via está restrita a ambiente hospitalar.^{17,22} Para cada formulação, existem tabelas que estipulam a progressão das velocidades de infusão de acordo com o peso, a idade (> 65 anos) e a existência de comorbidades. Estas devem ser consultadas nos folhetos informativos dos medicamentos em cada administração, e adequadas a cada doente.
- Por outro lado, a via subcutânea convencional oferece maior flexibilidade e autonomia ao doente, permitindo uma administração mais rápida no domicílio e reduzindo o absentismo escolar ou laboral. Além disso, é uma alternativa vantajosa para doentes com acessos venosos difíceis ou em risco de sobrecarga de volume. No entanto, a terapêutica por via subcutânea exige um maior compromisso do doente ou cuidador, além de uma maior frequência de administrações.²³
- A via subcutânea facilitada combina os benefícios da administração subcutânea com a possibilidade de manter intervalos mais espaçados entre as administrações, semelhantes aos da via intravenosa, possibilitando uma melhoria na qualidade de vida e na satisfação dos doentes ao longo do tempo.²⁴ No entanto, a sua principal desvantagem é o maior volume administrado, que causa uma deformidade transitória na parede abdominal e algum desconforto associado. Em alternativa poderá ser feita administração na coxa.²³

Não é possível definir, de forma universal, a melhor via de administração para todos os doentes. Os profissionais de saúde devem discutir com os seus doentes as vantagens e desvantagens de cada opção (Tabela 2) e fornecer orientações práticas para a escolha do tratamento.

O doente deve assumir um papel ativo na escolha do seu tratamento, favorecendo uma melhor adesão ao mesmo e minimizando o impacto que este possa ter na sua vida diária. Este envolvimento, alinhado com as necessidades do doente, poderá contribuir para resultados mais efetivos do tratamento e, conseqüentemente, maior estabilidade clínica.

A escolha da via de administração para início de terapia substitutiva com Ig deve depender dos seguintes fatores, relacionados com o doente/cuidador:

- preferência do doente/cuidador;
- estabilidade clínica do doente e facilidade de obtenção de acessos venosos;
- capacidade para aprendizagem da técnica de autoadministração;
- condições para administração de Ig no domicílio.

Podem ser implementadas estratégias complementares a nível organizacional para aumentar a adesão ao tratamento ou ultrapassar eventuais dificuldades na administração, tais como a promoção da administração de Ig subcutânea nos cuidados de saúde primários da área de residência. Esta medida pode contribuir para uma medicina de proximidade em doentes em que esta via deva ser privilegiada, mas onde não estejam disponíveis para autoadministração.

A via de administração adotada deve ser revista regularmente, tendo em conta a evolução clínica, tolerância e preferência dos doentes/cuidadores.²³

A Fig. 1 ilustra o algoritmo de decisão para a escolha inicial e manutenção ou alteração da via de administração de terapêutica substitutiva com Ig.

