

AMP

ACTA
MÉDICA
PORTUGUESA

A Revista Científica da Ordem dos Médicos



6 | 22

Número 6
Série II
Lisboa

Volume 35
Junho 2022
Publicação Mensal

Corpo Editorial

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

Editores-Chefe Adjuntos: Helena Donato, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.; Pedro Escada, Diretor do Serviço de Otorrinolaringologia. Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental. Lisboa. Portugal.

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

Coordenação Editorial: Carla de Sousa **Assistentes Editoriais:** Miguel Reis; Bruna Duarte **Digital Content Manager:** Rui Matos **Open Journal System:** José Carona Carvalho **Webmaster:** José Matias / Justweb **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)

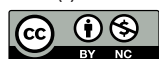
Direção: Miguel Guimarães, António Araújo, Carlos Cortes, Alexandre Lourenço.

Sede: 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

AMP35(6) - Junho de 2022



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>

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

Conselho Científico

Alberto Costa

Sociedade Portuguesa de Gestão de Saúde. Lisboa. Portugal.

António Marques

Departamento de Anestesiologia, Cuidados Intensivos e Emergência. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto. Portugal.

António Reis Marques

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

António Vieira

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

Augusto Faustino

Instituto Português de Reumatologia. Lisboa. Portugal.

Carla Bentes

Centro de Referência para Epilepsias Refratárias e Unidade de Monitorização Neurofisiológica. Hospital de Santa Maria. Centro Hospitalar Universitário Lisboa-Norte. Lisboa. Portugal.

Carlos Cortes

Presidente Região Centro da Ordem dos Médicos. Coimbra. Portugal.

Eduardo Netto

Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, EPE. Lisboa. Portugal.

Eduardo Ribeiro

Angelini Pharma Portugal. Cruz Quebrada. Portugal.

Fátima Serrano

Serviço de Medicina Materno-Fetal. Maternidade Dr. Alfredo da Costa. Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central. Lisboa. Portugal.

Henrique Soares

Serviço de Neonatologia. Centro Hospital Universitário de São João. Porto. Portugal.

Isabel Luzeiro

Presidente do Colégio de Especialidade de Neurologia da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal. Presidente da Sociedade Portuguesa de Neurologia. Matosinhos. Portugal.

Isabel Galriça Neto

Unidade de Cuidados Continuados e Cuidados Paliativos. Hospital da Luz-Lisboa. Lisboa. Portugal.

Iva Oliveira de Brito

Centro Hospitalar e Universitário de S. João. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

João Guerra da Costa

Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

João Lima Bernardes

Professor catedrático de Ginecologia e Obstetrícia. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

José Artur Paiva

Serviço de Medicina Intensiva. Centro Hospitalar Universitário de São João. Porto. Portugal.

José Ferreira Leal

Coordenador de Saúde Ocupacional. Departamento de Sustentabilidade e Segurança. PROEF - Eurico Ferreira Portugal, S.A. Trofa. Portugal.

José G. Merino

Georgetown University Medical Center. Washington. United States of America.

José Miguens

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

José Pinho Marques

Unidade de Saúde e Performance. Federação Portuguesa de Futebol. Lisboa. Portugal.

José Santos Almeida

ISMAI / Hospital Lusiadas Porto / i3S. Porto. Portugal.

Jorge Amil Dias

Presidente do Colégio de Especialidade de Pediatria da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Jorge Coutinho

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

Luis Costa

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

Manuel Abecasis

CEDACE - Registo Português de Dadores Voluntários de Medula Óssea. Instituto Português do Sangue e Transplantação. Lisboa. Portugal.

Manuel Teixeira Veríssimo

Centro Hospitalar Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.

Matthew Clarke

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

Miguel Mendes

Serviço de Cardiologia. Hospital de Santa Cruz. Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental. Carnaxide. Portugal.

Óscar Camacho

Unidade de Medicina Hiperbárica. Hospital Pedro Hispano. Matosinhos. Portugal.

Paulo Santos

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

Paulo Santos

Coordenador da Unidade de Psiquiatria da Infância e Adolescência. Centro Hospitalar Tondela-Viseu. Viseu. Portugal.

Pedro Cunha

Centre for the Research and Treatment of Arterial Hypertension and Cardiovascular Risk. Internal Medicine Department. Guimarães' Hospital/Minho University. Guimarães. Portugal.

Rui Fernandes de Almeida

Presidente do Colégio de Especialidade de Angiologia e Cirurgia Vasculiar da Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.

Rui Henrique

Serviço de Anatomia Patológica. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E.P.E. Porto. Portugal.

Teresa Magalhães

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





Víctor MACHADO GIL^{1,2,3}, Regina RIBEIRAS⁴, Fausto J. PINTO^{3,5,6}, José Manuel BAPTISTA¹
Acta Med Port 2022 Jun;**35(6):409-410** • <https://doi.org/10.20344/amp.17688>

Keywords: Delivery of Health Care; Health Facility Administration; Leadership; Physician Executives

Palavras-chave: Administração de Instituições de Saúde; Diretores Médicos; Liderança; Prestação de Cuidados de Saúde

INTRODUCTION

Medical leadership in the healthcare system has been widely discussed over the past few years by the scientific community from different perspectives, whether with a focus on evidence-based medical leadership, manager-based leadership or institutional knowledge and learning. This article presents the views of an academic physician, a private manager (also a physician) and a management scholar, on what medical leadership in the Portuguese healthcare system should be like.

In our healthcare system, medical leadership does not exceed the level of clinical director, and therefore there are very few physicians represented at the top decision-making management boards.

Medical perspective

Anyone with leadership responsibilities should have a set of specific skills in order to perform their role. However, it is necessary, a priori, to identify the fundamental challenges of leadership and recognize some aspects that are universal, of which the following are particularly important: i) effectiveness, ii) inspiring others, iii) contribute to the personal and professional development of employees, iv) lead a team, v) steering change, and vi) managing stakeholders.

Leaders must have the ability to develop activities within the structure they lead, the experience to respond to crisis situations, and the knowledge to implement strategies and exercise their activity with high performance. Therefore, a manager administers, copies, maintains, focuses on structure, and tries to do things right, whereas a leader involves, develops, focuses on people and does the right thing.¹

Leadership has been increasingly focused on administrative and management processes in detriment of an adequate and objective strategic (medical) view.

In an adequate healthcare structure, the role of the senior physician, both as a leader and as a mentor, is essential to create and implement continuity networks as models

that allow future generations to develop this activity in an appropriate way. To this end, it is necessary to take into account some important aspects such as²: i) career aspirations and career planning over the short, medium and long term, ii) management of difficulties within the scope of professional and personal relationships, iii) delivery of previously agreed goals, iv) project management and leadership challenges currently facing junior physicians, v) impact and management of political factors in delivering healthcare, and vi) personal life issues and events.

Currently, physicians seem dissatisfied with non-medical boards. A survey conducted in a group of executives, clinical leaders and physicians, showed that their feedback regarding present healthcare and innovations for the future is not fully valued by the non-medical board.³ On the other hand, when there is a greater involvement of clinicians at the board level, results for both patients and healthcare institutions are better. Furthermore, when leadership is entrusted to senior physicians, the clinical team is more likely to have an active involvement in the decision-making process, with clear beneficial effects on the various outcomes. These aspects are not valued when the leadership is non-medical. Why are the best hospitals managed by doctors? Top hospitals such as the Cleveland Clinic train their doctors in leadership competencies and teambuilding and have been led by physicians since their inception.⁴

In conclusion, a knowledgeable medical vision based on/assisted by a multidisciplinary team, is key to the success of any healthcare system.

Manager perspective

Leadership is the art of motivating a group of people to act towards achieving a common goal. In a business setting, this can mean directing workers and colleagues within the scope of a strategy to meet the company's needs.

Why should we need medical leadership in hospital

1. Serviço de Cardiologia. Hospital da Luz. Lisboa. Portugal.

2. Presidente-cessante. Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Lisboa. Portugal.

3. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

4. Serviço de Cardiologia. Hospital de Santa Cruz. Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE. Lisboa. Portugal.

5. Serviço de Cardiologia. Hospital Universitário de Santa Maria. Centro Hospitalar Lisboa Norte. Lisboa. Portugal.

6. Centro Académico de Medicina de Lisboa. Lisboa. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Vítor Machado Gil. victorgilmd@gmail.com

Recebido/Received: 11/12/2022 - **Aceite/Accepted:** 28/03/2022 - **Publicado/Published:** 01/06/2022

Copyright © Ordem dos Médicos 2022



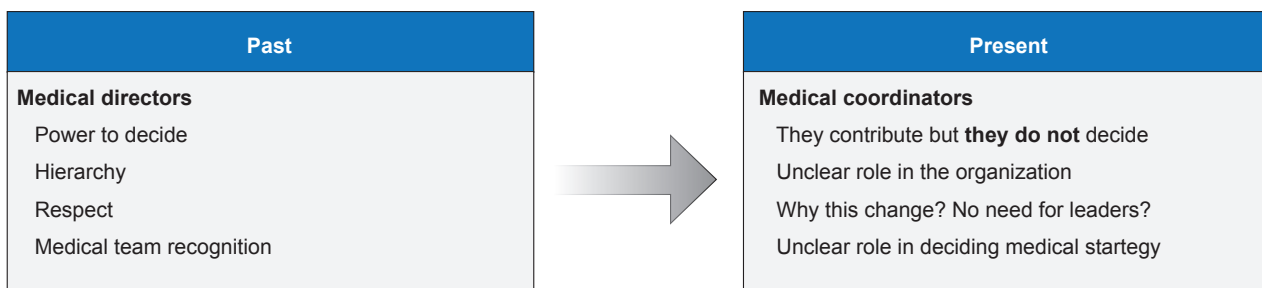


Figure 1 – Evolution of medical leadership in private hospitals

management? We know that medical leadership has i) a strategic development, setting forth clinical priorities, ii) more credibility by the staff and the public, iii) quality, iv) focus on patient safety, v) better patient outcomes, and vi) better financial outcomes.⁵ However, over the last few decades, private hospitals have witnessed a shift from the physician as a director to the physician as a coordinator, and thus a decreased importance of physicians in hospital management (Fig. 1).^{1,5} Some factors have been suggested to underlie this trend, namely the fact that non-physician executives usually have the managerial, organizational, and financial knowledge that is crucial to leading any organization, and also that many physicians do not want to assume executive level leadership roles.⁵

A study conducted on medical leadership in 19 countries that are members of the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) showed that doctors have decision-making positions in only seven countries but these are limited to specific tasks such as developing guidelines. This contrasts with Singapore, Japan, and South Korea, where doctors are at the top of the decision making process.⁶ In fact, 94% of the Insights Council members believe that clinicians are responsible for lowering the cost of healthcare.³

As for patient satisfaction, in private practice, the preference is for medical teams, good communication, transparency and easy access, and all of this is only possible with good and effective medical leadership.

In conclusion, medical leadership is associated with better perceived quality by patients, especially when doctors are involved in strategic management decision making. Increased focus on hospital performance seems to follow a strong medical involvement in hospital management. Medical leadership and general health economics should be taught in medical schools.

REFERENCES

- Falcone RE, Satiani B. Physician as hospital chief executive officer. *Vasc Endovascular Surg.* 2008;42:88-94.
- Warren OJ, Carnall R. Medical leadership: why it's important, what is required, and how we develop it. *Postgrad Med J.* 2011;87:27-32.
- Stewart JW, Young L, Jenkins T, Huang X, Oliver R, Schatz K. The clinician role in health care delivery and innovation: a powerful voice for transforming care. Waltham: NEJM Catalyst; 2020.
- Goodall A, Baker A. Why the best hospitals are managed by doctors. *Harvard Business Rev.* 2016. [cited 2022 Mar 25]. Available from: [https://](https://hbr.org/2016/12/why-the-best-hospitals-are-managed-by-doctors)
- Gupta A. Physician versus non-physician CEOs: the effect of a leader's professional background on the quality of hospital management and health care. *J Hosp Adm.* 2019;8:47-51.
- Rotar AM, Botje D, Klazinga NS, Lombarts KM, Groene O, Sunol R, et al. The involvement of medical doctors in hospital governance and implications for quality management: a quick scan in 19 and an in depth study in 7 OECD countries. *BMC Health Serv Res.* 2016;16:S160.

Medical manager perspective

The healthcare system is a community of people that serves other people within a society of people. In order to lead an institution, it is important to consider: i) the quality of the system, ii) control of costs and iii) patient satisfaction. However, this is only possible if there is an integration of all these aspects, and the usual attitude of healthcare professionals, in general, is to work in closed teams. Although there has been an effort on the part of managers to improve integration, this has been insufficient because it depends heavily on the motivation of the professionals. And what drives healthcare professionals? Better salaries, professional training and better working conditions.

What do managers want? An adequate and fair payment policy, professional development as well as respect, listening and contributing.

In conclusion, the institutional mission must be present in human resources policies, supporting the options of staff members, which is in line with the main professional drive, which is patient care.

AUTHORS CONTRIBUTION

VMG: General coordination, draft of the paper.

RR: participation in the topic debate, co-ordination.

FJP: Special participation with the scholar perspective.

JMB: Special participation with the clinical management perspective.

COMPETING INTERESTS

The authors have declared that no competing interests exist.

FUNDING SOURCES

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

The Role of Biobanks in the Fight against COVID-19 Pandemic: The Portuguese Response

O Papel dos Biobancos na Luta contra a Pandemia de COVID-19: A Resposta Portuguesa



Saba ABDULGHANI^{1,2,*}, Ângela AFONSO³, Mireia CASTILLO⁴, Javier MARTÍN-FERNÁNDEZ⁴, Inês FRANCO⁴, Bruna PARREIRA^{5,6}, Ana COUTO^{5,6}, Jácome BRUGES-ARMAS^{5,6}, Ana Maria RODRIGUES^{1,2}, Ana GONÇALVES^{7,8}, Alexandre DIAS^{7,8}, Ionela TOADER³, Andreia LOPES³, Cláudia FÁRIA³, Fernanda MARQUES^{9,10}, João Carlos SOUSA^{9,10}, Ricardo SILVESTRE^{9,10}, Paulo PEREIRA², Manuel CORREIA^{11,12}, Luís MAIA^{7,11,12}, Helena CANHÃO^{1,2}, Sérgio DIAS^{3,*}

Acta Med Port 2022 Jun;35(6):411-415 • <https://doi.org/10.20344/amp.17856>

Keywords: Biological Specimen Banks; Biomedical Research; COVID-19; Pandemics; Portugal; SARS-CoV-2

Palavras-chave: Biobancos; COVID-10; Investigação Biomédica; Pandemia; Portugal; SARS-CoV-2

INTRODUCTION

The World Health Organisation (WHO) declared COVID-19 as a pandemic on the 11th of March 2020. Soon after, the Coronavirus Global Response¹ was initiated to kick-start the rapid development and deployment of affordable diagnostics, and vaccines against COVID-19. Fundamental preventive measures were developed worldwide to mitigate the spreading of COVID-19, and in Portugal these measures² included early lockdown, the use of face masks and social distancing. However, these measures have led to ongoing dramatic economical, healthcare, and societal consequences.³⁻⁶ In comparison with COVID-19, the swine flu H1N1 pandemic in 2009⁷ was spread even more rapidly. However, it was associated with a much lower infection fatality rate and was less driven by clustering effects and mass gatherings than COVID-19.⁸

As the pandemic emerged all over the world, more research was critically required to better understand the mechanisms of SARS-CoV-2 infection and transmission, to improve treatment protocols and characterization of long-term phenotypes and individual susceptibility. Biobanks have been instrumental in collecting, processing, storing and providing high quality samples and clinical data from symptomatic and asymptomatic patients^{9,10} which are necessary for COVID-19 diagnostic testing and vaccine development, which followed a rigorous legal and ethical framework that have fully respected the privacy of the participat-

ing patients. Such collections have been vital to understand pathogen characteristics associated with virulence, replication and transmission dynamics of the SARS-CoV-2 virus. The knowledge obtained during past outbreaks of other infectious diseases has helped some countries to develop a better strategy for biobanking during the COVID-19 pandemic.¹¹

In this perspective article, we aim to shed light on the Portuguese biobanks experience during the COVID-19 pandemic.

Sample types and biosafety recommendations

All COVID-19 samples should be handled with precaution in accordance with the recommendations and guidelines outlined by the World Health Organization, Public Health England, and the European Centre for Disease Control and Prevention.¹² According to these guidelines, safety measures must be taken when collecting, handling, and storing COVID-19 samples. The handling and processing of these samples should be carried out in laboratories able to handle samples with biosafety level 2 (BSL-2) or higher due to the associated infection risk. The content of the active virus load varies depending on the type of sample collected, for example, samples collected from the upper and lower respiratory tract are considered highly infectious in comparison with whole blood samples and its derivatives.¹³

* Saba Abdulghani and Sérgio Dias share joint corresponding authorship

1. CHAIN Biobank. Comprehensive Health Research Center (CHRC). Lisbon. Portugal.
2. Chronic Diseases Research Centre (CEDOC). NOVA Medical School. Universidade NOVA de Lisboa. Lisbon. Portugal.
3. Biobanco-IMM. Instituto de Medicina Molecular. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisbon. Portugal.
4. Champalimaud Foundation Biobank. Champalimaud Centre for the Unknown. Fundação Champalimaud. Lisbon. Portugal.
5. Comprehensive Health Research Center (CHRC). NOVA Medical School. Universidade NOVA de Lisboa. Lisbon. Portugal.
6. Serviço Especializado de Epidemiologia e Biologia Molecular (SEEBMO). Hospital de Santo Espírito da Ilha Terceira (HSEIT). Azores. Portugal.
7. i3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde. University of Porto. Porto. Portugal.
8. Institute of Molecular Pathology and Immunology (Ipatimup). University of Porto. Porto. Portugal.
9. Life and Health Sciences Research Institute (ICVS). School of Medicine. University of Minho. Braga. Portugal.
10. ICVS/3B's - PT Government Associate Laboratory. Braga. Portugal.
11. Department of Neurology. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto. Portugal.
12. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. University of Porto. Porto. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Saba Abdulghani. Saba.abdulghani@nms.unl.pt

Recebido/Received: 07/01/2022 - Aceite/Accepted: 12/04/2022 - Publicado Online/Published Online: 06/05/2022 - Publicado/Publicado: 01/06/2022

Copyright © Ordem dos Médicos 2022



A more comprehensive review of the biosafety measures is described in detail by Naeem *et al.*¹⁴

The most common COVID-19 sample types are listed in Table 1 -Type of sample and clinical data collection

The Portuguese response

The National Biobank Infrastructure, Biobanco.pt, created in 2019, is composed of eleven biobanks across Portugal, which are directly linked with hospitals and academic research institutes. Here, we only report on the biobanks that had initiated a COVID-19 collection since the beginning of the pandemic as highlighted in Table 2 - Biobanco.pt members and their respective COVID-19 collections.