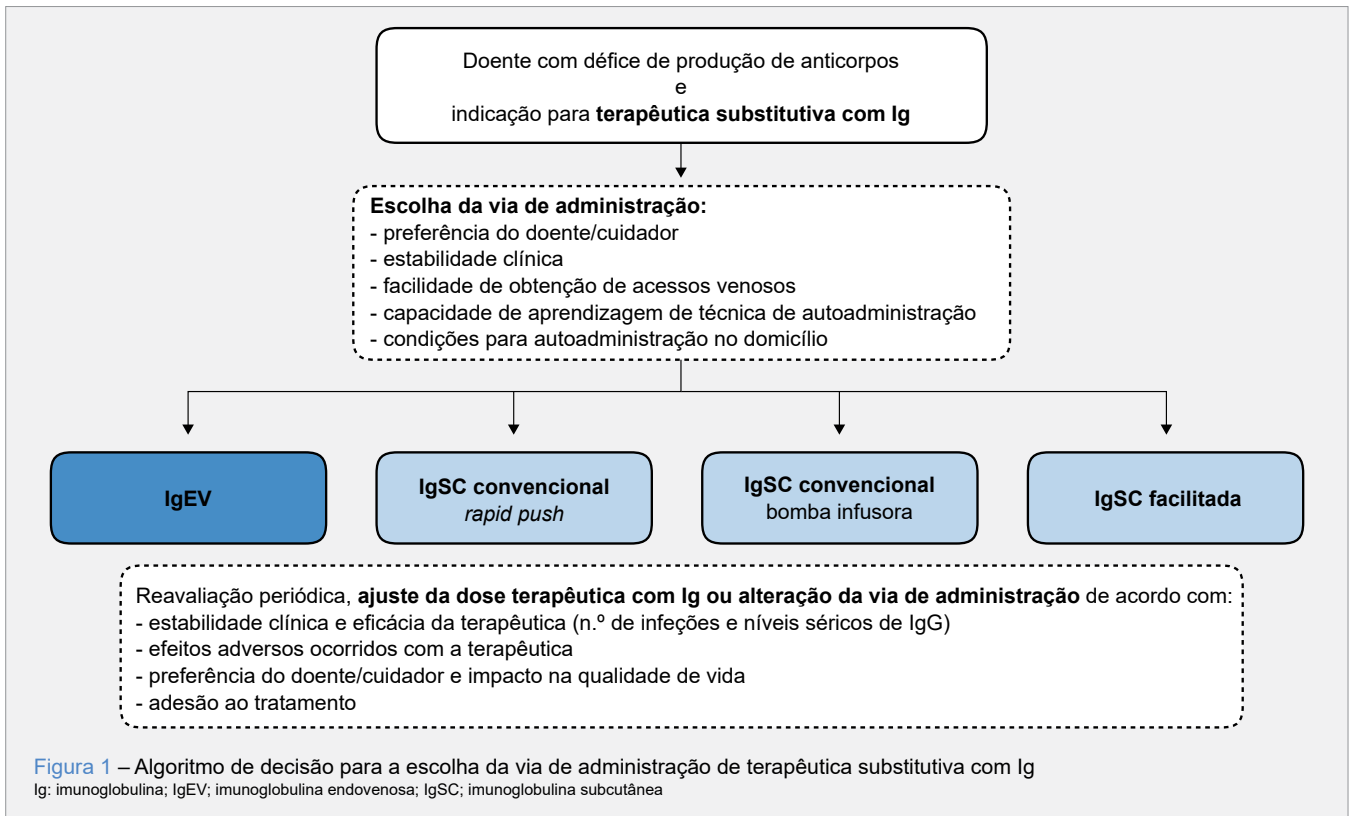
Regimes posológicos

A terapêutica substitutiva com Ig deve ser iniciada na dose de 400 mg/kg a cada três a quatro semanas, quando

Tabela 2 – Vantagens associadas às diferentes vias de administração da terapêutica com imunoglobulina

Vantagens	IgEV	IgSC convencional	IgSC facilitada
Possibilidade de tratamento no domicílio		X	X
Não requer acesso vascular		X	X
Administração de volumes/doses maiores	X		X
Menor frequência de administrações	X		X
Maior estabilidade farmacocinética		X	X
Menor incidência de efeitos adversos sistêmicos		X	X
Menor incidência de efeitos adversos locais	X		

IgEV: imunoglobulina endovenosa; IgSC: imunoglobulina subcutânea



por via endovenosa ou subcutânea facilitada (em 1 ou 2 pontos de administração). A dose/periodicidade será individualmente ajustada, de acordo com determinação da IgG sérica pré-infusional e evolução clínica do doente. Na terapêutica por via subcutânea convencional, a dose inicial deverá ser 100 mg/kg/semana, ou 1/4 da dose mensal de Ig em doentes que transitam da via endovenosa para subcutânea, a ser individualmente ajustada segundo os mesmos critérios.

Na maioria dos doentes com erros inatos da imunidade, pretende-se um nível sérico de IgG pré-infusional entre 800 a 1000 mg/dL.

Contraindicações e reações adversas

Não existem contra-indicações absolutas para a terapêutica substitutiva com Ig.

Atendendo às diferentes características das formulações, podemos considerar a existência de contra-indicações relativas/precauções, para alguns doentes, relativamente à administração endovenosa:

- Privilegiar formulações com concentrações não superiores a 5% de Ig em doentes com maior risco trombótico, nomeadamente com imobilização prolongada, história de trombose arterial ou venosa, ou condições associadas a hiperviscosidade sanguínea.^{25,26}

- Privilegiar formulações com concentrações não superiores a 5% de Ig e isentas de sacarose, bem como considerar o fracionamento das doses em doentes com insuficiência renal, especialmente em situações de sépsis ou uso concomitante de agentes nefrotóxicos.¹²

A terapia com IgEV é habitualmente bem tolerada, embora possam ocorrer efeitos adversos.^{16,27} A Tabela 3 descreve os efeitos adversos sistémicos que poderão ocorrer com a administração de IgEV, e o tratamento a instituir em cada caso.^{22,23,27}

Outros efeitos adversos graves, que podem ocorrer entre seis horas a uma semana após a infusão, incluem eventos tromboembólicos, lesão renal aguda, reações hemolíticas, lesão pulmonar aguda com insuficiência respiratória hipoxémica (*transfusion-related acute lung injury*) e meningite asséptica. Embora raras, essas reações podem ocorrer especialmente em doentes com comorbilidades e a receber doses mais elevadas de Ig (mais frequentemente doses imunomoduladoras).^{16,22} A gestão destas situações deverá merecer um envolvimento multidisciplinar.

As reações no local de administração de IgEV são raras e incluem sinais inflamatórios (dor, edema e eritema) no local da punção.²⁷

A via subcutânea é uma administração igualmente segura e bem tolerada.⁵ Embora possam ocorrer efeitos

Tabela 3 – Efeitos adversos da terapêutica substitutiva com Ig endovenosa e tratamento dirigido

Efeitos adversos	Tratamento
Ligeiros* (5% - 15%) durante a administração e nas primeiras 24h 72h	<ul style="list-style-type: none"> - Cefaleias - Febre - Mialgias - Fadiga <ul style="list-style-type: none"> - Diminuição da velocidade de infusão - Fluidoterapia prévia ou em infusão paralela - Redução da dose administrada e diminuição do intervalo entre administrações - Profilaxia/tratamento com paracetamol/anti-inflamatórios não esteroides - Reforço hídrico em ambulatório
Moderados (1% - 5%) a Graves (< 1%) durante a infusão	<ul style="list-style-type: none"> - Urticária - Broncospasmo - Dispneia - Vômitos - Anafilaxia** <ul style="list-style-type: none"> - Interrupção da infusão - Terapêutica, de acordo com a apresentação clínica e a gravidade: <ul style="list-style-type: none"> • anti-histamínicos H₁ (loratadina 10 mg oral/clemastina 2 mg IV) • Corticoterapia (prednisolona/metilprednisolona 1 – 2 mg/kg/dose ou hidrocortisona 200 mg EV) • Terapêutica inalatória com β_2 agonistas de curta ação (salbutamol) 400 – 600 μg/administração + anticolinérgicos de curta ação (brometo ipratrópio) 80 – 120 μg/administração • Antieméticos (ondansetron 0,15 mg/kg/dose) • Oxigenoterapia para SpO₂ > 94% • Adrenalina 0.01 mg/kg/dose (max: 0,5 mg) • Fluidoterapia 10 mL/kg (max: 500 mL por bólus) • Glicagina*** 30 μg/kg/dose (max: 1 mg) - Ponderar a retoma da infusão com diminuição da velocidade - Ponderar substituição por outra formulação

*: efeitos maioritariamente transitórios, que tendem a melhorar com a continuação das administrações; maior risco em infeção ativa.

** : risco de anafilaxia superior nos doentes com ausência de IgA, possivelmente pela presença de anticorpos IgE anti-IgA.¹⁶

***: em doentes sob β bloqueantes e anafilaxia refratária à adrenalina.

adversos sistémicos, a sua frequência é menor em comparação com a via intravenosa, sendo observados em menos de 5% dos doentes.^{5,12}

Em contrapartida, as reações locais são mais frequentes, com a maioria dos doentes a apresentarem reação no local da infusão, ainda que a frequência destas reações diminua significativamente após os primeiros meses de terapêutica.⁵ Estas complicações são habitualmente ligeiras e transitórias, sem necessidade de interrupção do tratamento. Podem ser minimizadas através da verificação da técnica de administração e da utilização de agulhas de menor calibre e mais longas.^{5,16,23,27}

A aplicação de gelo local, anestésico ou anti-inflamatório local está indicada no tratamento deste tipo de manifestações.⁵

CONCLUSÃO

A terapêutica substitutiva com imunoglobulina representa uma estratégia essencial na gestão de imunodeficiências primárias que afetam a resposta humoral. A diversidade de vias de administração disponíveis permite uma abordagem personalizada, respeitando as necessidades, preferências e estilo de vida de cada doente. A escolha partilhada entre o profissional de saúde e o doente é fundamental para otimizar a adesão e os resultados do tratamento. Ao promover informação clara e orientações práticas, este protocolo contribui para decisões mais conscientes e eficazes, com impacto positivo na qualidade de vida e estabilidade clínica destes doentes.

ACKNOWLEDGMENTS

Os autores declaram não ter utilizado ferramentas de inteligência artificial na elaboração do artigo.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

AB, NA: Revisão bibliográfica, conceção, redação e revisão crítica do manuscrito.

CV, RDF, EF: Revisão bibliográfica, redação e revisão crítica do manuscrito.

SPS, SLS: Revisão bibliográfica, supervisão, redação e revisão crítica do manuscrito.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

CONFLITOS DE INTERESSE

EF recebeu pagamento de honorários do Laboratório Medinfar Produtos Farmacêuticos S.A. para realização de palestra em 2025 e da AstraZeneca Portugal para realização de palestra em 2023.

Os demais autores declararam não ter quaisquer conflitos de interesse relacionados com o presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