The Portuguese biobanks responded to the pandemic by being actively involved with the collection, processing, and storage of COVID-19 samples and worked rapidly to adapt their informed consent to comply with the requirements imposed by the pandemic and their future use in medical research.

Each biobank listed in Table 2 has its own informed consent that was adapted for the COVID-19 collection. The informed consent along with the collection protocol were approved by the institutional ethics committee associated with each biobank and data management and confidentiality were conducted in compliance with the National Commission for Data Protection (CNPD).

COVID-19 challenges: ethical and legal issues for current and future research

The International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER) has defined informed consent as “a process by which a biobank participant freely and voluntarily confirms his/her willingness to participate in the biobank, after having been informed of all aspects of the research or future unspecified research that are relevant to the decision to participate”. Informed consent is documented by means of a written, signed and dated consent

form.¹⁵ In this context, biobanks can either seek consent for a specific study/line of research or often they opt to obtain consent to collect biospecimens and relative data for future research studies. Typically, sample collection involves minimal physical risk to the participants. The actual risk, however, lies in the potential misuse of collected data and the breach of privacy and/or confidentiality of the participants.

In addition to maintaining the quality of the collected samples, it is equally important to uphold ethical, legal and societal issues (ELSI). In this respect, public health ethics, personal data protection, data sharing, consent protection as well as compliance issues within international data sharing procedures have gained urgency in COVID-19 research. In 2020, the Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure – European Research Infrastructure Consortium (BBMRI-ERIC) ELSI Services & Research department held a webinar to discuss consent given by COVID-19 patients. It was noted that when consent is directly pursued by healthcare providers at the time of data collection, the consent may be viewed as invalid by the General Data Protection Regulation (GDPR) due to the vulnerability of the patients at that time and due to the imbalance between the data controller and the data subject as it is explained within the European Data Protection Board (EDPB) “Guidelines on Consent” document.⁹ The EDPB has suggested that consent to non-interventional type research would be legitimate if there was no pressure or threat of disadvantage. However, there is no mention made by the EDPB if the obtained consent may be affected by the severity of the patient’s condition as it may be unfeasible to obtain the consent of a critically ill patient. Thus, broad consent¹⁶ in these circumstances, may be used to avoid the strict requirements of study-specific consents. The organizational model adopted in Portuguese biobanks during the pandemic, was similar to that of other European countries, where the informed consent followed international standards.¹⁷

Table 1 – Type of sample and clinical data collection (adapted from^{18,19})

Sample type	Function	Testing type	Data extraction	Storage temperature until testing	SOP
Sputum (from the lower respiratory tract)	Determination of active pathogens i.e. viral presence and load	Nucleic Acid Amplification Tests (NAAT)	Confirms current SARS-CoV2 infection	2 - 8 °C	Adopted from PHE, WHO, and CDC
Nasopharyngeal & oropharyngeal swabs (from the upper respiratory tract)					
Whole blood, Faeces, Urine, Saliva	Detection of IgM and IgG anti SARS-CoV2 antibodies	Serology: Antibody based immunoassay	Overall infection/ immunity rates in a community	2 - 8 °C	
Serum					

PHE (Public Health England): Guidance and standard operating procedure COVID-19 virus testing in NHS laboratories, 2020.

WHO (World Health Organisation): Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases Interim guidance 19 March 2020. (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331501>).

CDC (Centre for Disease Control and Prevention): CDC’s Diagnostic Test for COVID-19. (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/virus-requests>)

Table 2 – Biobanco.pt members and their respective COVID-19 collections

Biobank	Affiliation	Number of samples	Type of samples	Observations
Biobanco-iMM/CAMIL	Instituto de Medicina Molecular, Faculty of Medicine, University of Lisbon	1966 2066 1083 1601	Serum Plasma Dry Pellets PBMCs	Donors were selected from hospitalized and recovered patients, and samples were obtained from additional groups, according to various criteria in accordance with the disease evolution (severe, mild, moderate, and asymptomatic); samples were also obtained from donors who had tested positive for the virus and recovered from the disease (recovered group). COVID collection was active between 2020 and 2021
Comprehensive Health Biobank (CHAIN)	Comprehensive Health Research Centre, NOVA Medical School, NOVA University of Lisbon	1645 237 95 625	Serum PBMCs Nasopharyngeal, oropharyngeal swabs,	Investigative study to determine the seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies among NOVA university employees and to assess the community's mental health. Task Force COVID-19 took the initiative to create a bank of nasopharyngeal and oropharyngeal exudate samples that aims to boost the investigation of infectious diseases in particular in the area of COVID-19 through the validation of new diagnostic and prognostic tools for this disease. The detection of the presence of coronavirus in the respiratory system is evaluated by performing Polymerase Chain Reaction tests, in Real Time (RT PCR). The samples were collected between May 2020 August 2021.
AZORBIO biobank	Specialized Service of Epidemiology and Molecular Biology (SEEBMO), Santo Espírito Hospital, Terceira Island (HSEIT), Azores	1200 15 (patients)	Nasopharyngeal, oropharyngeal swabs, bronchoalveolar lavage. Serum, plasma and DNA	The AZORBIO biobank initiated, in early March 2020, a collection of SARS-CoV-2 positive samples, mainly from nasopharyngeal and oropharyngeal swabs. A collection of positive SARS-CoV-2 samples available for sequencing and other research studies.
Champalimaud Foundation Biobank (CFB)	Champalimaud Foundation	9084 2688	Serum Nasopharyngeal swabs	Collections made throughout the different waves of COVID-19 in Portugal and included: the first serological screening in high-risk professionals in the Loulé area, in collaboration with the Algarve Medical Center (ABC), to assess the incidence of SARS-CoV-2 exposure. Another serological study in collaboration with the "Ordem dos Enfermeiros", which involved nurses and medical auxiliary staff of Hospital Santo António in Porto, Hospital de Santa Maria in Lisbon and the Champalimaud Clinical Centre (CCC) and other health professionals of the Hospital D. Estefânia in Lisbon. After promoting vaccination of all health professionals in the CCC, 4-weeks post-vaccination serological specimens were collected. all the SARS-Cov-2 PCR positive specimens have been stored, as well as all the pre-and post- SARS-Cov-2 PCR negative specimens of the same patient.
Minho BioMedical Biobank (MinhoMedBiobank)	School of Medicine, ICVS, University of Minho	600 patients 156 patients 20 769	Serum Plasma and PBMC Oropharyngeal swabs	Specific informed consents for the oropharyngeal swabs that were only used for COVID 19 diagnosis but broad consent for the blood that was collected and for their possible derivatives such as serum, plasma, DNA, RNA and cells. Samples were collected during the 1 st and 2 nd wave of the pandemic in Portugal
NeuroBiobank CHUPorto (NBC)	Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUPorto)	469 469 300	Plasma DNA Orospharyngeal swabs	A prospective study (a cohort of 750 patients with different degrees of disease severity, ranging from asymptomatic to critical illness) on the acute and long-term neurological manifestations of consecutive COVID-19 patients from the first pandemic wave (March-July 2020). A dedicated biobank includes samples for genetic testing and fluid biomarker assessment collected one year after infection (January-July 2021) and Oropharyngeal swabs collected during the infection acute phase.

PBMCs: peripheral blood mononuclear cells

DISCUSSION AND CONCLUSION

The demand for high quality COVID-19 collections has continued throughout the pandemic, which in turn has shed light on the importance of biobanks in maintaining these collections and their central role in the advancement of research. However, prior to the pandemic, biobanks, in general, suffered from a lack of collections exposure with some collections not being used for years. Therefore, collaborations and sample/data sharing are of utmost importance so that researchers can advance their research. The importance of using the recommended standard operating procedures when collecting, processing, and storing these valuable sample should also be highlighted. Creating a national database for the COVID-19 collections is vital to increase collaborations and sample/data sharing within Portugal, which is not a member of the BBMRI-ERIC yet. Joining BBMRI-ERIC has many advantages such as easy access to high quality samples/ clinical data from biobanks around Europe, harmonized guidelines for data and sample collection and access to knowledge on ethical, legal, and societal issues.

Through biobanks, access to high quality collections will undoubtedly provide a basis for future research regarding the effectiveness of novel vaccines, which could, for example, include a detailed characterization of the immune profile (response) induced by a particular disease such as COVID-19, and the effect that a vaccine has on such profile, in a large cohort of healthy controls and patient samples. This is of obvious interest to the vast community of researchers interested in immune responses, vaccine efficacy and biomarkers.

ACKNOWLEDGEMENTS

The CHUPorto acknowledges all the team members of the NeuroCOVID - CHUPorto study at CHUP-ICBAS, IPATIMUP/i3S, and the University of Aveiro.

The Biobanco-iMM CAML acknowledges all volunteers

who helped with blood collections, donors and patients for providing blood samples and cooperation to make the creation of the COVID-19 collection possible.

The Comprehensive Health Biobank acknowledges all the volunteers who helped with the serology blood sample collection and the Task Force COVID-19 at CEDOC.

The Champalimaud Foundation Biobank acknowledges the members of the Molecular and Transgenic Tools (MTT) platform of the Champalimaud Foundation and all the volunteers who participated in performing tests as part of the COVID-19 Taskforce. Also acknowledges the Comissão de Controlo de Infecção Hospitalar (CCIH) of the Champalimaud Clinical Centre and all the nurses who helped with blood and nasopharyngeal swabs collection.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

SA, SD: conceived the content of the article, wrote, reviewed and edited the manuscript.

AA, MC, JMF, IF, BP, AC, JBA, AMR, AG, AD, IT, AL, CF, FM, JCS, RS, PP, MC, LM, HC: helped to draft and review the manuscript.

All authors read and approved the final manuscript.

COMPETING INTERESTS

None.

FUNDING SOURCES

CHAIN Biobank: Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) for CHRC funding -UID/04923/2020.

CHUPorto: Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) Grant nº 229 (Research 4 COVID-19).

ETHICAL CONSIDERATIONS

Ethical committees of participating biobanks/hospital approved the collections and patients provided informed consent.

REFERENCES

- European Union. Coronavirus global response. 2020. [cited 2021 Dec 12]. Available from: https://global-response.europa.eu/index_en.
- Santos Rutschman A. Portugal's response to COVID-19. 2020. [cited 2022 Mar 30]. Available from: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3640061.
- Finsterer J, Scorza FA. Clinical and pathophysiologic spectrum of neuro-COVID. *Mol Neurobiol*. 2021;58:3787-91.
- Honigsbaum M, Krishnan L. Taking pandemic sequelae seriously: from the Russian influenza to COVID-19 long-haulers. *Lancet*. 2020;396:1389-91.
- Brodeur A, Gray D, Islam A, Bhuiyan S. A literature review of the economics of COVID-19. *J Econ Surv*. 2021;35:1007-44.
- Singh V, Mishra V. Environmental impacts of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Bioresour Technol Rep*. 2021;15:100744.
- Piret J, Boivin G. Pandemics throughout history. *Frontiers in microbiology*. 2021;11.
- Wilder-Smith A. COVID-19 in comparison with other emerging viral diseases: risk of geographic spread via travel. *Trop Dis Travel Med Vaccines*. 2021;7:3.
- Puchois P, Miranda LB, van Gool A. Chapter 3. Introduction: The cardinal role of biobanks and human biospecimen collections in biomarker validation: issues impeding impact of biomarker research outcomes. In: Horvatovich P, Bischoff R, editors. *Comprehensive Biomarker Discovery and Validation for Clinical Application*. London: Royal Society of Chemistry; 2013. p.73-110.
- Byrne JA, Carpenter J, Carter C, Phillips K, Braye S, Watson PH, et al. Building research support capacity across human health biobanks during the COVID-19 pandemic. *Biomark Insights*. 2021;16:117727192110241.
- Peeling RW, Boeras D, Wilder-Smith A, Sall A, Nkengasong J. Need for sustainable biobanking networks for COVID-19 and other diseases of epidemic potential. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:e268-73.
- Parichehreh-Dizaji S, Haghpanah V. Biosafety guidelines for COVID-19 specimens in biobanks. *Biopreserv Bioban*. 2020;18:587-91.
- Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020;323:1843-4.
- Naeem W, Zeb H, Rashid MI. Laboratory biosafety measures of SARS-CoV-2 at containment level 2 with particular reference to its more infective variants. *Biosaf Health*. 2022;4:11-4.
- Tomlinson T, De Vries RG, Kim HM, Gordon L, Ryan KA, Krenz CD, et al. Effect of deliberation on the public's attitudes toward consent policies for biobank research. *Eur J Hum Genet*. 2018;26:178-85.
- Jahns R, Geiger J, Schlünder I, Strech D, Brumhard M, von Kielmansegg SG. Broad donor consent for human biobanks in Germany and Europe: a strategy to facilitate cross-border sharing and exchange of human biological materials and related data. *J Lab Med*. 2019;43: 291-9.
- ISS Working Group on Translational Research COVID-19. Recommendations for collection, transport and storage of COVID-19 biological samples. Rome: Istituto Superiore di Sanità; 2020.

18. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance. Geneva: WHO; 2020.
19. European Centre for Disease Prevention and Control. Considerations for the use of saliva as sample material for COVID-19 testing. Stockholm: ECDC; 2021.

COVID-19 e Necessidades em Saúde Não Satisfeitas para Indivíduos Com Mais de 50 anos em Portugal



The Impact of the COVID-19 Pandemic on the Unmet Healthcare Needs in People Aged Over 50 in Portugal

Óscar LOURENÇO^{1,2}, Carlota QUINTAL^{1,2}, Luís MOURA-RAMOS^{1,2}, Micaela ANTUNES^{1,2}
Acta Med Port 2022 Jun;35(6):416-424 • <https://doi.org/10.20344/amp.15970>

RESUMO

Introdução: A pandemia por COVID-19 conduziu ao cancelamento de cuidados de saúde e à diminuição da sua procura resultando em necessidades de cuidados de saúde não satisfeitas. O objetivo deste trabalho foi avaliar a sua prevalência e distribuição, em Portugal.

Material e Métodos: Os dados provêm do *Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe*. Foram inquiridos 1118 portugueses com 50 ou mais anos, entre junho e agosto de 2020, sobre necessidades de cuidados de saúde não satisfeitas por: i) receio de ser infetado; ii) cancelamento por parte dos serviços de saúde; iii) solicitação de consulta não atendida. A análise de prevalência de necessidades não satisfeitas foi complementada pelo cálculo de índices de concentração em função das variáveis: rendimento, educação e estado de saúde.

Resultados: Cerca de 60% dos inquiridos reportaram pelo menos uma necessidade não satisfeita, quase o dobro da média europeia, sendo o motivo ii) cancelamento por parte dos serviços de saúde o mais frequente. A prevalência de necessidades não satisfeitas diferiu consoante o nível de rendimento e o estado de saúde. Os índices comprovaram a sua concentração nos indivíduos com pior estado de saúde, embora para o motivo Receio a concentração ocorresse nos que têm maior rendimento e nível de educação.

Conclusão: O nosso estudo revelou uma elevada prevalência de necessidades de cuidados de saúde não satisfeitas e a sua concentração em indivíduos com pior estado de saúde. Dada a associação entre necessidades não satisfeitas e a subsequente deterioração da saúde, estes resultados constituem um alerta para o futuro próximo.

Palavras-chave: COVID-19; Determinação de Necessidades de Cuidados de Saúde; Factores Socioeconómicos; Qualidade, Acesso e Avaliação da Assistência à Saúde

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 pandemic led to the cancellation of healthcare appointments and to lower demand, which generated unmet healthcare needs. The aim of this study was to evaluate their prevalence and distribution in Portugal.

Material and Methods: Data came from the 'Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe'. Between June and August 2020, 1118 Portuguese individuals aged 50 or over were inquired about unmet healthcare needs due to: i) fear of getting infected; ii) cancellation by the doctor/healthcare services; iii) unsuccessful consultation request. The analysis of the prevalence of unmet needs was complemented by the calculation of the concentration indices as a function of the variables: income, education and health status.

Results: About 60% of respondents reported at least one unmet need, which was almost twice the European average. Motive ii) cancellation by the doctor/healthcare services was the most frequent. The prevalence of unmet needs differed depending on income level and health status. The indices evidence the concentration of unmet needs in individuals with the worst health status, although for the reason fear of infection the concentration occurred in those with higher levels of income and education.

Conclusion: Our study showed a high prevalence of unmet needs and their concentration in individuals with worse health status. Given the association between unmet needs and the subsequent deterioration of health, these results should raise concerns about the near future.

Keywords: COVID-19; Health Care Quality, Access, and Evaluation; Needs Assessment; Socioeconomic Inequalities

INTRODUÇÃO

O surgimento da COVID-19 em Portugal, em março de 2020, gerou necessidades em saúde até aí inexistentes, tendo o Serviço Nacional de Saúde (SNS) mobilizado recursos para tratar estes novos doentes e também para promover e desenvolver todas as ações de combate à pandemia. Foram também adotadas medidas de contingência que incluíram a suspensão, a partir de 16 de março de 2020, da atividade assistencial não urgente desenvolvida no SNS (Despacho não publicado em Diário da República). A consulta ao Portal da Transparência do SNS¹ e ao relatório do Tribunal de Contas,² revelou uma quebra acentuada do número de consultas nos cuidados de saúde primários

(CSP) e nos hospitais bem como do número de cirurgias e ainda o aumento dos tempos de espera para todos estes tipos de cuidados. A consulta ao Portal da Transparência do SNS¹ permitiu observar que, face a períodos homólogos em 2019: i) o número de atendimentos em urgência hospitalar caiu abruptamente em 2020 – por exemplo, em março diminuiu 37,5% e em junho cerca de 34%; ii) nas consultas hospitalares, de março a julho de 2020 verificou-se uma quebra de 15,8%, correspondendo a menos 784 810 consultas; iii) o número de episódios cirúrgicos programados (incluindo cirurgia convencional e em ambulatório) entre março e julho de 2020 diminuiu cerca de 25% (menos

1. Centro de Investigação em Economia e Gestão (CeBER - Centre for Business and Economics Research). Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.