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

REFERÊNCIAS

- Buckley CR. Agammaglobulinemia, by Col. Ogden C. Bruton, MC, USA, Pediatrics, 1952;9:722-728. Pediatrics. 1998;102:213-5.
- Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:S182-94.
- García JM, Gamboa P, de la Calle A, Hernández MD, Caballero MT, García BE, et al. Diagnosis and management of immunodeficiencies in adults by allergologists. J Investig Allergol Clin Immunol. 2010;20:185-94.
- Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballou M, Berger M, Bonilla FA, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:S525-53. Erratum in: J Allergy Clin Immunol. 2006;117:1483.
- Wasserman RL. Personalized therapy: immunoglobulin replacement for antibody deficiency. Immunol Allergy Clin North Am. 2019;39:95-111.
- Herman KE, Tuttle KL. Overview of secondary immunodeficiency. Allergy Asthma Proc. 2024;45:347-54.
- Seidel MG. Rethinking PIDs: why the distinction between primary and secondary immune disorders is more frequently relevant than that between inborn and acquired errors of immunity. J Allergy Clin Immunol. 2024;153:1543-45.
- Patel SY, Carbone J, Jolles S. The expanding field of secondary antibody deficiency: causes, diagnosis, and management. Front Immunol. 2019;10:33.
- Demirdag YY, Gupta S. Update on infections in primary antibody deficiencies. Front Immunol. 2021;12:634181.
- Lee JL, Mohamed Shah N, Makmor-Bakry M, Islahudin FH, Alias H, Noh LM et al. A systematic review and meta-regression analysis on the impact of increasing IgG trough level on infection rates in primary immunodeficiency patients on intravenous IgG therapy. J Clin Immunol. 2020;40:682-98.
- Ponsford MJ, Price C, Farewell D, Greene G, Moore C, Perry M, et al. Increased respiratory viral detection and symptom burden among patients with primary antibody deficiency: results from the BIPAD study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9:735-44.e6.
- Sriaroon P, Ballou M. Immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. Immunol Allergy Clin North Am. 2015;35:713-30.
- Steinbuch M, Audran R. The isolation of IgG from mammalian sera with the aid of caprylic acid. Arch Biochem Biophys. 1969;134:279-84.
- Dhainaut F, Guillaumat PO, Dib H, Perret G, Sauger A, de Coupade C, et al. In vitro and in vivo properties differ among liquid intravenous immunoglobulin preparations. Vox Sang. 2013;104:115-26.
- Späth PJ, Granata G, La Marra F, Kuijpers TW, Quinti I. On the dark side of therapies with immunoglobulin concentrates: the adverse events. Front Immunol. 2015;6:11.
- Bonilla FA. Intravenous and subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy. Allergy Asthma Proc. 2016;37:426-31.
- Borte M, Bernatowska E, Ochs HD, Roifman CM; Vivaglobin Study Group. Efficacy and safety of home-based subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in paediatric patients with primary immunodeficiencies. Clin Exp Immunol. 2011;164:357-64.
- Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. J Clin Immunol. 2000;20:94-100.
- Shapiro RS. Subcutaneous immunoglobulin therapy given by subcutaneous rapid push vs infusion pump: a retrospective analysis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013;111:51-5.
- Krivan G, Jolles S, Granados EL, Paolantonacci P, Ouaja R, Cissé AO, et al. New insights in the use of immunoglobulins for the management of immune deficiency (PID) patients. Am J Clin Exp Immunol. 2017;6:76-83.
- Sil A, Basu S, Joshi V, Pilonia RK, Siniah S, Suri D, et al. Immunoglobulin replacement therapies in inborn errors of immunity: a review. Front Pediatr. 2024;12:1368755.
- Shapiro RS, Wasserman RL, Bonagura V, Gupta S. Emerging paradigm of primary immunodeficiency disease: individualizing immunoglobulin dose and delivery to enhance outcomes. J Clin Immunol. 2017;37:190-6.
- Jolles S, Orange JS, Gardulf A, Stein MR, Shapiro R, Borte M, et al. Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. Clin Exp Immunol. 2015;179:146-60.
- Yalcin Gungoren E, Yorgun Altunbas M, Dikici U, Meric Z, Eser Simsek I, Kiykim A, et al. Insights into patient experiences with facilitated subcutaneous immunoglobulin therapy in primary immune deficiency: a prospective observational cohort. J Clin Immunol. 2024;44:169.
- Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence. J Allergy Clin Immunol. 2017;139:S1-S46.
- Perez E. Future of therapy for inborn errors of immunity. Clin Rev Allergy Immunol. 2022;63:75-89.
- Stiehm ER. Adverse effects of human immunoglobulin therapy. Transfus Med Rev. 2013;27:171-8.

Universal Screening for Sexually Transmitted Infections in Pregnancy: An Urgent Need in Portugal

Rastreo Universal de Infecções Sexualmente Transmissíveis na Gravidez: Uma Necessidade Urgente em Portugal

Keywords: Infant; Infant, Newborn; Infectious Disease Transmission, Vertical; Portugal; Pregnancy Complications, Infectious; Sexually Transmitted Diseases

Palavras-chave: Complicações Infeciosas na Gravidez; Infecções Sexualmente Transmissíveis; Lactente; Portugal; Recém-Nascido; Transmissão Vertical de Doenças Infeciosas

Dear Editor,

In recent years, Portugal has witnessed a significant rise in the incidence of sexually transmitted infections (STI).^{1,2}

This poses an important public health problem and calls for reflection on current screening and prevention strategies. *Chlamydia trachomatis* (CT) and *Neisseria gonorrhoeae* (NG) are currently the most frequent and curable bacterial STI, with considerable impact on maternal and neonatal health.¹

In relation to this topic, we present three illustrative cases of neonatal complications resulting from untreated maternal STI, summarized in Table 1: a newborn with CT pneumonia following untreated neonatal conjunctivitis; an infant with congenital syphilis presenting with sepsis-like symptoms, whose mother had presented with vulvar ulcers that were not fully addressed³; and a newborn with bilateral purulent conjunctivitis caused by NG, whose father had

Table 1 – Cases of sexually transmitted infections in newborns and small infant in the Pediatric unit

	Case 1	Case 2	Case 3
Maternal age	19 y/o	30 y/o	23 y/o
Maternal history	CT infection at 20 weeks of GA (treated with azithromycin) - with confirmed test of cure Partner screening not performed	Vulvar ulcers at 38 weeks GA - tested for herpes simplex; elective C-section	Foul-smelling discharge during pregnancy - not tested, treated with topical antifungal Father: NG urethritis treated, lost to follow-up
Prenatal surveillance	Followed pregnancy with negative HIV and VDRL screening (1 st and 3 rd trimesters)	HIV and VDRL screening (1 st and 3 rd trimesters)	
Age, sex	23 days, male	2 months, male	2 days, female
Personal history	Conjunctivitis during the first week of life (treated with topical antibiotic)	Previously healthy	Previously healthy
Reason for hospitalization	Acute bronchiolitis / difficulty breathing	Sepsis	Severe bilateral purulent ocular exudate
Laboratory	Haemoglobin 13.7 g/dL, leukocyte 12.46x10 ⁹ /L, lymphocyte 2.88x10 ⁹ /L, monocyte 2.55x10 ⁹ /L, platelet count 249x10 ⁹ /L, AST/ALT 55/47 U/L, CRP 13.1 mg/L Positive PCR for CT in respiratory secretions	Haemoglobin 7.6 g/dL, MCV 82.1 fL, MCH 25.2 pg, RDW 19.8%, reticulocytes 3.59%, leukocyte 22.00x10 ⁹ /L, monocyte 5.50x10 ⁹ /L, lymphocyte 8.80x10 ⁹ /L, platelet count 104x10 ⁹ /L, AST/ALT 259/68 U/L, total bilirubin 1.3 mg/dL, LDH 312 U/L, CRP 263 mg/L Positive VDRL (1/4) and Ac anti-treponema IgM and TPHA	Haemoglobin 9.4 g/dL, leukocyte 24.51x10 ⁹ /L, lymphocyte 6.66x10 ⁹ /L, monocyte 2.13x10 ⁹ /L, platelet count 437x10 ⁹ /L, AST/ALT 30/15 U/L, CRP 153.7 mg/L Positive PCR and culture for NG in conjunctival exudate
Maternal screening (after children diagnosis)	Positive PCR for CT in urine	VDRL 1/8; TPHA and Ac anti-Treponema pallidum IgM positive	Positive PCR for NG in urine
Diagnosis	CT pneumonia	Congenital syphilis	Gonococcal conjunctivitis
Treatment	Oral azithromycin 20 mg/kg once daily for 3 days	IV crystalline penicillin G 200 000 IU/kg/day, every 6 hours for 10 days	IV ceftriaxone 50 mg/kg, single dose
Follow-up	- Negative STI screening for other infections - Treatment of both parents	- Negative STI screening for other infections - Treatment of the mother - Unknown partner	- Negative STI screening for other infections - NG screening in both parents (mother: positive -treated, father: negative)

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; CRP: C-reactive protein; CT: *Chlamydia trachomatis*; GA: gestational age; HIV: human immunodeficiency virus; LDH: lactate dehydrogenase; MCH: mean corpuscular haemoglobin; MCV: mean corpuscular volume; NG: *Neisseria gonorrhoeae*; PCR: polymerase chain reaction; RDW: red cell distribution width; TPHA: *Treponema Pallidum* hemagglutination assay; VDRL: venereal disease research laboratory test; y/o: years old

been treated for gonorrhoea but lost to follow-up. All cases could have been prevented through adequate maternal diagnosis and treatment during pregnancy, partner screening, treatment, and clinical follow-up.

In fact, the Portuguese national low-risk pregnancy surveillance program currently provides universal screening for syphilis and HIV (human immunodeficiency virus), but does not include CT or NG.⁴ This contrasts with European guidelines, which, although applied heterogeneously across countries, support consideration of CT screening in pregnant women, particularly in settings with higher infection prevalence.⁵ The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) advises screening all pregnant women under 25 years of age, as well as those with identifiable risk factors – namely a new sexual partner, multiple partners, or a history of STI – at the beginning of pregnancy and again in the third trimester.⁶ More recently, the World Health Organization (WHO) has reinforced this perspective by recommending the integration of CT and NG screening into routine maternal health assessments.⁵

The absence of screening for these infections during pregnancy perpetuates the risk of serious complications such as preterm birth, neonatal respiratory and ocular infections, infertility, and increased vertical transmission of other STI.^{1,2,5} Available evidence suggests that antenatal CT screening reduces post-delivery prevalence, thereby reducing complications.⁶

We believe these cases underscore the urgent need to update national STI screening policies in Portugal, and aligning them with international evidence and public health best practices, including sexual health education, prevention strategies, treatment adherence, and follow-up.

Implementing a national universal screening program for CT and NG would facilitate early identification and treatment, reducing neonatal morbidity and hospitalization-associated costs.

REFERENCES

1. European Centre for Disease Prevention and Control. STI cases on the rise across Europe. 2025 [cited 2026 Jan 05]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/sti-cases-continue-rise-across-europe>.
2. Côrte-Real C, Pereira MC, Torrinha MF, Pinho MM, Mateiro Gomes B, Maciel Barbosa R, et al. Increase in sexually transmitted infections: a new undeniable reality in Portugal. *Acta Med Port.* 2024;37:751-3.
3. Vasconcelos J, Neves RD, Berman N, Silva TM, Rocha AP. Congenital Syphilis Presenting as Sepsis after the Neonatal Period: When Negative

ACKNOWLEDGMENTS

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

The authors acknowledge the Pediatrics Unit team for their support in the collection and clinical follow-up of the cases.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

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

PROTECTION OF HUMANS AND ANIMALS

The authors declare that the procedures were followed according to the regulations established by the Clinical Research and Ethics Committee and to the Helsinki Declaration of the World Medical Association updated in October 2024.