2. Faculdade de Economia. Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.

✉ Autor correspondente: Óscar Lourenço. osl@fe.uc.pt

Recebido/Received: 15/02/2021 - Aceite/Accepted: 16/12/2021 - Publicado Online/Published Online: 31/03/2022 - Publicado/Published: 01/06/2022

Copyright © Ordem dos Médicos 2022



321 000 episódios); iv) nas consultas médicas presenciais (incluindo ao domicílio), nos CSP, registou-se um decréscimo de 53% (menos 4,5 milhões de consultas) entre março e julho de 2020. Em sentido contrário, as consultas não presenciais nos CSP duplicaram (mais 3,8 milhões de consultas) e as consultas hospitalares de telemedicina aumentaram 36% (mais 22 mil consultas) no mesmo período. Por outro lado, a mediana do tempo de espera, quer para a primeira consulta hospitalar quer para cirurgia, aumentou de dezembro de 2019 para maio de 2020.²

Apesar do recurso a consultas não presenciais¹, que mitigaram o decréscimo da atividade assistencial presencial, é plausível assumir que a diminuição da atividade assistencial do SNS reflete não só a escassez de recursos para fazer face a todas as necessidades, relacionadas ou não, com a COVID-19, mas também uma reação do lado da procura. A necessidade de uso de equipamentos de proteção individual e o receio das pessoas de poderem ser infetadas numa visita ao médico assim como os tempos de espera mais dilatados e a própria impossibilidade de circulação devido às medidas de contenção do movimento dos cidadãos, em março e abril de 2020, poderão ter determinado o adiamento da procura de cuidados de saúde.²

A diminuição da atividade assistencial registada no primeiro semestre de 2020, reflete uma clara, e acrescida, dificuldade no acesso aos cuidados de saúde. A quantificação das necessidades de cuidados de saúde não satisfeitas (NNS), autoreportadas pelos indivíduos, apresenta-se como uma medida para avaliar o acesso aos cuidados de saúde. As NNS definem-se como as diferenças entre os cuidados de saúde julgados necessários para lidar de modo apropriado com problemas de saúde específicos e os cuidados efetivamente recebidos.³ Apesar da subjetividade inerente a qualquer indicador baseado em informação autoreportada, e por isso influenciado por características individuais, neste caso as expectativas e as atitudes face à saúde e aos cuidados de saúde, as NNS têm sido amplamente utilizadas para avaliar o acesso a cuidados de saúde.⁴

A preocupação com as NNS decorre do efeito que estas podem ter na deterioração do estado de saúde dos indivíduos - estudos prévios sugerem que a existência de NNS no presente conduz a pior saúde no futuro,⁵⁻⁷ com a agravante da sua potencial concentração em grupos mais desfavorecidos provocar um aumento das desigualdades em saúde.⁸ Níveis elevados de NNS durante a pandemia poderão assim estar associados a mais morbidade e mortalidade no futuro designadamente em pessoas com doenças crónicas⁹ e nos mais idosos.¹⁰ O diagnóstico tardio e o adiamento na prestação de cuidados de saúde poderão estar já a ser responsável por mais mortes. O excesso de mortalidade ocorrido em Portugal entre 1 de março e 22 de abril de 2020 poderá ter sido 3,5 a 5 vezes superior ao explicado pelas mortes por COVID-19 reportadas oficialmente, o que para além da possibilidade de morte por COVID-19 não reportada, poderá ter resultado de dificuldades de acesso aos cuidados de saúde.¹¹

À semelhança do estado de saúde, a exposição a NNS é afetada pelas condições de vida e de trabalho dos indivíduos, sendo geralmente maior nas mulheres¹²⁻¹⁴ e nos doentes crónicos.^{15,16} Um importante fator preditor de NNS é o rendimento, tanto ao nível europeu^{13,15,17} como para Portugal,¹² sendo o risco de NNS maior entre os indivíduos de menores rendimentos. A evidência sobre desigualdades na distribuição das NNS aponta para a sua concentração entre os mais pobres, surgindo Portugal como um dos países com maior desigualdade, sobretudo no caso de NNS causadas por tempos de espera excessivos.¹⁸

As mulheres estão, por outro lado, mais expostas ao risco de contágio do novo coronavírus pois representam em Portugal mais de três quartos dos profissionais de saúde e de assistência a populações vulneráveis, como idosos e deficientes,¹⁹ mas também porque constituem a maioria da população idosa representando, em 2019, 59,8% da população com 70 ou mais anos e 64,1% da população com 80 ou mais anos.²⁰ Adicionalmente, o encerramento ou redução da atividade de escolas, creches e outros equipamentos sociais reforça a necessidade de apoio a crianças e pessoas dependentes, um papel tradicionalmente exercido pelas mulheres, diminuindo o tempo disponível para procurar cuidados de saúde, uma das habituais causas de NNS inquiridas pelo Eurostat.²¹

Um grupo especialmente vulnerável durante a pandemia é o dos mais doentes. A maior propensão a desenvolver formas graves de COVID-19 e a alta taxa de mortalidade por COVID-19 entre aqueles com doenças crónicas, como as doenças respiratórias, cardiovasculares e renais, a diabetes e o cancro,^{22,23} reforça o incentivo para a redução de todos os contactos sociais, incluindo com os prestadores de saúde. Estando o número de doenças crónicas já associado a mais NNS,¹² o contexto de pandemia poderá ter agravado esta situação, causando a prazo mais morbidade e mortalidade neste grupo.

Em suma, o contexto da pandemia gerou condições propícias à ocorrência de NNS e em alguns casos veio reforçar a vulnerabilidade daqueles que tradicionalmente já apresentam maior probabilidade de reportar NNS, sejam eles os mais pobres, as mulheres ou os mais doentes. Assim, o presente artigo tem como objetivo estudar a prevalência das NNS em Portugal durante o período da pandemia, resultante quer de comportamentos da procura quer da incapacidade de resposta do sistema de saúde. Será dada particular atenção às determinantes das NNS com enfoque nas variáveis género, classe etária, rendimento e estado de saúde. Além da prevalência, será também investigada a desigualdade na distribuição das NNS.

MATERIAL E MÉTODOS

Dados e variáveis

Este estudo usa dados extraídos do *Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe* (SHARE), que tem como população alvo os indivíduos com 50 anos ou mais, que no momento da entrevista tenham o seu domicílio regular num país abrangido pelo projeto SHARE: 27 países da União

Europeia, Suíça e Israel.²⁴ Existem atualmente oito ondas, a primeira de 2004 e a mais recente de 2020. A base contém informação sobre as dimensões demográfica, económica, estrutura familiar, relações sociais, saúde e cuidados de saúde, dos indivíduos e respetivos agregados familiares. Apesar de existirem diferenças entre países, a metodologia de amostragem mais frequente é a amostragem aleatória multi-etapas estratificada.²⁵ Assim, a amostragem segue um esquema aleatório na seleção dos indivíduos, não existindo critérios de exclusão.

Embora a taxa de participação individual seja variável de país para país, a taxa de participação global encontra-se sistematicamente acima dos 45% em todas as ondas.²⁵

Usamos os dados recolhidos no inquérito SHARE COVID-19,²⁶ desenvolvido especificamente para recolher microdados que reflitam o contexto de vida após o início da crise pandémica de COVID-19, questionando os respondentes acerca das seguintes dimensões: saúde e comportamentos, saúde mental, infeção por SARS-CoV-2 e cuidados de saúde. Os dados foram recolhidos através de entrevista telefónica realizada entre junho e agosto de 2020, contendo a amostra total cerca de 57 000 indivíduos residentes em 27 países da União Europeia.²⁷ Atendendo aos objetivos do artigo, usámos os dados SHARE COVID-19 para Portugal. As entrevistas foram realizadas entre 11 de junho e 10 de agosto de 2020 a 1118 indivíduos com 50 ou mais anos.²⁷

O questionário tem três questões que permitem obter indicadores das NNS: 1) “Desde o início da epidemia, desistiu de algum cuidado de saúde porque tinha medo de ficar infetado(a) pelo coronavírus?”; 2) “Tinha alguma consulta médica agendada que o(a) médico(a) ou estabelecimento de saúde decidiu adiar devido ao coronavírus?”; 3) “Desde o início da epidemia do coronavírus, solicitou alguma consulta para receber um cuidado de saúde e não a

obteve?” Cada uma destas questões reflete uma NNS de origem diversa. A primeira gera uma NNS que decorre do comportamento individual e vai depender de múltiplos fatores, entre eles o comportamento perante o risco do indivíduo. A segunda questão gera NNS induzidas pelo sistema de saúde e é independente da decisão do indivíduo. Finalmente, a terceira questão gera NNS que combinam um pouco das duas realidades. Por um lado, o sistema evidencia alguma escassez de oferta e incapacidade de atender às necessidades dos doentes, e por outro, o indivíduo não manifesta resiliência suficiente para procurar alternativas, seja por questões económicas ou outras.

Para cada uma das categorias de NNS identificadas acima, o indivíduo foi inquirido acerca do tipo de cuidado médico ou tratamento cuja necessidade não foi satisfeita. São cinco as alternativas de resposta: 1) Consulta com um médico de medicina geral e familiar, 2) Consulta com um médico de uma especialidade hospitalar, incluindo dentista, 3) Um cuidado de saúde planeado, incluindo uma intervenção cirúrgica, 4) Fisioterapia, psicoterapia, reabilitação; 5) Outros tipos de cuidados médicos. A Tabela 1 sintetiza as variáveis usadas para medir as NNS.

A base de dados SHARE COVID-19 inclui ainda informação sobre a idade, sexo, estado de saúde do indivíduo e o rendimento do agregado familiar. Estas duas últimas variáveis referem-se ao período pré-pandemia. O rendimento individual equivalente foi calculado usando a informação sobre o número de indivíduos que compõem o agregado familiar e a escala modificada da OCDE. Quanto ao nível de escolaridade, uma vez que não consta da base SHARE COVID-19, foi necessário recorrer ao carácter longitudinal do projeto SHARE e obter essa variável a partir da última onda em que o indivíduo foi entrevistado. Para a população 50+, o nível de escolaridade é invariante no tempo, pelo que o desfaseamento temporal entre ambas as fontes não

Tabela 1 – Definição das variáveis para medir necessidades não satisfeitas

Designação	Descrição
NNS – Global	= 1 se o indivíduo teve alguma NNS desde o início da crise pandémica, = 0 caso contrário
NNS – Receio	= 1 se o indivíduo desistiu de algum cuidado de saúde porque tinha medo de ficar infetado(a) pelo coronavírus, = 0 caso contrário
NNS – Sistema	= 1 se o indivíduo tinha alguma consulta médica agendada que o(a) médico(a) ou estabelecimento de saúde decidiu adiar devido ao coronavírus, = 0 caso contrário
NNS – Escassez	= 1 se o indivíduo solicitou alguma consulta para receber um cuidado de saúde e não a obteve, = 0 caso contrário
Tipo de cuidado de saúde com NNS, para <i>i</i> = Receio, Sistema, Escassez	
NNS-i-Medicina Geral e Familiar	= 1 se a NNS-i foi uma consulta com um médico de medicina geral e familiar, = 0 caso contrário
NNS-i-Esp. Hospi.	= 1 se a NNS-i foi uma consulta com um médico de uma especialidade hospitalar, incluindo dentista, = 0 caso contrário
NNS-i-Cuidados planeados	= 1 se a NNS-i foi um cuidado de saúde planeado, incluindo uma intervenção cirúrgica, = 0 caso contrário
NNS-i-Fisio, Psico, Reab	= 1 se a NNS-i é relativa a cuidados de fisioterapia, psicoterapia ou reabilitação, = 0 caso contrário
NNS-i-Outros cuidados	= 1 se a NNS se refere a outro tipo de cuidados de saúde, = 0 caso contrário

coloca em causa a coerência dos dados. Para identificar os indivíduos com multimorbilidade – definida como a coexistência de duas ou mais doenças crónicas,²⁸ registou-se o número de doenças crónicas existentes na última onda em que o indivíduo foi entrevistado. A partir da base SHARE COVID-19 calculou-se o número de doenças crónicas que surgiram desde a última entrevista. A partir da soma do número de doenças crónicas foi então possível identificar os indivíduos com multimorbilidade.

No que diz respeito às questões éticas, o presente estudo utilizou dados provenientes do projeto SHARE, sem recolha de nova informação por parte dos autores deste artigo. Uma vez que os dados foram recolhidos por uma entidade independente no âmbito do projeto SHARE, e cedidos para investigação, tendo obtido a aprovação da Comissão de Ética da Sociedade Max Planck, não foi necessária qualquer aprovação por um conselho de ética nacional.

Análise estatística

Estimámos a prevalência de NNS, global e em função de variáveis diversas que refletem o nível socioeconómico dos indivíduos e o seu estado de saúde. Para avaliar estatisticamente a igualdade da prevalência de NNS entre dois grupos expressos por uma variável binária usamos testes de hipóteses para comparação de proporções para grandes amostras.²⁹ Para comparar a prevalência de NNS entre três ou mais grupos, expressos por uma variável nominal, testámos a hipótese de independência entre as duas variáveis usando o teste de qui-quadrado de Pearson.²⁹

Para ter um indicador objetivo da magnitude, e sentido, da desigualdade na distribuição das NNS em função de variáveis socioeconómicas e de estado de saúde (Tabela 2), recorreremos ao cálculo de índices de concentração

(IC).^{30,31} Como as variáveis usadas para medir as NNS são binárias, as nossas estimativas do índice de concentração de NNS baseiam-se nas correções sugeridas, de forma independente, por Wagstaff³² e Erreygers.³³ Ambos os índices têm valor em [-1, 1]. Valores positivos indicam mais concentração das NNS a favor dos mais favorecidos (mais saúde, maior escolaridade ou mais rendimento), e valores negativos indicam o oposto. A estimação dos índices de concentração corrigidos e os respetivos erros padrão obtêm-se a partir do programa STATA v16.0, em concreto através do comando *conindex*.³⁴ Dada a metodologia de amostragem seguida pelo projeto SHARE, a probabilidade de observar um determinado indivíduo na amostra difere da probabilidade de observar esse mesmo indivíduo na população.²⁵ Nestas circunstâncias, é necessário usar os pesos amostrais para: 1) garantir a representatividade da amostra para a população alvo pretendida; 2) obter estimativas não enviesadas para as prevalências e para os índices de concentração, assim como para obter estimativas corretas dos erros padrão.^{35,36} Assim, usámos os ponderadores individuais calibrados presentes na base SHARE COVID-19.²⁵ Em todas as análises estatísticas o nível de confiança foi estabelecido em 99%, tendo o processo de gestão de dados e de análise estatística sido desenvolvido com recurso ao STATA v16.0.

RESULTADOS

A idade média é de 68 anos e 44,0% dos inquiridos são do sexo masculino. No respeitante ao nível de escolaridade 67,0% têm no máximo o primeiro nível do ensino básico, 24,0% têm o segundo nível do ensino básico ou secundário e os restantes 8,8% concluíram um curso universitário. Relativamente ao estado de saúde, 58,4% reportaram um estado de saúde razoável ou fraco e 71% dos indivíduos

Tabela 2 – Definição das variáveis socioeconómicas e de saúde

Variáveis socioeconómicas e de saúde	Descrição
Idade	Idade do indivíduo - Categorias: 1) Idade ≤ 65 2) 65 < Idade ≤ 75 3) Idade > 75
Género	= 1 se o indivíduo é do sexo masculino, = 0 caso contrário
Rendimento	Rendimento equivalente, referência pré-pandemia - Categorias: 1) 1º tercil (rendimento ≤ €480,00); 2) 2º tercil 3) 3º tercil (rendimento > €811,20)
Escolaridade	Nível mais elevado de escolaridade completado - Categorias: 1) Até ao primeiro nível do ensino básico 2) Segundo ciclo do ensino básico e secundário 3) Conclusão de um grau universitário
Estado de Saúde	Estado de saúde auto-reportado - Categorias: 1) Excelente 2) Muito boa 3) Boa 4) Razoável 5) Fraca
Multimorbilidade (MM)	= 1 se o indivíduo tem duas ou mais doenças crónicas; = 0 caso contrário

têm duas ou mais doenças crónicas. Após o início da pandemia 13,9% declararam ter sentido uma degradação do seu estado de saúde e 1,3%, uma melhoria.

A Tabela 3 apresenta a prevalência de NNS em Portugal, comparada com 26 países da União Europeia, mais Israel e Suíça. Considerando o indicador de NNS global, observa-se que em Portugal a prevalência de NNS foi de aproximadamente 60,0%, enquanto que a média para os restantes países dessa prevalência foi de cerca de 33,0%. Ao analisar as NNS decompostas pelos diferentes motivos, verifica-se que quer em Portugal, quer nos outros países, o motivo mais frequente para NNS foi a desmarcação de consultas e tratamentos por parte dos médicos ou dos serviços de saúde (54,5% em Portugal e 24,2% nos outros países). Para todas as variáveis, exceto NNS-Receio, as diferenças são estatisticamente significativas.

A Tabela 4 apresenta, para Portugal, a prevalência de NNS em cada tipo de cuidado de saúde para cada uma das categorias de NNS definidas neste estudo. Por exemplo, dentro dos indivíduos que referiram ter uma NNS por medo de ficar infetado (NNS-Receio), 48,8% tiveram essa NNS no médico de medicina geral e familiar e 45,4% no médico de outra especialidade hospitalar.

Em cada uma das categorias de NNS, os valores mais elevados dizem respeito às consultas de medicina geral e familiar, seguidos das consultas de outras especialidades hospitalares, incluindo dentistas.

A Tabela 5 apresenta a prevalência de NNS considerando variáveis demográficas (género e idade), socioeconómicas (rendimento e educação) e de saúde (estado de saúde e existência de multimorbilidade). A diferente prevalência entre homens e mulheres não é estatisticamente significativa exceto no caso de NNS-Receio, onde a prevalência é maior nas mulheres. A análise por classes etárias não revela diferenças significativas.

Na desagregação por tercís de rendimento os indivíduos no grupo de menor rendimento apresentam NNS glo-

balmente mais elevadas sendo a diferença estatisticamente significativa. No entanto, na categoria NNS-Receio é o grupo de maior rendimento que apresenta NNS mais elevadas. Quanto aos níveis de escolaridade, os indivíduos com ensino superior apresentam NNS mais elevadas (NNS-Global) e também nas categorias NNS-Sistema e NNS-Escassez; porém, em nenhum caso a diferença é estatisticamente significativa. A maior prevalência de NNS-Receio regista-se nos indivíduos que completaram, no máximo, o ensino secundário, sendo a diferença estatisticamente significativa.

No que diz respeito ao estado de saúde as NNS são mais elevadas entre os indivíduos que reportaram um estado de saúde fraco ou razoável, com exceção das NNS-Receio, embora neste caso as diferenças não sejam estatisticamente significativas. Também os indivíduos que reportam multimorbilidade apresentam NNS mais elevadas. Na variável NNS-Global e na NNS-Sistema esta diferença é estatisticamente significativa.

A Tabela 6 apresenta os índices de concentração das NNS.

Registe-se que para cada uma das variáveis de ordenação consideradas, os índices de concentração corrigidos (ICC) de Wagstaff e de Erreyeres apresentam o mesmo sinal, embora com magnitudes diferentes. Os valores do índice de concentração das NNS-Global são estatisticamente significativos, embora baixos, denotando uma concentração de NNS entre aqueles com pior estado de saúde. No entanto, para as NNS-Receio, encontramos uma concentração mais elevada entre os indivíduos com maior rendimento, maior escolaridade e melhor estado de saúde. Inversamente, na categoria NNS-Escassez as NNS tendem a concentrar-se nos indivíduos com menor rendimento, menor escolaridade e pior estado de saúde. As NNS-Sistema estão mais concentradas em indivíduos com menor rendimento e pior estado de saúde.