DATA CONFIDENTIALITY

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

PATIENT CONSENT

Obtained.


CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare.

FUNDING SOURCES

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

- Maternal Serologies are Misleading. *Pediatr Inf Dis* 2025; 7 (4):141-143.
4. Direção-Geral da Saúde. Programa nacional para a vigilância da gravidez de baixo risco. Lisboa: DGS; 2015.
5. White JA, Dukers-Muijers NH, Hoebe CJ, Kenyon CR, Ross JD, Unemo M. 2025 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. *Int J STD AIDS.* 2025;36:434-49.
6. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021;70:1-187.

Swasilanne BANDEIRA , Joana VASCONCELOS ¹, Mariana TEIXEIRA ¹, Beatriz COSTA ^{1,2}, Paula ROCHA ^{1,2}

¹. Pediatrics Unit. Dona Estefânia Hospital. Unidade Local de São José. Lisbon. Portugal.

². NOVA Medical School. Universidade NOVA de Lisboa. Lisbon. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Swasilanne Bandeira. sousaswasilanne@hotmail.com

Revisto por/Reviewed by: Sónia Regina Silva

Recebido/Received: 04/11/2025 - **Aceite/Accepted:** 19/02/2026 - **Publicado/Published:** 04/05/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026

<https://doi.org/10.20344/amp.24190>



Insuflação/Exsuflação Mecânica: Uma Estratégia em Cuidados Paliativos Oncológicos

Mechanical Insufflation-Exsufflation: A Strategy in Oncological Palliative Care

Palavras-chave: Cuidados Paliativos; Gestão da Via Aérea; Insuficiência Respiratória; Insuflação; Terapia Respiratória
Keywords: Airway Management; Insufflation; Palliative Care; Respiratory Insufficiency; Respiratory Therapy

Caro Editor,

Observamos, na nossa prática clínica, a existência de uma modalidade terapêutica que tem demonstrado benefícios significativos em cuidados paliativos oncológicos e que permanece subutilizada: os aparelhos de insuflação/exsuflação mecânica (I-EM).

Em pacientes com necessidades paliativas, particularmente naqueles com cancro avançado, existe frequente comprometimento da capacidade de tosse eficaz devido a fraqueza da musculatura respiratória, sedação por opioides, fadiga generalizada, infiltração tumoral das estruturas respiratórias e diminuição do reflexo de tosse. Simultaneamente, observa-se diminuição dos volumes pulmonares. Tal situação resulta numa acumulação de secreções brônquicas, levando a desconforto respiratório, infeções recorrentes, diminuição da tolerância ao esforço e da qualidade de vida.^{1,2}

Os aparelhos I-EM oferecem uma abordagem pouco invasiva e efetiva, tanto para a promoção da drenagem de secreções como para o aumento da expansão e volumes pulmonares, proporcionando benefícios clínicos como a melhoria da permeabilidade das vias aéreas, redução do trabalho respiratório, diminuição da dispneia e a prevenção de pneumonias por aspiração, o que reduz a necessidade de aspirações traumáticas. Observam-se igualmente benefícios no conforto dos doentes, com alívio sintomático significativo e manutenção da dignidade, pela utilização de procedimento menos invasivo, possibilidade de uso domiciliário, redução da ansiedade relacionada com a dispneia, maior capacidade de comunicação e melhoria da qualidade do sono.³

REFERÊNCIAS

1. Brito MF, Moreira GA, Duprat AC, Neves JF. Benefits of interventions for respiratory secretion management in adult palliative care patients—a systematic review. *Palliat Med.* 2016;30:913-28.
2. Hui D, Bohlke K, Bao T, Campbell TC, Coyne PJ, Currow DC, et al. Management of dyspnea in cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2022;39:1389-411.
3. Gonçalves MR, Honrado T, Winck JC, Paiva JA. Effects of mechanical insufflation-exsufflation in preventing respiratory failure after extubation: a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2012;16:2-8.
4. Chatwin M, Wakeman RH. Mechanical insufflation-exsufflation: considerations for improving clinical practice. *J Clin Med.* 2023;12:2026.

A implementação desta terapêutica requer formação adequada dos profissionais que a irão aplicar, com protocolos claros de utilização e uma seleção apropriada dos doentes. O parâmetro mais utilizado é o pico de fluxo de tosse (*peak cough flow*), medido por espirómetro ou medidor portátil. Valores inferiores a 160 L/min estão associados a elevado risco de retenção de secreções e a necessidade de técnicas de tosse assistida. Por outro lado, é importante ter em conta as contraindicações, que devem ser cuidadosamente avaliadas, sejam absolutas (pneumotórax não drenado, hemoptises ativas e cirurgia torácica recente) ou relativas (tumores endobrônquicos friáveis, metástases pulmonares cavitadas, trombocitopenia grave ou fraturas costais patológicas).^{3,4}

Face aos benefícios evidentes, os aparelhos I-EM representam uma ferramenta valiosa nas estratégias terapêuticas em cuidados paliativos oncológicos. A sua utilização pode proporcionar alívio sintomático e melhorar substancialmente a qualidade de vida dos doentes, alinhando-se perfeitamente com os objetivos centrais dos cuidados paliativos: conforto, dignidade e qualidade de vida.