Tabela 3 – Prevalência de necessidades não satisfeitas: Portugal versus Europa

Variável	Portugal	Europa (Portugal excluído)	Dif estat
NNS - Global	0,598	0,328	Sim
NNS - Receio	0,155	0,117	Não
NNS - Sistema	0,545	0,242	Sim
NNS - Escassez	0,084	0,053	Sim

Os 26 países incluídos em "Europa" são: Alemanha, Suécia, Países Baixos, Espanha, Itália, França, Dinamarca, Grécia, Suíça, Bélgica, Israel, República Checa, Polónia, Luxemburgo, Hungria, Eslovénia, Estónia, Croácia, Lituânia, Bulgária, Chipre, Finlândia, Letónia, Malta, Roménia e Eslováquia.

Tabela 4 – Distribuição das várias categorias de NNS por tipologia de cuidados de saúde (Portugal)

	NNS – Receio	NNS – Sistema	NNS – Escassez
Medicina Geral e Familiar	0,488	0,703	0,729
Outras especialidades hospitalares	0,454	0,512	0,337
Cuidados planeados	0,013	0,029	0,007
Fisio, Psico, Reab	0,127	0,021	0,000
Outros cuidados	0,264	0,068	0,213

Os valores em coluna não têm de somar 1 uma vez que cada inquirido pode reportar vários tipos de cuidados de saúde com NNS.

Tabela 5 – Prevalência de NNS por variáveis demográficas, socioeconómicas e de saúde

Variável	Classes/categorias	NNS - Global	NNS - Receio	NNS - Sistema	NNS - Escassez
Género	Masculino	0,600	0,093	0,551	0,080
	Feminino	0,596	0,205	0,541	0,087
	Dif Estat	Não	Sim	Não	Não
Idade	Idade ≤ 65	0,629	0,141	0,583	0,044
	65 < Idade ≤ 75	0,538	0,152	0,499	0,134
	Idade > 75	0,597	0,190	0,514	0,117
	Dif Estat	Não	Não	Não	Não
Rendimento	Tercil 1 (≤ €480,00)	0,718	0,139	0,705	0,112
	Tercil 2	0,609	0,181	0,525	0,132
	Tercil 3 (> €811,20)	0,566	0,275	0,489	0,021
	Dif Estat	Sim	Sim	Não	Não
Escolaridade	Sem ou básico	0,588	0,132	0,535	0,11
	Secundário	0,655	0,225	0,595	0,041
	Universidade	0,672	0,199	0,615	0,048
	Dif Estat	Não	Sim	Não	Não
Estado de saúde	Fraco ou razoável	0,652	0,114	0,627	0,091
	≥ Bom	0,522	0,213	0,431	0,075
	Dif Estat	Sim	Não	Sim	Sim
Multimorbilidade (MM)	Com MM	0,658	0,187	0,605	0,101
	Sem MM	0,493	0,089	0,435	0,050
	Dif Estat	Sim	Não	Sim	Não

Tabela 6 – Índices de concentração corrigidos de necessidades não satisfeitas

	Rendimento		Educação		Estado de saúde	
	ICC Wag	ICC Err	ICC Wag	ICC Err	ICC Wag	ICC Err
NNS - Global	-0,056†	-0,052†	0,066†	0,063†	-0,09	-0,09
NNS - Receio	0,139	0,088	0,138	0,074	0,215	0,114
NNS - Sistema	-0,107	-0,105	0,059†	0,058†	-0,133	-0,132
NNS - Escassez	-0,286	-0,092	-0,183	-0,058	-0,154	-0,048

†: Estimativa não estatisticamente diferente de zero (p -value > 0,01)

DISCUSSÃO

Com este trabalho pretendeu-se averiguar o impacto da pandemia por COVID-19 em Portugal em termos de NNS. A pandemia teve um impacto direto e imediato na morbilidade e mortalidade da população^{11,22} por via das infeções causadas pelo novo coronavírus. Todavia, em virtude das medidas de confinamento adotadas,³⁷ incluindo a suspensão da atividade assistencial nos serviços de saúde, a pandemia poderá vir a produzir consequências na morbilidade e mortalidade a médio e longo prazo, pelas NNS causadas. Estes efeitos, menos visíveis num ambiente de urgência de resposta aos doentes COVID, não devem contudo ser descurados.³⁸ Os resultados do nosso estudo apontam para uma elevada prevalência de NNS até agosto de 2020, sobretudo devido a cancelamentos por parte dos serviços de saúde. Os dados publicados no Portal da Transparência do SNS espelham uma quebra significativa da atividade no primeiro semestre de 2020, por comparação com 2019. Era assim expectável uma maior prevalência de NNS do

que aquela que vinha a ser identificada em anos anteriores, embora sejam duas abordagens distintas (note-se que os dados de utilização têm em conta o número de contactos enquanto a análise das necessidades não satisfeitas recorre a uma variável binária).

O cenário de aumento de NNS generalizou-se de resto na Europa. Efetivamente, as medidas de confinamento foram adotadas um pouco por todo o continente europeu.³⁹ No entanto, os nossos resultados mostram que as NNS em Portugal são superiores à média europeia - no caso das NNS globais são quase o dobro. Apenas nas NNS por receio, a diferença não é estatisticamente significativa. Refira-se, no entanto, que a prevalência de NNS era já mais elevada em Portugal antes da pandemia. Dados da onda seis do SHARE (2015) revelam que 16,3% da população portuguesa reportou uma NNS no último ano por comparação com 12,0%, noutros países. Os dados da onda sete do *European Social Survey* (2014) mostram que na população com 50 ou mais anos, 15,6% da população

portuguesa reportou NNS, por contraste com 10,9% em outros países (cálculos próprios). Estes dados mostram que tradicionalmente as NNS em Portugal são superiores à média europeia, mas não com a magnitude encontrada no presente estudo. De qualquer modo, o exercício de comparação com trabalhos anteriores será sempre limitado por várias razões. Em contexto COVID, temos um motivo de não satisfação de necessidades específico (receio de ser infetado). Os cancelamentos de agendamentos atingiram níveis sem precedentes. A própria noção de necessidade não é comparável. Ou seja, para que exista a falta de comparência ou o cancelamento de um agendamento, tem de existir um agendamento em primeiro lugar. A probabilidade de um respondente reportar uma necessidade não satisfeita é assim maior nos grupos onde à partida havia mais agendamentos. A pertinência de calcular as necessidades não satisfeitas em relação à população com necessidade e não só em relação à população total já foi reconhecida.⁴⁰ Com os dados disponíveis tal separação não é possível no presente trabalho. Devemos, contudo, acrescentar que um agendamento representa a validação clínica³ de uma necessidade. Assim, a habitual limitação da análise das necessidades não satisfeitas relacionada com as expectativas dos indivíduos (diferentes propensões para reconhecer uma necessidade) vem mitigada no inquérito SHARE COVID-19.

Deve notar-se que as NNS usadas no presente estudo não se referem exclusivamente ao SNS. Num outro estudo sobre Portugal, 56% dos cancelamentos e/ou adiamentos de consultas e tratamentos médicos reportados diziam de facto respeito ao setor privado.⁴¹ Embora com menor expressão, também foram identificadas NNS devido ao receio dos indivíduos serem infetados. O desconhecimento e eventualmente o exagero de comunicação na mensagem de medo⁴² poderão ajudar a explicar estes resultados.

A maior propensão das mulheres para reportar NNS, identificada na literatura,¹²⁻¹⁴ apenas se observou no motivo receio. Deste modo, apesar das condições que as colocavam potencialmente em risco acrescido de NNS, neste contexto de pandemia, a evidência gerada não permite concluir nesse sentido.

Dada a associação entre NNS e subsequente deterioração da saúde,⁵⁻⁷ os resultados respeitantes aos níveis de NNS mais elevados entre os indivíduos com pior saúde, seja esta medida pelo estado de saúde autoavaliado ou por presença/ausência de multimorbilidade, são preocupantes no sentido em que as desigualdades em saúde podem mesmo agravar-se. Estes resultados foram confirmados por índices de concentração negativos e estatisticamente significativos. Todavia, conforme foi salientado acima, estes poderiam ser indivíduos com mais agendamentos à partida e, por essa via, mais suscetíveis a cancelamentos ou falta de comparência.

Em relação à distribuição das NNS em função do rendimento dos indivíduos, no caso das NNS por incapacidade de resposta dos serviços de saúde, estas estão concentradas nos baixos rendimentos. Este resultado é duplamente in-

quietante pelo facto da pandemia ter afetado desproporcionalmente trabalhadores com baixos salários e piores condições de trabalho, que por sua vez têm menos recursos para enfrentar situações de desemprego e perda repentina de rendimento.⁴³ O comportamento das NNS por receio é o inverso, estando estas concentradas nos indivíduos de maior rendimento, mais educação e melhor estado de saúde. Estes resultados acabam por ser menos preocupantes uma vez que estas NNS parecem ocorrer em casos em que os indivíduos são mais saudáveis e mais capacitados para tomar decisões informadas.⁴⁴

Os dados usados neste estudo foram recolhidos até 10 de agosto de 2020, assim, não refletem a possível recuperação da atividade assistencial no SNS e setor privado ainda nesse ano. No caso do SNS, foi aprovado em julho um regime excecional de incentivos à recuperação da atividade assistencial não realizada por força da pandemia.⁴⁵ No entanto, a consulta ao Portal da Transparência do SNS¹ permitiu verificar que no período de setembro a dezembro de 2020, por comparação com o período homólogo de 2019, as consultas hospitalares diminuíram 13% e as cirurgias programadas diminuíram 20%, não muito diferente portanto do que sucedeu entre março e julho. No início de 2021 regressaram as medidas de confinamento e suspensão da atividade assistencial programada não urgente do SNS.⁴⁶ De acordo com informação disponível no portal do XXII Governo da República,⁴⁷ em julho de 2021, os níveis acumulados da atividade assistencial do SNS equiparavam aos de 2019. Não obstante, já neste início de 2022, o Bastonário da Ordem dos Médicos alertava para a necessidade de proteger o acesso dos doentes não-COVID aos cuidados de saúde de que necessitam.⁴⁸ Por fim, é de salientar que passaram quase dois anos de pandemia e que apesar da recuperação intermitente da atividade assistencial dos Cuidados de Saúde Primários e hospitalares, as consequências das necessidades que não foram satisfeitas atempadamente são ainda incertas e algumas poderão mesmo ser irrecuperáveis.

CONCLUSÃO

Durante a primeira fase da pandemia (março a agosto de 2020) seis em cada 10 cidadãos portugueses com 50 ou mais anos não tiveram os cuidados de saúde que consideravam necessários - quase o dobro do verificado em outros países da Europa. Do total da amostra, 15% não tiveram os cuidados que julgam necessários porque tiveram receio de ser infetados, e cerca de 55% viram as suas consultas ou tratamentos desmarcados pelos serviços de saúde. O tipo de cuidado de saúde mais sujeito a NNS foram as consultas, quer nos centros de saúde quer nos hospitais. Verificou-se que género e idade não parecem ser fatores influenciadores de NNS, ao contrário do rendimento e do estado de saúde dos indivíduos. Observou-se uma associação negativa entre estado de saúde e NNS globais e ainda entre rendimento e NNS globais. Este resultado é preocupante pelo facto de a pandemia ter afetado desproporcionalmente trabalhadores com baixos salários e piores

condições de trabalho, que por sua vez têm menos recursos para enfrentar situações de desemprego e perda repentina de rendimento.

Estes resultados são um alerta, em que se prevê que as necessidades em saúde não satisfeitas atuais se venham a refletir no futuro em mais morbidade e mortalidade nos indivíduos mais desfavorecidos, quer economicamente quer em estado de saúde.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram de igual forma para o desenho do estudo, recolha, armazenamento e análise de dados, revisão e discussão dos resultados.

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 actualizada em 2013.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos acerca da publicação de dados.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse relativamente ao presente artigo.

REFERÊNCIAS

- Serviço Nacional de Saúde. Monitorização do SNS. [consultado 2021 fev 05]. Disponível em: <https://Transparencia.Sns.Gov.Pt>.
- Tribunal de Contas. COVID-19-impacto na atividade e no acesso ao SNS. RELATÓRIO N.º 5/2020-OAC 2.ª SECÇÃO. Lisboa: TC; 2020.
- Allin S, Grignon M, Le Grand J. Subjective unmet need and utilization of health care services in Canada: What are the equity implications? *Soc Sci Med*. 2010;70:465-72.
- Organisation for Economic Co-operation and Development. Health at a glance 2019 OECD indicators: OECD indicators. Paris: OECD; 2019.
- Gibson G, Grignon M, Hurley J, Wang L. Here comes the SUN: self-assessed unmet need, worsening health outcomes, and health care inequity. *Health Econ*. 2019;28:727-35.
- Bataineh H, Devlin RA, Barham V. Does unmet health care lead to poorer health outcomes? Ottawa: Université d'Ottawa; 2018.
- Zhen Z, Feng Q, Gu D. The impacts of unmet needs for long-term care on mortality among older adults in China. *J Disabil Policy Stud*. 2015;25:243-51.
- Aragon MJ, Chalkley M, Goddard MK. Defining and measuring unmet need to guide healthcare funding: identifying and filling the gaps. York: University of York; 2017.
- Mauro V, Lorenzo M, Paolo C, Sergio H. Treat all COVID 19-positive patients, but do not forget those negative with chronic diseases. *Intern Emerg Med*. 2020;15:787-90.
- Lindström C, Rosvall M, Lindström M. Unmet health-care needs and mortality: a prospective cohort study from southern Sweden. *Scand J Public Health*. 2020;48:267-74.
- Nogueira PJ, de Araújo Nobre M, Nicola PJ, Furtado C, Carneiro AV. Excess mortality estimation during the COVID-19 pandemic: preliminary data from Portugal. *Acta Med Port*. 2020;33:376-83.
- Antunes M, Ramos LM, Lourenço Ó, Quintal C. Acesso aos cuidados de saúde em Portugal no rescaldo da crise. Nem tudo é dinheiro? *Cad Saude Publica*. 2020;36:e00248418.
- Fjaer EL, Stornes P, Borisova LV, McNamara CL, Eikemo TA. Subjective perceptions of unmet need for health care in Europe among social groups: findings from the European social survey (2014) special module on the social determinants of health. *Eur J Public Health*. 2017;27:82-9.
- Allan I, Ammi M. Evolution of the determinants of unmet health care needs in a universal health care system: Canada, 2001–2014. *Health Econ Policy Law*. 2021;16:400-23.
- Quintal C, Lourenço Ó, Ramos LM, Antunes M. No unmet needs without needs! Assessing the role of social capital using data from European social survey 2014. *Health Policy*. 2019;123:747-55.
- Connolly S, Wren MA. Unmet healthcare needs in Ireland: analysis using the EU-SILC survey. *Health Policy*. 2017;121:434-41.
- Elstad JI. Income inequality and foregone medical care in Europe during the Great Recession: Multilevel analyses of EU-SILC surveys 2008-2013. *Int J Equity Health*. 2016;15:101.
- Organisation for Economic Co-operation and Development. Health for Everyone?: Social Inequalities in Health and Health Systems, OECD Health Policy Studies. Paris: OECD; 2019.
- Coelho L. Desigualdades em tempo de pandemia. O (des)cuidado que nos ameaça. Um vírus que nos (re)une: reflexões da FEUC. Porto: Vida Económica, 2020;978-989-768-749-5:45-50.
- Instituto Nacional de Estatística. Estimativas de população residente. [consultado 2021 jan 29]. Disponível em: https://www.ine.pt/xportal/Xmain?Xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_boui=414436913&DESTAQUESmodo=2.
- Chaupain-Guillot S, Guillot O. Health system characteristics and unmet care needs in Europe: an analysis based on EU-SILC data. *Eur J Heal Econ*. 2015;16:781-96.
- Laires P, Dias S, Gama A, Moniz A, Pedro A, Soares P, et al. The association between chronic disease and serious COVID-19 outcomes and its influence on risk perception: survey study and database analysis. *JMIR Public Health Surveill*. 2021;7:e22794.
- Lai A, Pasea L, Banerjee A, Denaxas S, Katsoulis M, Chang WH, et al. Estimating excess mortality in people with cancer and multimorbidity in the COVID-19 emergency. *MedRxiv*. 2020.05.27.20083287.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho foi financiado por fundos nacionais através da FCT - Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I.P., Project UIDB/05037/2020.

Este artigo usa dados do SHARE, Ondas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8 (DOIs: [10.6103/SHARE.w1.710](https://doi.org/10.6103/SHARE.w1.710), [10.6103/SHARE.w2.710](https://doi.org/10.6103/SHARE.w2.710), [10.6103/SHARE.w3.710](https://doi.org/10.6103/SHARE.w3.710), [10.6103/SHARE.w4.710](https://doi.org/10.6103/SHARE.w4.710), [10.6103/SHARE.w5.710](https://doi.org/10.6103/SHARE.w5.710), [10.6103/SHARE.w6.710](https://doi.org/10.6103/SHARE.w6.710), [10.6103/SHARE.w7.711](https://doi.org/10.6103/SHARE.w7.711), [10.6103/SHARE.w8ca-beta.001](https://doi.org/10.6103/SHARE.w8ca-beta.001)), consultar Börsch-Supan *et al*²⁴ para detalhes metodológicos.

O Projeto SHARE foi financiado pela Comissão Europeia através do FP5 (QLK6-CT-2001-00360), FP6 (SHARE-I3: RII-CT-2006-062193, COMPARE: CIT5-CT-2005-028857, SHARELIFE: CIT4-CT-2006-028812), FP7 (SHARE-PREP: GA N°211909, SHARE-LEAP: GA N°227822, SHARE M4: GA N°261982, DASISH: GA N°283646) e Horizonte 2020 (SHARE-DEV3: GA N°676536, SHARE-COHESION: GA N°870628, SERISS: GA N°654221, SSHOC: GA N°823782) e pela DG Employment, Social Affairs & Inclusion. Financiamento adicional foi obtido do Ministério Alemão para a Educação e Investigação, a Sociedade Max Planck para o avanço da Ciência, e pelo Instituto Nacional de Aging E.U.A (U01_AG09740-13S2, P01_AG005842, P01_AG08291, P30_AG12815, R21_AG025169, Y1-AG-4553-01, IAG_BSR06-11, OGHA_04-064, HHSN271201300071C) e de diversas fontes de financiamento nacionais (consultar www.share-project.org).

- ARTIGO ORIGINAL
24. Börsch-Supan A, Brandt M, Hunkler C, Kneip T, Korbmscher J, Malter F, et al. Data resource profile: the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *Int J Epidemiol*. 2013;42:992-1001.
 25. Bergmann M, Kneip T, De Luca G, Scherpenzeel A. Survey participation in the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). Share-ProjectOrg. [consultado 2021 jan 03]. Disponível em: <http://www.share-project.org>.
 26. Börsch-Supan, A. Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE) Wave 8. COVID-19 Survey 1 Interview Date. Release Version: 0.0.1. Beta. SHARE-ERIC. [consultado 2021 jan 03]. Disponível em: http://www.share-project.org/fileadmin/pdf_documentation/SHARE_COVID19_Survey1_Release_Guide.pdf.
 27. Scherpenzeel A, Axt K, Bergmann M, Douhou S, Oepen A, Sand G, et al. Collecting survey data among the 50+ population during the COVID-19 outbreak: The Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *Surv Res Methods*. 2020;14:217-21.
 28. Mercer S, Furler J, Moffat K, Fischbacher-Smith D, Sancil L. Multimorbidity: technical series on safer primary care. Geneva: World Health Organization; 2016.
 29. McClave JT, Benson PG, Sincich T, Sincich T. *Statistics for business and economics*. Boston: Pearson Boston; 2014.
 30. Kakwani NC. *Income inequality and poverty*. New York: World Bank New York; 1980.
 31. Kakwani N, Wagstaff A, Van Doorslaer E. Socioeconomic inequalities in health: measurement, computation, and statistical inference. *J Econom*. 1997;77:87-103.
 32. Wagstaff A. The bounds of the concentration index when the variable of interest is binary, with an application to immunization inequality. *Health Econ*. 2005;14:429-32.
 33. Erreygers G. Correcting the concentration index. *J Health Econ*. 2009;28:504-15.
 34. O'Donnell O, O'Neill S, Van Ourti T, Walsh B. Conindex: estimation of concentration indices. *Stata J*. 2016;16:112-38.
 35. O'Donnell O, Van Doorslaer E, Wagstaff A, Lindelow M. *Analyzing health equity using household survey data: a guide to techniques and their implementation*. New York: The World Bank; 2007.
 36. Solon G, Haider SJ, Wooldridge JM. What are we weighting for? *J Hum Resour*. 2015;50:301-16.
 37. Oliveira M, Fernandes C. Managing the coronavirus pandemic in Portugal: a step-by-step adjustment of health and social services. *Psychol Trauma Theory Res Pract Policy*. 2020;12:536.
 38. de Melo RB, Tavares NT, Duarte R. COVID-19 and the invisible damage. *Acta Med Port*. 2020;33:293-4.
 39. Plümper T, Neumayer E. Lockdown policies and the dynamics of the first wave of the Sars-CoV-2 pandemic in Europe. *J Eur Public Policy*. 2020 (in press). doi: 10.1080/13501763.2020.1847170.
 40. Ramos LM, Quintal C, Loureço Ó, Antunes M. Unmet needs across Europe: disclosing knowledge beyond the ordinary measure. *Health Policy*. 2019;123:1155-62.
 41. Valente de Almeida S, Costa E, Lopes FV, Santos JV, Pita Barros P. Concerns and adjustments: how the Portuguese population met COVID-19. *PLoS One*. 2020;15:e0240500.
 42. Entrevista ao Bastonário da Ordem dos Médicos. [consultado 2021 fev 8]. Disponível em: <https://www.Corporate.Roche.Pt/Pt/Artigos-Roche/Convidado-Especial---Miguel-Guimaraes.Html>.
 43. Fana M, Tolan S, Torrejón S, Brancati CU, Fernández-Macías E. The COVID Confinement Measures and EU Labour Markets. Luxembourg: European Union Office; 2020.
 44. Apfel F, Tsouros AD. *Health literacy: the solid facts*. Copenhagen: World Health Organization; 2013.
 45. Portugal. Portaria n.º 171/2020. *Diário da República, I Série, n.º 135 (2020 /07/14)*. p.14-5).
 46. Portugal. Despacho n.º 574-A/2021. *Diário da República, 1º Suplemento II Série, n.º 8 (2021 /01/13)*. Parte C.
 47. XXII Governo da República. Atividade assistencial do SNS reforça trajetória de recuperação em julho. [consultado 2022 jan 26]. Disponível em: <https://www.portugal.gov.pt/pt/gc22/comunicacao/noticia?i=atividade-assistencial-do-sns-reforca-trajetoria-de-recuperacao-em-julho>.
 48. Ordem dos Médicos. Já se deveria estar a tomar medidas para proteger os doentes não covid, alerta bastonário. [consultado 2022 jan 26]. Disponível em: <https://ordemdosmedicos.pt/diario-de-noticias-ja-se-deveria-estar-a-tomar-medidas-para-proteger-os-doentes-nao-covid-alerta-bastonario/>.

Prevalence of the Most Frequent Neuropsychiatric Diagnoses in Hospitalized SARS-CoV-2 Patients Evaluated by Liaison Psychiatry: Cross-Sectional Study



Prevalência dos Diagnósticos Neuropsiquiátricos Mais Frequentes em Pacientes Internados com SARS-CoV-2 Avaliados por Psiquiatria de Ligação: Estudo Transversal

Luís Afonso FERNANDES¹, Catarina GARCIA RIBEIRO², Marisa MARTINS³, Inês FIGUEIREDO¹, Manuel DIAS¹, João FACUCHO⁴, Joana CARRENO⁵, Inês GUERRA⁶, Carlos VIEIRA¹, Catarina OLIVEIRA⁷, Alice LUÍS¹, Teresa MAIA¹
 Acta Med Port 2022 Jun;35(6):425-432 • <https://doi.org/10.20344/amp.16410>

ABSTRACT

Introduction: The SARS-CoV-2 infection has been associated with the acute onset of mental and behavioural symptoms and psychiatric disorders. The aim of this study was to assess the prevalence of the different neuropsychiatric diagnoses in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection assessed by Liaison Psychiatry.

Material and Methods: We performed a cross-sectional study in a hospital near Lisbon, Portugal. We reviewed the electronic health records from all inpatients with a positive SARS-CoV-2 RT-PCR test that were assessed by the Liaison Psychiatry Unit (LPU) between February and December 2020. We reviewed relevant sociodemographic and clinical data, including 15 neuropsychiatric symptoms. The prevalence of psychiatric disorders was our main outcome. We also explored differences between two groups: patients with delirium (delirium group) and patients without delirium (no delirium group).

Results: We included 46 cases [Age: median = 67 years; interquartile range (IQR) = 24], with 60.9% male individuals. Delirium was the most frequent diagnosis in our sample (43.5%), followed by major depressive disorder (21.7%). Patients with delirium were more likely to suffer from COVID-19 symptoms (delirium: 19/20, 95%; no delirium: 14/26, 53.8%; $p = 0.02$), and to have a longer time interval between a positive SARS-CoV-2 RT-PCR test and an evaluation by the LPU (delirium: median = 16.5 days, IQR = 16; no delirium: median = 8 days, IQR = 16.3; $p = 0.045$). Agitation (52.2%) and cognitive symptoms (47.8%) were the most reported neuropsychiatric symptoms.

Conclusion: We found a high prevalence of delirium in our sample. This finding is in line with recent literature concerning hospitalized COVID-19 patients. The higher frequency of COVID-19 symptoms found in the delirium group suggests a possible association between symptomatic SARS-CoV-2 infection and delirium onset.

Keywords: COVID-19; Delirium; Mental Health Services; Psychiatry; Referral and Consultation

RESUMO

Introdução: A infecção por SARS-CoV-2 tem sido associada ao desenvolvimento agudo de sintomas mentais e comportamentais e perturbações psiquiátricas. O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de diferentes diagnósticos neuropsiquiátricos em doentes hospitalizados com infeção SARS-CoV-2 avaliados pela Psiquiatria de Ligação.

Material e Métodos: Realizámos um estudo transversal num hospital da região de Lisboa, em Portugal. Revimos os processos clínicos dos pacientes internados com um resultado RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 avaliados pela Unidade de Psiquiatria de Ligação (UPL) entre fevereiro e dezembro de 2020. Incluímos dados sociodemográficos e clínicos, incluindo quinze sintomas neuropsiquiátricos. A incidência de diferentes diagnósticos psiquiátricos foi o nosso *outcome* primário. Explorámos também diferenças entre dois grupos: doentes com *delirium* e doentes sem *delirium*.

Resultados: Incluímos 46 casos [idade: mediana = 67 anos; amplitude interquartil (AIQ) = 24], a maioria do sexo masculino (60,9%). *Delirium* foi o diagnóstico mais frequente na nossa amostra (43,5%), seguido de perturbação depressiva *major* (21,7%). Doentes com *delirium* tiveram uma prevalência maior de sintomas de COVID-19 (*delirium*: 19/20, 95%; sem *delirium*: 14/26, 53,8%; $p = 0,02$), bem como um intervalo de tempo mais longo entre um teste RT-PCR SARS-CoV-2 positivo e observação pela UPL (*delirium*: mediana = 16,5, AIQ = 16; sem *delirium*: mediana = 8, AIQ = 16,3; $p = 0,045$). Agitação (52,2%) e sintomas cognitivos (47,8%) foram os sintomas neuropsiquiátricos mais relatados.

Conclusão: Foi encontrada na nossa amostra uma elevada prevalência de *delirium*. Este resultado está de acordo com literatura recente relativamente a doentes internados com COVID-19. A maior frequência de sintomas COVID-19 no grupo com *delirium* sugere uma possível associação entre infeção sintomática por SARS-CoV-2 e o desenvolvimento desta síndrome.

Palavras-chave: COVID-19; Delírio; Encaminhamento e Consulta; Psiquiatria; Serviços de Saúde Mental

1. Departamento de Saúde Mental. Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca. Lisboa. Portugal.

2. Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central. Lisboa. Portugal.

3. Serviço de Psiquiatria. Hospital Distrital de Santarém. Santarém. Portugal.

4. Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental. Hospital de Cascais. Cascais. Portugal.

5. Unidade de Saúde Familiar Monte da Luz. Agrupamento de Centros de Saúde Sintra. Sintra. Portugal.

6. Unidade de Saúde Familiar Mactamá. Agrupamento de Centros de Saúde Sintra. Sintra. Portugal.

7. Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental. Unidade Local de Saúde de Castelo Branco. Castelo Branco. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Luís Afonso Fernandes. lafonsocunha@gmail.com

Recebido/Received: 18/04/2021 - Aceite/Accepted: 13/09/2021 - Publicado Online/Published Online: 16/02/2022 - Publicado/Publicado: 01/06/2022

Copyright © Ordem dos Médicos 2022



INTRODUCTION

The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) was first identified in humans in Wuhan province, China, on the 19th December 2019.¹ In March 2020, the World Health Organization announced the coronavirus outbreak to be a pandemic and on the 21st December 2021, over 273 million cases have been identified worldwide.²

The disease caused by SARS-CoV-2 in humans was named COVID-19. The virus is transmitted through the respiratory tract, primarily affecting this organ system. However, other parts of the body, including the central nervous system (CNS), are also frequently affected, either through direct viral lesion or via systemic inflammation triggered by SARS-CoV-2.³ Accordingly, an increasing body of evidence supports the existence of a high prevalence of neuropsychiatric symptoms associated with SARS-CoV-2 acute infection.⁴ Altered mental status, including disorders of the consciousness content (i.e., delirium, confusion) and consciousness level (i.e., somnolence, stupor, and coma), affects 7.5% to 65% of all patients hospitalized with COVID-19.⁵⁻⁷ Delirium is a non-specific syndrome of acute or subacute onset and fluctuating course characterized by disorder of consciousness, attention, cognition, and behaviour.⁸ COVID-19 related delirium is thought to be associated with different factors, including metabolic and inflammatory cascade derangements that are correlated with the severity of the systemic illness, infectious spread to the brain, and CNS inflammation by dysregulation of cytokine activation.⁹ Iatrogenic (e.g., sedation and prolonged ventilation) and environmental factors (e.g., social isolation) might also play an important role in the development of delirium in hospitalized patients infected with SARS-CoV-2.¹⁰

An association between SARS-CoV-2 and other neuropsychiatric disorders has so far been less frequently reported. However, in a mixed neurological and neuropsychiatric cohort of COVID-19 patients, 18.4% of all cases with SARS-CoV-2 infection had a primary psychiatric diagnosis, including psychosis, dementia, amongst other psychiatric disorders.⁴

The onset of psychiatric disorders in the aftermath of SARS-CoV-2 infection was explored in population studies published in the previous year. Taquet and colleagues reported an increased prevalence of new-onset psychiatric diagnosis in the first three months after SARS-CoV-2 infection, with the greatest hazard ratio for anxiety disorders, insomnia, and dementia.¹¹ In the UK, a deterioration of population mental health was also described after the initial impact of the COVID-19 pandemic, particularly in women, 18 to 34-year-olds, and people living with children.¹²

In Portugal, the first case of COVID-19 was diagnosed on the 2nd March 2020.¹³ Our institution, a general hospital responsible for the inpatient treatment of individuals infected with SARS-CoV-2 across two Portuguese municipalities (Amadora and Sintra) in the Lisbon Metropolitan Area, adapted its care delivery in the framework of a very high incidence of SARS-CoV-2 infections. In this context, the Liaison Psychiatry Unit (LPU) started to assist patients admitted to the

COVID-19 medical wards presenting with mental and behavioural symptoms. Patients who were hospitalized because of a psychiatric disorder and had a SARS-CoV-2 infection were admitted to the same COVID-19 wards and received psychiatric care delivered by the LPU.

In the present study, we intended to characterize the population of patients with SARS-CoV-2 infection hospitalized in our institution. Our main outcome was to determine the frequency of different psychiatric disorders. Since we expected to find a high prevalence of delirium, we also explored potential differences between patients presenting with and without delirium.

MATERIAL AND METHODS

Study design, settings, and participants

We followed the 'Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology guidelines' (STROBE).¹⁴ We performed the current cross-sectional study in a hospital that serves the Portuguese municipalities of Amadora and Sintra (population: 556 864 people). We used a convenience sample, by including all patients evaluated by the LPU with a positive real time (RT)-PCR SARS-CoV-2 test that were admitted to a COVID-19 medical ward due to nonpsychiatric complaints between the 26th February 2020 and the 31st December 2020. All tests were performed using samples from the upper respiratory tract. Only patients with a positive test in the context of the current admission were included in the study. All included cases were evaluated by the LPU (either by direct observation or consultation). Patients whose clinical records did not contain information regarding the outcomes under study and patients admitted due to a psychiatric disorder were excluded from our study.

Instruments and variables

We used Soarian[®] software to access electronic clinical records. Different authors registered the retrieved data in a digital spreadsheet (Microsoft Excel[®]) according to the study protocol. To increase inter-observer reliability, the authors held periodic meetings, retrieved data in pairs, and, when needed, discussed specific cases. Variables with more than 50% of missing values were not included in the analysis.

We collected a set of predefined categorical and continuous variables, including:

- **Sociodemographic data:** sex; age; marital status; occupational status (including if the patient was a healthcare professional); and years of education.
- **Clinical data:** psychiatric personal and family history; risk factors for severe COVID-19, as defined by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (i.e., severe cardiovascular disease; cancer; organ transplantation; obesity; sickle cell anaemia; chronic kidney disease; and diabetes)¹⁵; presence of COVID-19 symptoms (i.e. fever, cough, and dyspnoea); Charlson comorbidity index (CCI) total score, which is a method used to predict mortality by weighting

medical comorbidities (CCI = 0, estimated 10-year survival = 100%; CCI > 6, estimated 10-year survival = 0%; CCI maximum score = 37)¹⁶; interval between the positive RT-PCR SARS-CoV-2 test and evaluation by Liaison Psychiatry (in days); length of hospital stay (in days); and admission to the intensive care unit (ICU) during the study.

- **Clinical outcomes:** psychiatric diagnosis attributed by the LPU according to the chapter five of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, version 10 (ICD-10); presence of delirium (i.e., if the patient suffered from delirium, as defined by ICD-10, during the admission); type of delirium (i.e., hypoactive; hyperactive; and mixed); neuropsychiatric symptoms presented by patients [one open-answer variable and 15 binary (yes/no) variables encompassing the following predetermined symptoms: cognitive dysfunction (for example, in attention, memory, language, visuospatial function, or executive function); altered consciousness; psychomotor agitation; psychomotor retardation; depressed mood; emotional lability; irritability; pressured speech; suicidal ideation; euphoria; delusions; auditory hallucinations; other hallucinations; anxiety; and insomnia]^{17,18}; and clinical outcome (i.e., death; discharged; lost to follow-up).

Our main outcome was the prevalence of psychiatric diagnosis attributed by the LPU. As a secondary outcome, we explored sociodemographic and clinical differences between patients with delirium (delirium group) and patients without delirium (no delirium group).

Ethical considerations

The present study received approval from the Ethics Committee of Hospital Fernando Fonseca EPE. The inclusion and exclusion criteria followed specific criteria, ensured adherence to bioethical principles and privacy of confidential user data. Considering that this is a clinical record-review based study, with low risk of breach of confidentiality, absence of clinical risks for the participants, and major potential benefit to public health, we obtained an excuse for the need of informed consent. To ensure anonymization of data, we assigned to each case an individual study number. Anonymized data was recorded on a digital spreadsheet encrypted with a password. All documents will be destroyed within five years.

Statistical analysis

We performed the statistical analysis using Microsoft Excel® and IBM Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS), version 25. We used standard descriptive summaries (i.e., median, interquartile range (IQR), average, and standard deviation for continuous variables; and absolute and relative frequencies for categorical variables) to summarize sociodemographic and clinical variables and outcomes. We used a visual method and the Shapiro-Wilk test to assess normality. To compare categorical variables, we used the chi square or the Fisher's exact tests. When normality was asserted, we used the *t*-test to compare categorical variables with continuous variables. When normality was not asserted, we used the Mann-Whitney test. We performed a logistic regression for each variable of interest, considering delirium as the dependent variable. We included any statistically significant variable retrieved in the previous regression in a model with delirium as the dependent

Table 1 – Demographic characteristics of patients with SARS-CoV-2 infection evaluated by Liaison Psychiatry

	No. (% within the group)			p-value
	Total (n = 46)	Delirium (n = 20)	No delirium (n = 26)	
Female sex	18 (39.1)	8 (40.0)	10 (38.5)	0.916**
Age, median (IQR)	67 (24.0)	72.5 (26.0)	64.5 (22.5)	0.206‡
Relationship status				
Married	21 (53.8)	8 (50.0)	13 (56.5)	
Single/divorced/ widowed	18 (39.1)	8 (50.0)	10 (43.5)	0.688**
Unknown	7	4	3	
Autonomy in activities of daily living				
Absent	5 (10.9)	3 (15.0)	2 (7.7)	
Partial	9 (19.6)	4 (20.0)	5 (19.2)	0.717**
Full	32 (69.6)	13 (65.0)	19 (73.1)	
Employment status				
Active*	9 (20.9)	2 (11.1)	7 (28.0)	
Unemployed	7 (16.3)	3 (16.7)	4 (16.0)	
Retired	27 (62.8)	13 (72.2)	14 (56.0)	0.261**
Unknown	3	2	1	

*: including two (4.7%) healthcare professionals; **: chi-squared test; ‡: Mann-Whitney test

variable, while controlling for sex and age. We performed a *post-hoc* power calculation using a standardized calculator.¹⁹ For all analyses, $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

We identified 56 cases with a positive RT-PCR SARS-CoV-2 test that were evaluated by the LPU during the timeframe of the study. One patient was excluded because he had a positive test that was not related to the current admission and nine because their admission was primarily motivated by a psychiatric disorder (bipolar disorder, $n = 2$; depressive episode, $n = 3$; unspecified mood disorder, $n = 1$; acute and transient psychotic disorder, $n = 1$; unspecified nonorganic psychosis, $n = 1$; adjustment disorder,

$n = 1$). Forty-six cases were included in the final analysis.