É urgente promover maior consciencialização e formação dos profissionais de saúde sobre esta modalidade terapêutica, em especial dos médicos oncologistas e paliativistas, fisiatras e fisioterapeutas, bem como o desenvolvimento de diretrizes específicas para a sua utilização em contexto de cuidados paliativos.

ACKNOWLEDGMENTS

Os autores declaram não ter utilizado ferramentas de inteligência artificial na elaboração do artigo.

CONFLITOS DE INTERESSE

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

FONTES DE FINANCIAMENTO

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

Gonçalo SOARES ✉¹, Inês SANTOS ¹, Maria Teresa AMARAL ¹

¹. Serviço de Medicina Física e Reabilitação. Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. Lisboa. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Gonçalo Soares. gbfis@hotmail.com

Revisto por/Reviewed by: António Lourenço Marques Gonçalves

Recebido/Received: 06/12/2025 - **Aceite/Accepted:** 19/02/2026 - **Publicado/Published:** 04/05/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026

<https://doi.org/10.20344/amp.24324>




REFERENCES

1. Marques M, Baptista F. Pediatric sarcopenia: what do we know? Acta Med Port. 2025;38:800-7.
2. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. J Nutr. 1997;127:990S-1S.
3. WHO-FIC Foundation. WHO ICD-11. [cited 2025 Oct 27]. Available from: <https://icd.who.int/browse/2025-01/foundation/en#216126796>.
4. Kirk B, Cawthon PM, Arai H, Ávila-Funes JA, Barazzoni R, Bhasin S, et al. The conceptual definition of sarcopenia: Delphi consensus from the Global Leadership Initiative in Sarcopenia (GLIS). Age Ageing. 2024;53:afae052.
5. Correa-de-Araujo R, Hadley E. Skeletal muscle function deficit: a new terminology to embrace the evolving concepts of sarcopenia and age-related muscle dysfunction. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014;69:591-4.
6. Dotan R, Mitchell C, Cohen R, Klentrou P, Gabriel D, Falk B. Child - adult differences in muscle activation - a review. Pediatr Exerc Sci. 2012;24:2-21.

Vina P. S. TAN ¹, David SCOTT ²

1. Exercise and Sports Science. School of Health Sciences. Universiti Sains Malaysia. Penang. Malaysia.

2. Institute for Physical Activity and Nutrition (IPAN). School of Exercise and Nutrition Sciences. Deakin University. Victoria. Australia.

 **Autor correspondente:** Vina P. S. Tan. vina@usm.my

Revisto por/Reviewed by: Júlia Ribeiro

Recebido/Received: 03/11/2025 - **Aceite/Accepted:** 04/11/2025 - **Publicado Online/Published Online:** 31/03/2026 - **Publicado/Publicated:** 04/05/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026

<https://doi.org/10.20344/amp.24161>



Pancreatite Aguda Associada ao Valproato numa Criança com Perturbação do Espectro do Autismo

Valproate-Associated Acute Pancreatitis in a Child with Autism Spectrum Disorder

Palavras-chave: Ácido Valproico/efeitos adversos; Criança; Pancreatite/induzida quimicamente; Perturbação do Espectro do Autismo/tratamento farmacológico

Keywords: Autism Spectrum Disorder/drug therapy; Child; Pancreatitis/chemically induced; Valproic Acid/adverse effects

Exmo. Senhor Editor,

A pancreatite aguda (PA) em idade pediátrica tem uma incidência estimada entre três e 13 casos por 100 000 crianças por ano, com tendência crescente nas últimas décadas.¹ A etiologia é heterogénea, sendo as principais causas, por ordem de frequência, doença biliar, medicamentosa, idiopática, doenças sistémicas e trauma, seguindo-se doenças metabólicas, hereditárias e infecciosas.²

Entre as causas medicamentosas, os grupos mais frequentemente implicados são os antineoplásicos, antibióticos e anticonvulsivantes.³ Dentro dos anticonvulsivantes o valproato (VPA) apresenta a evidência mais robusta de associação a PA em idade pediátrica.²⁻⁴ No entanto, a PA induzida por fármacos permanece subdiagnosticada, quer pela dificuldade em estabelecer uma relação causal, quer pelo baixo índice de suspeição clínica, sendo frequentemente considerada um diagnóstico especulativo.^{2,3}

Apresentamos o caso de uma criança de 11 anos com perturbação do espectro do autismo (PEA), défice intelectual e da linguagem, medicada com VPA 1400 mg/dia (25 mg/kg/dia), aripiprazol 20 mg/dia e clonidina 0,3 mg/dia. A dose de VPA foi aumentada de 1200 mg/dia para 1400 mg/dia, quatro meses antes do episódio. O doente recorreu ao serviço de urgência por prostração e episódios de vómitos. Ao exame objetivo apresentava expressão de desconforto e dor abdominal à palpação de difícil caracterização pela ausência de comunicação verbal. Analiticamente, apresentava amilase 205 U/L (4x LSN), lipase 1187 U/L (20x LSN) e transaminases aumentadas. A tomografia computadorizada (TC) abdominal evidenciou uma ligeira proeminência do pâncreas, sem litíase ou dilatação das vias biliares, compatível com pancreatite aguda alitiásica.

Excluídas outras causas, a melhoria rápida após suspensão de toda a medicação habitual sustentou a hipótese de pancreatite medicamentosa. O doente teve alta ao 14.º dia, com normalização analítica.

A relação causal com o VPA foi considerada a mais provável pela temporalidade compatível e associação robusta descrita em idade pediátrica. Apesar da terapêutica concomitante com aripiprazol, a evidência de associação

com pancreatite é rara e predominantemente descrita em adultos, muitas vezes em contexto de comorbilidade metabólica ou polimedicação.⁵ Até à data, não existe associação descrita entre a clonidina e esta entidade.

A PA associada a VPA é uma reação idiossincrática e tende a resolver-se após a suspensão do fármaco.^{3,4} A taxa de recidiva após reexposição ultrapassa os 80%, contraindicando a reintrodução do fármaco.⁴

Este caso realça o desafio diagnóstico de PA numa criança com PEA não verbal, em que a dificuldade de expressão da dor pode atrasar o reconhecimento clínico. Reforça ainda que o VPA constitui um fator de risco, pelo que alterações comportamentais agudas ou sintomas gastrointestinais em crianças não verbais medicadas com este fármaco devem motivar investigação orgânica.

ACKNOWLEDGMENTS

As autoras declaram não ter utilizado ferramentas de inteligência artificial na elaboração do artigo.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

CMN: Pesquisa bibliográfica, redação do manuscrito.

SP: Revisão crítica do manuscrito.

Ambas as autoras aprovaram a versão final a ser publicada.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

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

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

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

CONSENTIMENTO PARENTAL

Obtido.

CONFLITOS DE INTERESSE

As autoras declaram não ter conflitos de interesse relacionados com o presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

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

REFERÊNCIAS


1. Liu P, Wang Y, Tian Z, Dong X, Li Z, Chen Y. Global, regional, and national burden of pancreatitis in children and adolescents. *United European Gastroenterol J.* 2025;13:376-91.
2. Mekitarian Filho E, Carvalho WB, Silva FD. Acute pancreatitis in

pediatrics: a systematic review of the literature. *J Pediatr.* 2012;88:101-14.


3. Meczker Á, Hanák L, Párnicsky A, Szentesi A, Eross B, Hegyi P. Analysis of 1060 cases of drug-induced acute pancreatitis. *Gastroenterology.*

2020;159:e1958-61.

4. Bischof MCM, Stadelmann MIE, Janett S, Bianchetti MG, Camozzi P, Simonetti BG, et al. Valproic acid-associated acute pancreatitis: systematic literature review. J Clin Med. 2023;12:6044.
5. Silva MA, Key S, Han E, Malloy MJ. Acute pancreatitis associated with antipsychotic medication. J Clin Psychopharmacol. 2016;36:169-72.

Catarina M. NASCIMENTO ¹, Sandra PIRES ¹

1. Serviço de Pedopsiquiatria. Unidade Local de Saúde São José, Lisboa, Portugal.

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

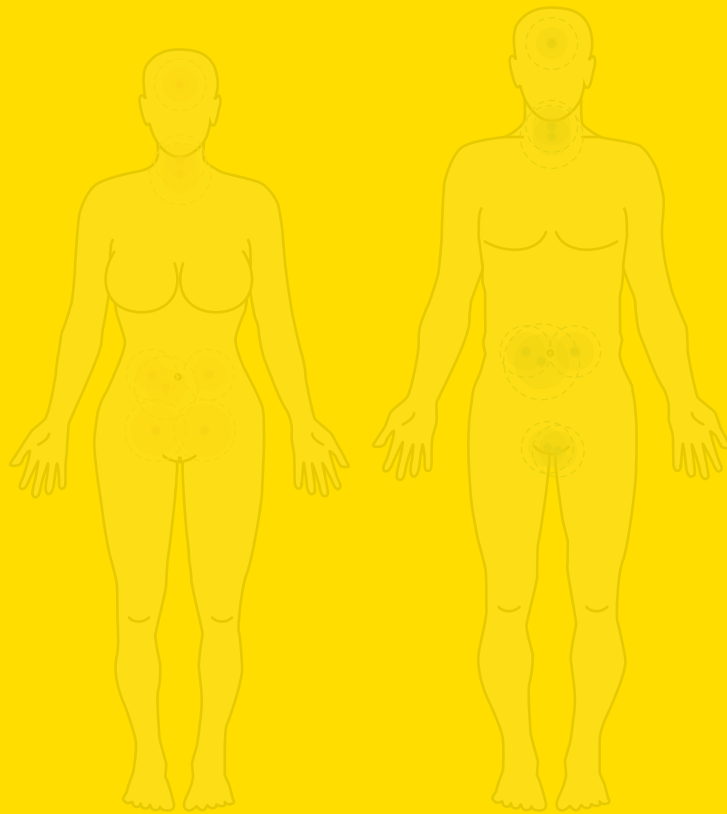
Revisto por/Reviewed by: Miguel Paiva Pereira

Recebido/Received: 21/11/2025 - **Aceite/Accepted:** 06/03/2026 - **Publicado/Published:** 04/05/2026

Copyright © Ordem dos Médicos 2026

<https://doi.org/10.20344/amp.24269>





PubMed



LinkedIn

www.actamedicaportuguesa.com