Sociodemographic and clinical data

Sociodemographic data is summarized in Table 1. The median age was 67 years (IQR = 24), with twenty (43.5%) patients being younger than 65 years old. Sex distribution was asymmetric, with a male predominance (60.9%). Years of education was not included in the analysis because of a high proportion of missing values (> 50%).

Most cases had at least one risk factor for severe COVID-19 disease (71.7%), which are described in Table 2. We found high CCI scores in our sample, with 28.3% of cases having an overall score higher than 6 (estimated 10-year survival = 0%). Nevertheless, most patients were autonomous prior to their admission (69.9%).

Table 2 – Clinical characteristics and outcomes of patients with SARS-CoV-2 infection evaluated by Liaison Psychiatry

	No. (% within the group)			p-value
	Total (n = 46)	Delirium (n = 20)	No delirium (n = 26)	
Risk factors for COVID-19^{‡‡}				
Cardiovascular disease [§]	18 (39.1)	7 (35.0)	11 (42.3)	0.615**
Cancer	6 (13.0)	2 (10.0)	4 (15.4)	0.684**
Organ transplant	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Obesity	13 (28.3)	7 (35.0)	6 (23.0)	0.373**
Sickle cell anaemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
COPD	6 (13.0)	2 (10.0)	4 (15.4)	0.684**
CKD	8 (17.4)	3 (15.0)	5 (19.2)	0.511**
Diabetes	14 (30.4)	5 (25.0)	9 (34.6)	0.535**
Any risk factor ^{§ §}	33 (71.7)	16 (80.0)	18 (69.2)	0.410**
Charlson Comorbidity Index (CCI), CCI score (estimated 10-year survival)				
0 (100%)	6 (13.0)	2 (10.0)	4 (15.4)	
1 (98%)	4 (8.7)	1 (5.0)	3 (11.5)	
2 (96%)	3 (6.5)	2 (10.0)	1 (3.9)	
3 (77%)	7 (15.2)	3 (15.0)	4 (15.4)	
4 (53%)	4 (8.7)	3 (15.0)	1 (3.9)	0.644††
5 (21%)	5 (10.9)	2 (10.0)	3 (11.5)	
6 (2%)	4 (8.7)	3 (15.0)	1 (3.9)	
> 6 (0%)	13 (28.3)	4 (20.0)	9 (34.6)	
Psychiatric history	23 (50.0)	10 (50.0)	13 (50.0)	1**
COVID-19 symptoms	33 (71.7)	19 (95.0)	14 (53.8)	0.02**
ICU admission[†]	15 (32.6)	9 (45.0)	6 (23.1)	0.116**
Days between SARS-CoV-2 positive test and LP evaluation, median (IQR)	14 (19.3)	16.50 (16.0)	8 (16.5)	0.045‡
Length of hospital stay median (IQR)	28 (34.56)	35 (34.0)	23 (36.5)	0.370‡
Outcomes				
Death	5 (10.9)	3 (15.0)	2 (7.7)	0.640††
Discharged	40 (87.0)	17 (85.0)	23 (88.5)	1††
Lost to follow-up	1 (2.17)	0 (0)	1 (3.8)	1††

‡‡: risk factors for severe COVID-19 illness as defined by CDC in March 2020¹⁵; §: severe cardiovascular disease, including congestive heart failure, coronary artery disease or cardiomyopathy; § §: presence of any of the previous risk factors; ||: cough, dyspnoea, and fever; †: admission to intensive care unit (ICU) during hospitalisation; **: chi-square test; ††: Fisher's Exact test; ‡: Mann-Whitney test

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CKD: chronic kidney disease; IQR: Inter-Quartile Range; LP: Liaison Psychiatry

Interestingly, 50% of the patients had a personal psychiatric history, including: mood disorders (F30 - F39, 17.4%); organic mental disorder (F00 - F09, 13.1%); schizophrenia, schizotypal and delusional disorders (F20 - F29, 8.7%); and mental and behavioural disorders due to psychoactive substance use (F10 - F19, 6.3%).

Most patients had COVID-19 symptoms (71.7%), while the remaining were admitted in the context of other medical and surgical problems. Fifteen (32.6%) patients were treated in the ICU during their admission. In Table 2, we describe the median length of stay and time interval between positive RT-PCR SARS-CoV-2 test and Liaison Psychiatry evaluation.

Clinical outcomes

Delirium was the most frequent diagnosis in our sample (43.5%), followed by major depressive disorder (single episode or recurrent) (21.7%), and adjustment disorder and acute stress reactions (21.8%). The diagnoses according to ICD-10 are summarized in Table 3.

Regarding neuropsychiatric symptoms, agitation (52.2%), cognitive symptoms (47.8%), and insomnia (41.3%) were the most frequently reported symptoms upon psychiatric evaluation (Table 4). In contrast, we found a relatively low frequency of symptoms such as euphoria (2.2%), pressure of speech (6.5%), suicidal thoughts (4.5%) and psychotic symptoms, including hallucinations or delusions (6.5% to 8.7%).

Regarding the inter-group analysis (detailed in Table 2), we found that patients with delirium had a higher prevalence of COVID-19 symptoms (delirium: 19/20; 95%; no delirium: 14/26, 53.8%; $p = 0.02$). The delirium group also had a longer interval between the positive RT-PCR SARS-CoV-2 test

and evaluation by Liaison Psychiatry compared to the group without delirium (delirium: median = 16.5 days, IQR = 16; no delirium: median = 8 days, IQR = 16.25; $p = 0.045$). No other variables were significantly different between these two groups. However, we found a trend concerning ICU admission, which was more frequent in the delirium group (delirium: 11/20, 55%; no delirium: 6/26, 23.1%; $p = 0.116$). We should also point out that five patients (10.9%) died during the data analysis and that a higher frequency of deaths was found in the delirium group (delirium: 3/20, 15%; no delirium: 2/26, 7.7%; $p = 0.430$). Notably, the delirium group had a longer length of hospital stay, however this difference was not statistically significant (delirium: 35 days; IQR = 34; no delirium: 23 days; IQR 36.50; $p = 0.370$).

We performed a logistic regression to ascertain the effect of each of the variables of interest on the likelihood of having delirium. The raw odds ratios (OR) are described in Appendix 1, Table 1 (Appendix 1: https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/16410/Appendix_01.pdf). Only the presence of COVID-19 symptoms was associated with delirium [raw OR = 16.29; 95% CI (1.89, 140.32); $p = 0.01$]. This association remained significant after adjusting for age and sex with patients with COVID-19 symptoms being 15.8 times more likely to exhibit delirium compared to those without the same symptoms [95% CI (1.68, 146.92); Nagelkerke R² = 28.4%; Hosmer-Lemeshow test = 0.865; $p = 0.016$].

Finally, the post-hoc power calculation returned low values for all variables, except for COVID-19 symptoms (see Appendix 1, Table 2; Appendix 1: https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/16410/Appendix_01.pdf).

DISCUSSION

Almost half of the patients evaluated by Liaison Psychiatry suffered from delirium. This finding is consistent with recent studies reporting a high prevalence of delirium, confusion, and cognitive symptoms in COVID-19 samples. Arbelo and colleagues described a similar but slightly lower rate of delirium (35.2%) in a cohort of patients referred to Liaison Psychiatry in a tertiary hospital in Spain.²⁰

Importantly, impaired consciousness seems to be common during COVID-19 inpatient treatment, affecting 7.5% of all patients and 14.8% of those with severe disease.⁵ Different studies suggest that the prevalence of altered mental status is higher in some age groups and settings, namely in older patients attending the emergency department (28%),⁶ patients assisted in a neuropsychiatric setting (25%),² and those admitted to the ICU (65%).²¹ In our sample, 55% of patients with delirium were admitted to the ICU compared to 23.1% of those without delirium. However, this difference was not statistically significant ($p = 0.116$).

Worthy of note, we found an increased rate of delirium (43.4%), agitation (52%) and altered consciousness (32.6%) compared to what was usually reported by the LPU before the onset of COVID-19. A cross-sectional study carried out in our hospital concluded that acute confusion and

Table 3 – Main diagnosis attributed by Liaison Psychiatry

Diagnosis (ICD-10; F01-F99)	No. (%)
F00 Dementia in Alzheimer Disease	1 (2.2)
F03 Unspecified dementia	1 (2.2)
F05 Delirium due to known physiological condition [†]	20 (43.5)
Hyperactive delirium	12 (60.0)
Hypoactive delirium	3 (15.0)
Mixed delirium	5 (25.0)
F10 Alcohol related disorders	3 (6.5)
F20 Schizophrenia	1 (2.2)
F22 Delusional disorders	1 (2.2)
F30 Manic episode	1 (2.2)
F32 and F33 Major depressive disorder	10 (21.7)
F40 Phobic anxiety disorders	1 (2.2)
F41 Other anxiety disorders	1 (2.2)
F43 Reaction to severe stress. and adjustment disorders	10 (21.8)
No diagnosis	1 (2.2)
Other	1 (2.2)

[†] Delirium frequency was reached by combining two variables (ICD-10 diagnosis and presence of delirium)

Table 4 – Neuropsychiatric symptoms assessed by Liaison Psychiatry

Symptoms	No. (% within the group)			p-value
	Total (n = 46)	Delirium (n = 20)	No delirium (n = 26)	
Any cognitive symptom or altered consciousness	23 (50.0)	17 (85.0)	6 (30.8)	< 0.001**
Cognitive dysfunction	22 (47.8)	16 (80.0)	6 (23.1)	< 0.001**
Altered consciousness	15 (32.6)	12 (60.0)	3 (11.5)	0.001**
Any psychomotor symptom	29 (63.0)	20 (100.0)	9 (34.6)	< 0.001**
Psychomotor agitation	24 (52.2)	19 (95.5)	5 (19.2)	< 0.001**
Psychomotor retardation	10 (21.7)	5 (25.5)	5 (19.2)	0.726††
Any affective symptom	27 (58.7)	9 (45.0)	18 (69.0)	0.098**
Depressed mood	16 (34.8)	3 (15.0)	13 (50.0)	0.013**
Emotional lability	10 (21.7)	2 (10.0)	8 (30.8)	0.154††
Irritability	9 (19.6)	5 (25.0)	4 (15.4)	0.472††
Pressured speech	3 (6.5)	1 (5.0)	2 (7.7)	1††
Suicidal thoughts	2 (4.4)	0 (0.0)	2 (7.7)	0.498††
Euphoria	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (3.9)	1††
Any psychotic symptom	10 (21.7)	7 (35.0)	3 (11.5)	0.077††
Delusions	9 (19.6)	6 (30.0)	3 (11.5)	0.490††
Auditory hallucinations	3 (6.5)	2 (10.0)	1 (3.8)	0.572††
Other hallucinations	4 (8.7)	3 (15.0)	1 (3.8)	0.303††
Anxiety	14 (30.4)	2 (10.0)	12 (46.2)	0.008**
Insomnia	19 (41.3)	11 (55.0)	8 (30.8)	0.098**
Other symptoms†††	3 (6.5)	0 (0.0)	3 (11.5)	0.246††

** : Chi-squared test; †† : Fishers Exact test; ††† : Symptoms registered in an open-ended field, including anhedonia, apathy, mutism, and anorexia

agitation represented only 12.9% of referrals to the LPU in a 12-month period.²² Likewise, a Liaison-Psychiatry study with 318 patients developed before the COVID-19 pandemic reported a 10.4% prevalence of delirium.²³ Passos *et al* further reported an increase of delirium and dementia diagnoses made by Liaison Psychiatry after the onset of COVID-19.²⁴

Major depressive disorder (21.7%) and adjustment disorders (21.7%) were also common in our sample. However, the occurrence of depression and adjustment disorders was similar to what was reported in other Liaison Psychiatry studies developed during²⁴ and before²³ COVID-19 pandemic. On the other hand, we identified a remarkably low prevalence of mental and behavioural disorders due to use of alcohol (6.5%) and no cases of mental and behavioural disorders due to use of other psychoactive substances. Likewise, the frequency of severe mental illnesses, such as schizophrenia (4.8%) and bipolar disorder (0%), was surprisingly low, particularly when compared with the prevalence found by other authors during²⁰ and before^{23,24} the COVID-19 pandemic. Hospital admission due to a psychiatric disorder was defined by us as an exclusion criterion, which likely explains the low occurrence of severe mental illnesses. Albeit the low frequency of severe mental illness found, we should take into consideration that this population may probably have a higher relative risk of poor COVID-19-related outcomes, including death.²⁵

In our sample, patients suffering from hallmark COVID-19 symptoms (i.e., fever, cough, and dyspnoea), regardless of age and sex, were 15.8 times more likely to exhibit delirium compared to those suffering from asymptomatic SARS-CoV-2 infection. This finding suggests that COVID-19, rather than asymptomatic infection, is associated with delirium onset in inpatient settings. We hypothesised that disease severity could be a risk factor for delirium in the studied population, hence the inclusion of ICU admission as a surrogate variable. However, we recognize that this might not be the best surrogate marker, as ICU admission is independently associated with both severe COVID-19 and delirium. In future studies, authors should consider the inclusion of other surrogate markers for disease severity, such as oxygen saturation and need for oxygen therapy or ventilation.

Risk factors for severe COVID-19 were present in 71.9% of patients, which is in line with previous studies that reported an high frequency of medical comorbidities in hospitalized patients with COVID-19.²⁶ Surprisingly, the occurrence of any or a specific medical comorbidity, CCI scores, and age did not correlate with delirium in our study. The former are traditional risk factors for delirium,⁸ but they were equally distributed in delirium and no delirium groups. The post-hoc power calculation performed showed that our study's sample size was probably too small to detect significant differences between groups. We predict that a larger sample

would allow the identification inter-group differences, thus clarifying the relationship between the variables included and delirium onset.

Finally, the evaluation by Liaison Psychiatry of patients with delirium was delayed when compared with patients without delirium. This finding could be accounted by the prevalence of patients with COVID-19 symptoms in this group, which require more intensive medical care and have a higher risk of suffering from impaired consciousness levels in the early phases of the admission, hence postponing the intervention by Liaison Psychiatry.

Our study showed that delirium is often diagnosed by Liaison Psychiatry in patients with SARS-CoV-2 infection admitted for inpatient treatment. This information is important for departments to adapt their standard of care during pandemic times. Indeed, admission to COVID-19 wards is usually associated with a wide range of environmental risk factors for delirium (e.g., impaired communication due to personal protection equipment use by healthcare professionals). At the same time, protective factors (e.g., social contacts, that are reduced due to visiting restrictions) are hampered in this context. These factors reinforce the importance of adapting delirium prevention strategies, as proposed by LaHue and colleagues.²⁷ Other studies have evaluated how to best treat delirium associated with COVID-19,⁹ highlighting relevant learning points that should be taken into account when making clinical decisions and incorporated in local training programs. Lastly, hospitals and other healthcare providers could implement systematic screening of delirium to improve its detection in COVID-19 wards and enhance early intervention.

We recognize the following additional limitations of our study: we used a convenience and non-randomized sample, with enrichment of severe cases (i.e., SARS-CoV-2 infection cases in need of hospital treatment and with psychiatric symptoms that required specialized intervention); we did not identify the cases observed in-person by the LPU; missing data, albeit low, led to the exclusion from analysis of one variable; inter-rater reliability was not evaluated using standardized methods; raters were not blinded for the diagnosis; one case was lost to follow-up; and we did not include a control group.

The findings of this study could have implications for the clinical care of COVID-19 patients and may be used to inform the development of guidelines, increase the clinical suspicion of secondary mental disorders and to implement protocols or both non-pharmacological and pharmacological specific measures to prevent and treat these disorders.

One challenge of treating COVID-19 patients stems from the barriers to an effective communication, the cornerstone of interventions to prevent and treat delirium. Liaison Psychiatry teams, by sharing their communication expertise and skills, are in a pivotal position to contribute towards improving communication in these wards. This can lead to improvements in the care delivered to patients and their families and as well as to an increase in the sense of efficacy of all intervening healthcare professionals.

CONCLUSION

We found a high prevalence of delirium in our sample. This finding is in line with recent literature concerning hospitalized COVID-19 patients.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the Liaison Psychiatry Unit team for the work developed and help provided in the last year.

We thank Dr Patrícia Soares and Dr Vanessa Carvalho for their help in revising the manuscript.

AUTHORS CONTRIBUTION

LAF, CGR, MM: Conception of the protocol, data acquisition and analysis, draft and critical review of the manuscript.

IF: Data acquisition, draft and critical review of the manuscript.

MD: Draft and critical review of the manuscript.

JF: Data acquisition and analysis, draft and critical review of the manuscript.

JC, IG: Conception of the protocol, data acquisition.

CV: Conception of the protocol, data interpretation, draft and critical review of the manuscript.

CO: Conception of the protocol, draft and critical review of the manuscript.

AL: Conception of the protocol, critical review of the manuscript.

TM: Conception of the research protocol and paper; organization of the research; data interpretation; critical review of the paper; approved the final version.

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 2013.

DATA CONFIDENTIALITY

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

COMPETING INTERESTS

LAF: Chair of Neuropsychopharmacology Working Group of the EFPT and member of EFPT Controlling Committee. Received support for attending scientific meetings from Janssen-Cilag Farmacêutica, and Lundbeck Portugal.

CGR; MM, IF, MD, JC, CV, CO, AL, IG: None

JF: Received support for attending the World Congress of Psychiatry in 2021 and the European Psychiatric Association Congress in 2021 from Janssen Pharmaceutical. Received support for attending the Congresso Nacional de Psiquiatria em 2021 and Congresso de Ligação e Psiquiatria Psicossomática in 2021 by Lundbeck Pharmaceutical. Note: All payments have been made directly to the organization of the events and no payment has been directly issued to the author.

TM: Received grants from Janssen to fund researcher's initiative study ("Are anomalous self-experiences predictive of Schizophrenia in children of parents with mental illness?") and Fundação Calouste Gulbenkian on behalf of Semente Project.

FUNDING SOURCES

This study did not receive any grant or funding from public, commercial, or non-profit sector.

REFERENCES

- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382:1199–207.
- World Health Organization. COVID-19 weekly epidemiological update. 2021 [cited 2021 Dec]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---21-december-2021>.
- Gouveia CC, Campos L. Coronavirus disease 2019: clinical review. *Acta Med Port*. 2020;33:505–11.
- Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NW, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients : a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:875–82.
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77:683–90.
- Kennedy M, Helfand BK, Gou RY, Gartaganis SL, Webb M, Moccia JM, et al. Delirium in older patients with COVID-19 presenting to the emergency department. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2029540.
- Rebora P, Rozzini R, Bianchetti A, Blangiardo P, Marchegiani A, Piazzoli A, et al. Delirium in patients with SARS-CoV-2 infection : a multicenter study. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69:293–9.
- Cerejeira J, Mukaetova-Ladinska EB. A clinical update on delirium : from early recognition to effective management. *Nurs Res Pract*. 2011;2011:875196.
- Baller EB, Hogan CS, Fusunyan MA, Ivkovic A, Luccarelli JW, Madva E, et al. Neurocovid: pharmacological recommendations for delirium associated with COVID-19. *Psychosomatics*. 2020;61:585–96.
- Kotfis K, Roberson SW, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19 : ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Critical Care*. 2020;24:176.
- Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder : retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2021;8:130–40.
- Pierce M, Hope H, Ford T, Hatch S, Hotopf M, John A, et al. Mental health before and during the COVID-19 pandemic : a longitudinal probability sample survey of the UK population. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:883–92.
- Direção Geral da Saúde. Comunicado número C160_75_v1: Casos de infeção por novo Coronavírus (COVID-19). [cited 2020 Dec 28]. Available from: <https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/03/Atualiza%C3%A7%C3%A3o-de-02032020-1728.pdf>
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandembroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61:344–9.
- Center for Disease Control and Prevention. Scientific evidence for conditions that increase risk of severe illness. 2020. [2020 Mar 01]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/evidence-table.html>.
- Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:1245–51.
- Casey P, Kelly B. Fish's clinical psychopathology. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
- Oyebode F. Sim's symptoms in the mind: textbook of descriptive psychopathology. 5th ed. Amsterdam: Elsevier; 2015.
- Kane SP. Post. ClinCalc. [cited 2021 Sep 04]. Available from: <https://clincalc.com/stats/Power.aspx>.
- Arbelo N, López-Pelayo H, Sagué M, Madero S, Pinzón-Espinoza J, Gomes-da-Costa S, et al. Psychiatric clinical profiles and pharmacological interactions in COVID-19 inpatients referred to a consultation liaison psychiatry unit : a cross-sectional study. *Psychiatr Q*. 2021; 92:1021–33
- Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020;382:2268–70.
- Luís A, Sampaio I, Mendes S, Neves R, Cardoso G. Confusion/agitation in medical inpatients referred to CL Psychiatry. *J Psychosom Res*. 2008;64:662.
- Oliveira S, Pires Z, Santos N. Um ano de Psiquiatria de Ligação num Hospital geral. *Psilogos*. 2008;5:16–29.
- Passos F, Constante M, Delgado A, Heitor MJ. Changes in patients characteristics and service provision in liaison psychiatry during the COVID-19 pandemic. *BJPsych Open*. 2021;7:S341–2.
- Maripuu M, Bendix M, Öhlund L, Widerström M, Werneke U. Death associated with coronavirus (COVID-19) infection in individuals with severe mental disorders in Sweden during the early months of the outbreak—an exploratory cross-sectional analysis of a population-based register study. *Front Psychiatry*. 2021;11:1538.
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020;324:782–93.
- LaHue SC, James TC, Newman JC, Esmaili AM, Ormseth CH, Ely EW. Collaborative delirium prevention in the age of COVID-19. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68:947–9.

Prognostic Accuracy of the Modified CHA₂DS₂-VASc Score in COVID-19 Patients Admitted to the Emergency Department Due to Clinical Worsening



Performance Prognóstica do Score CHA₂DS₂-VASc Modificado em Doentes com COVID-19 Admitidos no Serviço de Urgência em Contexto de Agravamento Clínico

Beatriz VALENTE SILVA^{1,2}, Rui PLÁCIDO^{1,2}, Cláudia JORGE^{1,2}, Carlos MENDONÇA³, Maria Luísa URBANO³, Tiago RODRIGUES^{1,2}, Joana BRITO^{1,2}, Pedro ALVES DA SILVA^{1,2}, Joana RIGUEIRA^{1,2}, Fausto J. PINTO^{1,2}
Acta Med Port 2022 Jun;35(6):433-442 • <https://doi.org/10.20344/amp.17016>

ABSTRACT

Introduction: Risk factors comprising the CHA₂DS₂VASc score are recognized as risk factors for venous thromboembolism and mortality in COVID-19 patients. A modified CHA₂DS₂VASc score (M-CHA₂D₂VASc), developed by changing gender criteria from female to male, has been proposed to predict in-hospital mortality in COVID-19 patients. The aim of this study was to evaluate the prognostic accuracy of M-CHA₂D₂VASc for adverse clinical outcomes and short-term mortality in COVID-19 patients admitted to the Emergency Department.

Material and Methods: Retrospective study of patients admitted to the ED who underwent computed tomography pulmonary angiography due to suspected pulmonary embolism or clinical worsening. Patients were stratified into three M-CHA₂DS₂-VASc risk-categories: low (0 - 1 points), intermediate (2 - 3 points) and high-risk (≥ 4 points).

Results: We included 300 patients (median age 71 years, 59% male). The overall mortality was 27%. The M-CHA₂DS₂-VASc score was higher in non-survivors compared to survivors [4 (IQR:3 - 5) vs 2 (IQR: 1 - 4), respectively, $p < 0.001$]. The M-CHA₂DS₂-VASc score was identified as an independent predictor of mortality in a multivariable logistic regression model (OR 1.406, $p = 0.007$). The Kaplan-Meier survival curves showed that the M-CHA₂DS₂-VASc score was associated with short-term mortality (log-rank test < 0.001), regardless of hospitalization (log-rank test $p < 0.001$ and $p = 0.007$, respectively). The survival proportion was 92%, 80% and 63% in the lower, intermediate, and higher risk-groups. As for the risk-categories, no difference was found in pulmonary embolism, Intensive Care Unit admission, and invasive mechanical ventilation.

Conclusion: The M-CHA₂DS₂-VASc score might be useful for prompt risk-stratification in COVID-19 patients during admission to the Emergency Department.

Keywords: COVID-19; Mortality; Risk Assessment; SARS-CoV-2

RESUMO

Introdução: O score CHA₂DS₂VASc engloba variáveis reconhecidas como fatores de risco para tromboembolismo venoso e mortalidade nos doentes com COVID-19. O score CHA₂DS₂VASc modificado (M-CHA₂D₂VASc), criado pela alteração do critério de género de feminino para masculino, foi proposto como preditor da mortalidade intra-hospitalar nestes doentes. O objetivo deste trabalho foi avaliar o valor prognóstico do M-CHA₂DS₂-VASc como preditor de eventos adversos e mortalidade a curto-prazo nos doentes com COVID-19 admitidos no Serviço de Urgência.

Material e Métodos: Análise retrospectiva de doentes admitidos no Serviço de Urgência que realizaram tomografia computadorizada pulmonar com administração de contraste por agravamento clínico e/ou suspeita de embolia pulmonar. Definiram-se três categorias de risco M-CHA₂DS₂-VASc: baixo, intermédio e alto (0 - 1; 2 - 3 e ≥ 4 pontos, respectivamente).

Resultados: Incluíram-se 300 doentes (idade mediana: 71 anos, 59% homens). A mortalidade global foi 27%. O M-CHA₂DS₂-VASc foi maior em não sobreviventes [4 (IQR: 3 - 5) vs 2 (IQR: 1 - 4), $p < 0,001$] e constituiu um preditor independente de mortalidade numa análise multiparamétrica (OR: 1.406, $p = 0,007$). As curvas de sobrevivência demonstraram a associação do M-CHA₂DS₂-VASc com a mortalidade a curto-prazo (log-rank test $< 0,001$), independentemente dos doentes serem hospitalizados ou não (log-rank test $p < 0,001$ e $p = 0,007$, respetivamente). A taxa de sobrevida foi de 92%, 80% e 63% nos grupos de baixo, intermédio e alto risco. De acordo com as categorias de risco, não foram encontradas diferenças na incidência de embolia pulmonar, admissão em Cuidados Intensivos e ventilação mecânica invasiva.

Conclusão: O M-CHA₂DS₂-VASc pode ser útil para estratificação de risco nos doentes com COVID-19 admitidos no Serviço de Urgência.

Palavras-chave: Avaliação de Risco; COVID-19; Mortalidade; SARS-CoV-2

INTRODUCTION

The novel coronavirus, known as SARS-CoV-2, emerged at the end of 2019 in Wuhan, China, and became a major public health emergency worldwide.¹ Since the initial

reports, SARS-CoV-2 infection has been associated with increased arterial and venous thromboembolic events, mainly pulmonary embolism (PE).²⁻⁴

1. Cardiology Department. Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte. Lisbon, Portugal.

2. Centro Académico de Medicina de Lisboa. Centro Cardiovascular da Universidade de Lisboa. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisbon, Portugal.

3. Radiology Department. Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte. Lisbon, Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Beatriz Valente Silva: beatrizsilvae@gmail.com

Recebido/Received: 18/08/2021 - **Aceite/Accepted:** 15/09/2021 - **Publicado Online/Published Online:** 26/11/2021 - **Publicado/Publicated:** 01/06/2022

Copyright © Ordem dos Médicos 2022



The CHA₂DS₂-VASc score is a well-validated and widely used score to determine thromboembolic risk and guide anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation.⁵ Moreover, its prognostic value has been demonstrated as an independent predictor of mortality in several cardiovascular diseases.⁶⁻⁸

Several individual risk factors comprising the CHA₂DS₂-VASc score are also recognized as risk factors for mortality in COVID-19 patients. However, the female gender is an exception to this pattern.⁹⁻¹¹ Therefore, a recent study proposed a modified CHA₂DS₂-VASc score (M-CHA₂DS₂-VASc) as an independent predictor of in-hospital mortality in hospitalized COVID-19 patients.¹² This new proposed score was created by changing gender criteria from female to male, considering that the male gender was associated with increased thromboembolic events and mortality in COVID-19 patients.^{13,14} However, it remains unclear whether the score has discriminative power to predict short-term mortality, namely when applied to patients admitted in the Emergency Department (ED), and whether hospitalization is required or not.

The purpose of this study was to investigate whether the M-CHA₂DS₂-VASc score is an independent predictor of PE occurrence, admission to the intensive care unit (ICU) and invasive mechanical ventilation, and to validate it as an independent predictor of short-term mortality in COVID-19 patients admitted to the ED due to clinical worsening.

MATERIAL AND METHODS

Retrospective single-centre study performed in a tertiary care university hospital (Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisbon, Portugal) from the 1st April 2020 to the 31st January 2021. The study was performed in accordance with the 2013 Helsinki Declaration and was approved by the Ethics Committee of our institution. Since the study involved completely anonymized data extraction from electronic medical records, patient consent was not required.

We selected consecutive adult patients with confirmed SARS-CoV-2 infection admitted to the ED who underwent computed tomography pulmonary angiography (CTPA) due to clinical worsening and/or PE suspicion. The SARS-CoV-2 infection diagnosis was established by a positive result on the real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) assay of nasal and pharyngeal swabs or, in patients with prior diagnosis, by consulting the national registration platform of COVID-19 patients (TRACE-COVID).

Data on epidemiological, demographic, clinical, laboratory and adverse clinical outcomes were collected from electronic medical records. Laboratory results included were obtained within 24 hours from the time of ED admission. The laboratory test was a quantitative assay with a 500 ng/mL threshold for D-dimer and 300 pg/mL for N-terminal prohormone BNP (NT-proBNP). Myocardial injury was defined as elevated high-sensitive Troponin T (cTnT-hs) values with at least one value above the 99th percentile upper reference limit.

All patients were followed up until 11th March 2021 or

death, whichever came first.

The primary objective was to investigate the prognostic value of the M-CHA₂DS₂-VASc score as an independent predictor of adverse clinical outcomes and short-term mortality in COVID-19 patients admitted to the ED with clinical worsening. Adverse clinical outcomes were defined as PE occurrence, admission to the intensive care unit (ICU) and invasive mechanical ventilation.

The secondary objectives were to evaluate whether the M-CHA₂DS₂-VASc score predicted mortality in hospitalized patients and those discharged from ED, and to compare its prognostic value with the CHA₂DS₂-VASc score and cardiac biomarkers such as cTnT-hs and NT-proBNP.

M-CHA₂DS₂-VASc and CHA₂DS₂-VASc score risk-stratification

The CHA₂DS₂-VASc score was calculated based on the scoring system as follows: 2 points were assigned for age 75 and over and a history of stroke and/or transient ischemic attack, while 1 point was assigned for hypertension, diabetes, congestive heart failure, vascular disease (included peripheral artery disease, prior myocardial infarction, and evidence of aortic plaque), female sex, and age 65 to 74. The M-CHA₂DS₂-VASc risk score was calculated with the same items and scoring of CHA₂DS₂-VASc, except for the gender category in which 1 point was attributed to the male gender and 0 points to the female gender. The CHA₂DS₂-VASc and M-CHA₂DS₂-VASc scores were calculated by an investigator who was blinded to the patient-survival data.

For both M-CHA₂DS₂-VASc and CHA₂DS₂-VASc scores, patients were stratified into three terciles, corresponding to lower (0 - 1 points), intermediate (2 - 3 points) and high risk (≥ 4 points) of thromboembolic events.

Statistical analysis

Categorical variables were expressed as frequency counts and percentages, and continuous variables as median and interquartile range (IQR) or mean and standard deviation (SD) according to whether the distribution was normal or not. The Kolmogorov-Smirnov test was performed to test distributions for normality. The independent samples t-test or the Mann-Whitney U-test were used to compare continuous variables and the chi-squared test or Fisher's exact test were used to compare categorical variables, as appropriate based on distribution. The Kruskal-Wallis test for continuous variables and the chi-square for categorical variables were used to compare M-CHA₂DS₂-VASc risk groups. Independent predictors of PE and short-term mortality were determined by logistic regression analysis. Each independent variable's odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were calculated.

The discriminative power of CHA₂DS₂-VASc and M-CHA₂DS₂-VASc scores, cTnT-hs and NT-proBNP to predict mortality was calculated by differences in the area under the curve (AUC) according to the receiver-operating characteristics (ROC) curve. ROC curves were compared using the De-Long method. The Youden index was used for the de-

termination of the optimal cut-off point of M-CHA₂DS₂-VASC score. Kaplan-Meier survival analysis with Log-rank test, stratified by M-CHA₂DS₂-VASC risk categories, was used for the outcome time to death.

Statistical significance was defined as a *p* value < 0.05. The statistical software used to analyze the data was SPSS® v.26 (IBM).

RESULTS

This study included 300 patients with proven SARS-CoV-2 infection admitted to the ED between April 2020 and January 2021 and who underwent CTPA due to clinical worsening and/or PE suspicion.

The baseline characteristics of the cohort are described in Table 1. The median age was 71 (IQR 60 - 82) years, with 59% of the patients being male. The most prevalent comorbidity was hypertension (59%) followed by chronic kidney

disease (33%), dyslipidemia (32%) and diabetes (28%). Both M-CHA₂DS₂-VASC and CHA₂DS₂-VASC scores medians were 3 (IQR 1 - 4).

The median follow-up time was 56 (IQR 40 - 107) days. Most patients were hospitalized (83%), and 49 patients (16%) were admitted to the ICU at a certain time-point of their clinical evolution. The overall mortality rate was 27% (n = 81). As for the patients that died, 84% (n = 68) had been hospitalized.

M-CHA₂DS₂-VASC and prediction of adverse clinical outcomes

Pulmonary embolism was diagnosed in 46 patients (15%), with a median age of 76 (IQR 65 - 84) years, being 48% males. The vascular allocation of emboli showed a predominantly central distribution (59%), affecting the main and lobar arteries (15% and 44%, respectively). Most PE

Table 1 – Baseline characteristics of COVID-19 patients (all patients) and according to the outcome (survivor or non-survivor)

Variable	All patients (n = 300)		Survivors (n = 219)		Non-survivors (n = 81)		<i>p</i> value*
Age , median (Q1 - Q3) (years)	71	(60 - 82)	69	(56 - 78)	81	(73 - 88)	<i>p</i> < 0.001
Gender - Male , n (%)	176	(59.0%)	122	(56.0%)	54	(67.0%)	<i>p</i> = 0.113
Comorbidities							
Obesity , n (%)	52	(17.3%)	40	(18.3%)	12	(14.8%)	<i>p</i> = 0.607
Arterial hypertension , n (%)	177	(59.0%)	121	(55.3%)	56	(69.1%)	<i>p</i> = 0.034
Dyslipidemia , n (%)	95	(31.7%)	74	(33.8%)	21	(25.9%)	<i>p</i> = 0.211
Diabetes mellitus , n (%)	83	(27.7%)	58	(26.5%)	25	(30.9%)	<i>p</i> = 0.469
Chronic heart failure , n (%)	25	(8.3%)	16	(7.3%)	9	(11.1%)	<i>p</i> = 0.346
Ischemic heart disease , n (%)	27	(9.0%)	18	(8.2%)	9	(11.1%)	<i>p</i> = 0.496
Atrial fibrillation , n (%)	27	(9.0%)	16	(7.3%)	11	(13.6%)	<i>p</i> = 0.111
Chronic kidney disease , n (%)	100	(33.3%)	63	(28.8%)	37	(45.7%)	<i>p</i> = 0.008
Chronic obstructive pulmonary disease , n (%)	43	(14.3%)	31	(14.2%)	12	(14.8%)	<i>p</i> = 0.855
Sleep apnea , n (%)	17	(5.7%)	12	(5.5%)	5	(6.2%)	<i>p</i> = 0.784
History of smoking , n (%)	38	(12.7%)	22	(10.1%)	16	(19.8%)	<i>p</i> = 0.044
Cerebrovascular disease , n (%)	27	(9.0%)	14	(6.4%)	13	(16.0%)	<i>p</i> = 0.021
Scores							
M-CHADSVASC , median (Q1 - Q3) (points)	3	(1 - 4)	2	(1-4)	4	(3 - 5)	<i>p</i> < 0.001
CHADSVASC , median (Q1 - Q3) (points)	3	(1 - 4)	2	(1-4)	4	(2 - 5)	<i>p</i> < 0.001
Laboratory results							
D-dimer , median (Q1 - Q3) (ng/mL)	1.50	(0.84 - 4.01)	1.26	(0.77 - 2.65)	2.68	(1.20 - 12.63)	<i>p</i> < 0.001
cTnT-hs , median (Q1 - Q3) (ng/L)	18	(9 - 37)	13	(8 - 27)	35	(19 - 64)	<i>p</i> < 0.001
NT-proBNP , median (Q1 - Q3) (pg/mL)	462	(121 - 1559)	302	(74 - 783)	1133	(436 - 2651)	<i>p</i> < 0.001
Creatinine , median (Q1 - Q3) (mg/dl)	0.97	(0.67 - 1.24)	0.96	(0.80 - 1.20)	1.06	(0.85 - 1.55)	<i>p</i> = 0.038
eGFR , median (Q1 - Q3) (mL/min/1.73 m ²)	73	(50 - 89)	75	(54 - 91)	62	(40 - 81)	<i>p</i> < 0.001
Clinical outcomes							
Pulmonary embolism , n (%)	46	(15.3%)	31	(14.2%)	15	(16.0%)	<i>p</i> = 0.369
Hospitalization , n (%)	249	(83.0%)	181	(82.6%)	68	(84.0%)	<i>p</i> = 0.864
ICU admission , n (%)	49	(16.3%)	27	(12.3%)	22	(27.2%)	<i>p</i> = 0.002
Invasive mechanical ventilation , n (%)	36	(12.0%)	16	(7.3%)	20	(24.7%)	<i>p</i> < 0.001

* Referring to the difference between survivors and non-survivors.

cTnT-hs: high-sensitive Troponin T; NT-proBNP: N-terminal prohormone BNP; eGFR: estimated glomerular filtration rate; ICU: intensive care unit

Table 2 – Baseline characteristic patients according to M-CHA₂DS₂-VASc score stratification

Variable	M-CHADSVASc 0 - 1 (n = 76)		M-CHADSVASc 2 - 3 (n = 118)		M-CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 4 (n = 106)		p value	Post-hoc analysis
Age, median (Q1 - Q3) (years)	56	(43 - 61)	71	(65 - 82)	80	(75 - 86)	p < 0.001	Group 1 vs 2: p < 0.001 Group 1 vs 3: p < 0.001 Group 2 vs 3: p < 0.001
Gender - Male, n (%)	36	(47.4%)	62	(52.5%)	78	(73.6%)	p < 0.001	
Comorbidities								
Obesity, n (%)	19	(25.0%)	21	(17.8%)	12	(11.3%)	p = 0.055	
Arterial hypertension, n (%)	11	(14.5%)	67	(56.8%)	99	(93.4%)	p = 0.012	
Dyslipidemia, n (%)	14	(18.4%)	40	(33.9%)	41	(38.7%)	p < 0.001	
Diabetes mellitus, n (%)	1	(1.3%)	23	(19.5%)	59	(55.7%)	p < 0.001	
Chronic heart failure, n (%)	0	(0.0%)	5	(4.2%)	20	(18.6%)	p < 0.001	
Ischemic heart disease, n (%)	1	(1.3%)	2	(1.7%)	24	(22.6%)	p < 0.001	
Atrial fibrillation, n (%)	1	(1.3%)	8	(6.8%)	18	(17.0%)	p < 0.001	
Chronic kidney disease, n (%)	7	(9.2%)	43	(36.4%)	50	(47.2%)	p < 0.001	
COPD, n (%)	9	(11.8%)	18	(15.3%)	16	(55.7%)	p = 0.773	
Sleep apnea, n (%)	1	(1.3%)	9	(7.6%)	7	(6.6%)	p = 0.154	
Smoking, n (%)	8	(10.5%)	15	(12.7%)	15	(14.2%)	p = 0.769	
Cerebrovascular disease, n (%)	0	(0.0%)	1	(0.8%)	26	(24.5%)	p < 0.001	
Active malignancy, n (%)	2	(2.6%)	8	(6.8%)	10	(9.4%)	p = 0.194	
Scores								
M-CHADSVASc, median (Q1 - Q3) (points)	1	(1 - 1)	2	(2 - 3)	5	(4 - 5)	p < 0.001	Group 1 vs 2: p < 0.001 Group 1 vs 3: p < 0.001 Group 2 vs 3: p < 0.001
CHADSVASc, median (Q1 - Q3) (points)	1	(0 - 2)	2	(1 - 3)	4	(3 - 5)	p < 0.001	Group 1 vs 2: p < 0.001 Group 1 vs 3: p < 0.001 Group 2 vs 3: p < 0.001
Laboratory results								
D-dimer, median (Q1 - Q3) (ng/mL)	1020	(640 - 1910)	1710	(890 - 4340)	2110	(1120 - 6270)	p < 0.001	Group 1 vs 2: p < 0.001 Group 1 vs 3: p < 0.001 Group 2 vs 3: p = 0.217
cTnT-hs, median (Q1 - Q3) (ng/L)	6	(4 - 10)	18.5	(10.8 - 31.8)	32	(18 - 64.5)	p < 0.001	Group 1 vs 2: p < 0.001 Group 1 vs 3: p < 0.001 Group 2 vs 3: p < 0.001
NT-proBNP, median (Q1 - Q3) (pg/mL)	65	(28 - 226)	488	(168 - 1383)	806	(332 - 2944)	p < 0.001	Group 1 vs 2: p < 0.001 Group 1 vs 3: p < 0.001 Group 2 vs 3: p = 0.049
Creatinine, median (Q1 - Q3) (mg/dl)	0.86	(0.71 - 1.04)	0.97	(0.82 - 1.22)	1.11	(0.88 - 1.64)	p < 0.001	Group 1 vs 2: p = 0.004 Group 1 vs 3: p < 0.001 Group 2 vs 3: p = 0.007
eGFR, median (Q1 - Q3) (mL/min/1.73m²)	90	(73 - 102)	73	(52 - 88)	60	(38 - 78)	p < 0.001	Group 1 vs 2: p < 0.001 Group 1 vs 3: p < 0.001 Group 2 vs 3: p = 0.001
Clinical outcomes								
Pulmonary embolism, n (%)	9	(11.8%)	21	(17.8%)	16	(15.1%)	p = 0.531	
Hospitalization, n (%)	59	(77.6%)	99	(83.9%)	91	(85.8%)	p = 0.329	
ICU admission, n (%)	12	(15.8%)	18	(15.3%)	19	(17.9%)	p = 0.730	
Invasive mechanical ventilation, n (%)	8	(10.5%)	14	(11.9%)	14	(13.2%)	p = 0.736	
Death, n (%)	6	(7.9%)	24	(20.3%)	39	(36.8%)	p < 0.001	

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; cTnT-hs: high-sensitive Troponin T; NT-proBNP: N-terminal prohormone BNP; eGFR: estimated glomerular filtration rate; ICU: intensive care unit

had bilateral involvement (57%) and 22% of patients had evidence of right heart strain on CTPA (defined as right /left ventricle ratio > 1 or interventricular septal bowing). None of the patients with PE presented with hemodynamic instability attributable to PE and therefore thrombolytic therapy was not administered in any patient.

We found no difference in PE incidence according to the M-CHA₂DS₂-VASc risk stratification ($p = 0.531$) – Table 2. Additionally, M-CHA₂DS₂-VASc showed no predictive value for PE occurrence (OR: 1.050, 95% CI 0.878 - 1.255, $p = 0.596$). A ROC analysis produced an AUC of 0.52 (95%CI 0.43 - 0.61, $p = 0.703$) and 0.56 (95% CI 0.47 - 0.65, $p = 0.188$) for M-CHA₂DS₂-VASc and CHA₂DS₂-VASc, respectively, suggesting that both scores had nearly no discriminative power to predict PE (with no difference in the discriminative capacity between both scores: z test = 1.625, $p = 0.104$).

The univariate analysis identified cTnT-hs (OR: 1.007, 95% CI 1.002 - 1.012, $p = 0.011$), D-dimer (OR: 1.018, 95% IC 1.004 - 1.031, $p = 0.010$) and older age (OR: 1.024, 95% IC 1.002 - 1.047, $p = 0.036$) as predictors of PE.

Neither M-CHA₂DS₂-VASc nor CHA₂DS₂-VASc demonstrated predictive value for ICU admission or need for invasive mechanical ventilation ($p = 0.730$ and $p = 0.736$; $p = 0.236$ and $p = 0.480$, respectively).

COVID-19 patient survivors versus non-survivors

A comparison of baseline characteristics of COVID-19 patient survivors and non-survivors is shown in Table 1. Non-survivors were older [81 (IQR 73 - 88) vs 69 (IQR 56 - 78) years, $p < 0.001$] and had higher prevalence of cardio-

vascular risk factors such as hypertension (69% vs 55%, $p = 0.034$), chronic kidney disease (46% vs 29%, $p = 0.008$) and history of smoking (20% vs 10%, $p = 0.044$).

Although both M-CHA₂DS₂-VASc and CHA₂DS₂-VASc scores were higher in non-survivors compared to survivors ($p < 0.001$), the M-CHA₂DS₂-VASc score showed better predictive value for short-term mortality (AUC 0.71 vs 0.67; z test = 2.06; $p = 0.039$).

Despite being elevated in all patients, non-survivors had higher D-dimer, cTnT-hs and NTpro-BNP levels compared to survivors ($p < 0.001$ for all).

As mentioned above, the incidence of PE was similar in both survivors and non-survivors (14% vs 16%, $p = 0.369$). On the other hand, ICU admission and the need for invasive mechanical ventilation were more frequent in the non-survivors group (27% vs 12%, $p = 0.002$; 25% vs 7%, $p < 0.001$, respectively).

Risk stratification according to M-CHA₂DS₂-VASc

We divided the cohort into three subgroups based on the M-CHA₂DS₂-VASc score: 0 - 1, 2 - 3 and ≥ 4 points, corresponding to low, intermediate, and high-risk groups for adverse clinical outcomes, respectively. A total of 106 patients (35.3%) were included in the higher risk group, 118 patients (39.3%) in the intermediate-risk group and 76 patients (25.3%) in the lower risk group. The patient characteristics stratified according to the M-CHA₂DS₂-VASc score risk-groups are shown in Table 2.

Patients with higher M-CHA₂DS₂-VASc score were older, mostly male, and had a higher prevalence of comorbidities, such as dyslipidemia, diabetes, chronic heart

Table 3 – Univariable and multivariable predictors of in hospital and short-term mortality

	Univariate		Multivariable			
	Odds Ratio (95% CI)	p value	Odds Ratio (95% CI)	p value		
M-CHA ₂ DS ₂ -VASc (continuous variable)	1.56	(1.33 - 1.84)	$p < 0.001$	1.41	(1.10 - 1.81)	$p = 0.007$
CHA ₂ DS ₂ -VASc (continuous variable)	1.43	(1.22 - 1.67)	$p < 0.001$			
Age	1.08	(1.05 - 1.10)	$p < 0.001$			
Male gender	1.59	(0.93 - 2.71)	$p = 0.088$			
Hypertension	1.81	(1.06 - 3.12)	$p = 0.031$			
Diabetes mellitus	1.24	(0.71 - 2.17)	$p = 0.452$			
Vascular disease	1.40	(0.60 - 3.25)	$p = 0.439$			
Cerebrovascular disease	2.77	(1.24 - 6.19)	$p = 0.013$			
Heart failure	1.59	(0.67 - 3.75)	$p = 0.293$			
Chronic ischemic disease	1.40	(0.60 - 3.25)	$p = 0.439$			
Obesity	0.78	(0.39 - 1.57)	$p = 0.484$			
Chronic kidney disease	2.08	(1.23 - 3.52)	$p = 0.006$	0.89	(0.37 - 2.15)	$p = 0.798$
Smoking	2.20	(1.09 - 4.45)	$p = 0.027$	1.69	(0.58 - 4.94)	$p = 0.338$
COPD	1.06	(0.51 - 2.17)	$p = 0.885$			
cTnT-hs	1.007	(1.001 - 1.013)	$p = 0.014$	1.005	(1.000 - 1.011)	$p = 0.072$
NT-proBNP	1.000	(1.000 - 1.000)	$p = 0.177$			
D-Dimer	1.003	(0.997 - 1.010)	$p = 0.301$			

CI: confidence interval; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; cTnT-hs: high-sensitive Troponin T; NT-proBNP: N-terminal prohormone BNP

failure, ischemic heart disease, cerebrovascular disease and chronic kidney disease ($p < 0.001$ for all). High-sensitive troponin T increased progressively from a lower to higher M-CHA₂DS₂-VASc score ($p < 0.001$). Both D-dimer and NTpro-BNP levels were significantly lower in patients with M-CHA₂DS₂-VASc score ≤ 1 compared to the patients with intermediate or high-risk ($p < 0.001$ for both).

Regarding mortality, we found that the M-CHA₂DS₂-VASc score was significantly higher in COVID-19 patient non-survivors compared to survivors [4 (IQR 3 - 5) vs 2 (IQR 1 - 4), respectively, $p < 0.001$]. A multivariable logistic regression analysis was performed for mortality based on the following variables: M-CHA₂DS₂-VASc, cTnT-hs, chronic kidney disease and smoking history. Among these variables, M-CHA₂DS₂-VASc was identified as an independent predictor of mortality in COVID-19 patients (OR: 1.406, 95% IC 1.096 - 1.805, $p = 0.007$). The model did not include the CHA₂DS₂-VASc score because it contained similar variables to the M-CHA₂DS₂-VASc score. In addition, it did not include age, hypertension, and cerebrovascular disease because those variables were included in the M-CHA₂DS₂-VASc score. The results of the univariate and multivariable logistic regression analysis were demonstrated in Table 3.

The survival proportion by Kaplan-Meier analysis showed that M-CHA₂DS₂-VASc score was directly and incrementally associated with reduced survival. The overall estimated survival proportions were 92.1% in the lower M-CHA₂DS₂-VASc risk group, 79.66% in the intermediate risk group and 63.21% in the higher risk group (log-rank test $p < 0.001$; Fig. 1A).

Although most patients in the cohort were hospitalized, 51 patients were discharged from the ED (17%). Among these patients, 33.3% ($n = 17$) had low risk, 37.2% ($n = 19$) intermediate risk and 29.4% ($n = 15$) high risk for mortality according to the M-CHA₂DS₂-VASc score risk-stratification. The Kaplan-Meier individual survival analysis for hospitalized patients (Fig. 1B) and for those discharged from the ED (Fig. 1C) revealed that the M-CHA₂DS₂-VASc score maintains a good discriminative ability to predict short-term mortality for both groups (log-rank test $p < 0.001$ and log-rank test $p = 0.007$, respectively).

The ROC analysis comparing the accuracy of M-CHA₂DS₂-VASc, CHA₂DS₂-VASc, cTnT-hs and NTpro-BNP to predict mortality is shown in Fig. 2. The AUC for M-CHA₂DS₂-VASc, CHA₂DS₂-VASc, cTnT-hs and NTpro-BNP were 0.71 (95% CI 0.64 - 0.77), 0.67 (95% CI 0.60 - 0.74), 0.62 (95% CI 0.56 - 0.67) and 0.57 (95% CI 0.51 - 0.62), respectively ($p < 0.001$ for all). The pair-wise comparison of ROC curves showed that M-CHA₂DS₂-VASc had better predictive value for short-term mortality than CHA₂DS₂-VASc (z test = 2.06, $p = 0.039$), cTnT-hs (z test = 2.21, $p = 0.027$) and NTpro-BNP (z test = 3.26, $p = 0.001$). With a cut-off value of 2.5, the M-CHA₂DS₂-VASc score had a sensitivity of 75% and a specificity of 53% to predict short-term mortality.

DISCUSSION

The results of our study suggest that the recently proposed M-CHA₂DS₂-VASc score has a good discriminative ability to predict short-term mortality in COVID-19 patients admitted to the ED, although it was not a predictor of PE occurrence, ICU admission or invasive mechanical ventilation. To the best of our knowledge, this is the first study to validate this score as a predictor of mortality in COVID-19 patients admitted to the ED, whether they were hospitalized or not, and to further demonstrate its prognostic value as a predictor of short-term mortality.

The CHA₂DS₂-VASc score is well-validated for thromboembolic risk-stratification and its ability to predict mortality has been demonstrated in several cardiovascular conditions.⁵⁻⁸ In addition, several individual risk factors included in the CHA₂DS₂-VASc score have also been recognized as risk factors for COVID-19 related mortality, such as older age, hypertension, diabetes, coronary artery disease and cerebrovascular disease.⁹⁻¹¹ Based on this knowledge, a study conducted by Quisi *et al* reported a high predictive value of CHA₂DS₂-VASc for in-hospital mortality in a cohort of 349 hospitalized COVID-19 patients.¹⁵

Considering that the male gender was previously identified as a risk factor for COVID-19 mortality,¹³ Cetinkal *et al* improved the discriminative performance of CHA₂DS₂-VASc score by creating the modified score (M-CHA₂DS₂-VASc), which is based on changing gender criteria from female to male.¹² The authors validated the new proposed score as an independent predictor of in-hospital mortality in a cohort of 717 hospitalized COVID-19 patients, demonstrating a better predictive value compared to the CHA₂DS₂-VASc score. Recently, Gunduz *et al* also showed the predictive value of the M-CHA₂DS₂-VASc score for ICU admission.¹⁶ Consistent with these results, we demonstrated that the M-CHA₂DS₂-VASc score was an independent predictor of mortality in COVID-19 patients (OR: 1.406, 95% IC 1.096 - 1.805, $p = 0.007$). In our cohort, COVID-19 patient non-survivors had significantly higher M-CHA₂DS₂-VASc [4 (IQR 3 - 5) vs 2 (IQR 1 - 4), respectively, $p < 0.001$] compared to survivors. The overall estimated survival proportions were 92%, 80% and 63% for patients with M-CHA₂DS₂-VASc of ≤ 1 , 2 - 3 and ≥ 4 points, respectively.

Although the M-CHA₂DS₂-VASc score was previously validated to predict in-hospital mortality in a cohort of hospitalized patients, we also demonstrated its predictive value for patients admitted to the ED, whether hospitalized or not, and its ability to predict short-term mortality. This additional ability highlights once again the contribution of the patient's overall cardiovascular condition on survival and explains why the score is still valid for outpatients.

Previous studies revealed that myocardial injury was associated with adverse clinical outcomes in COVID-19 patients, including mortality.¹⁷ Although elevated in all cohorts, we found that D-dimer, cTnT-hs and NTpro-BNP levels were significantly higher in non-survivors compared to survivors ($p < 0.001$ for all). Besides, patients with M-CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 had significantly higher cTnT-hs and NTpro-BNP

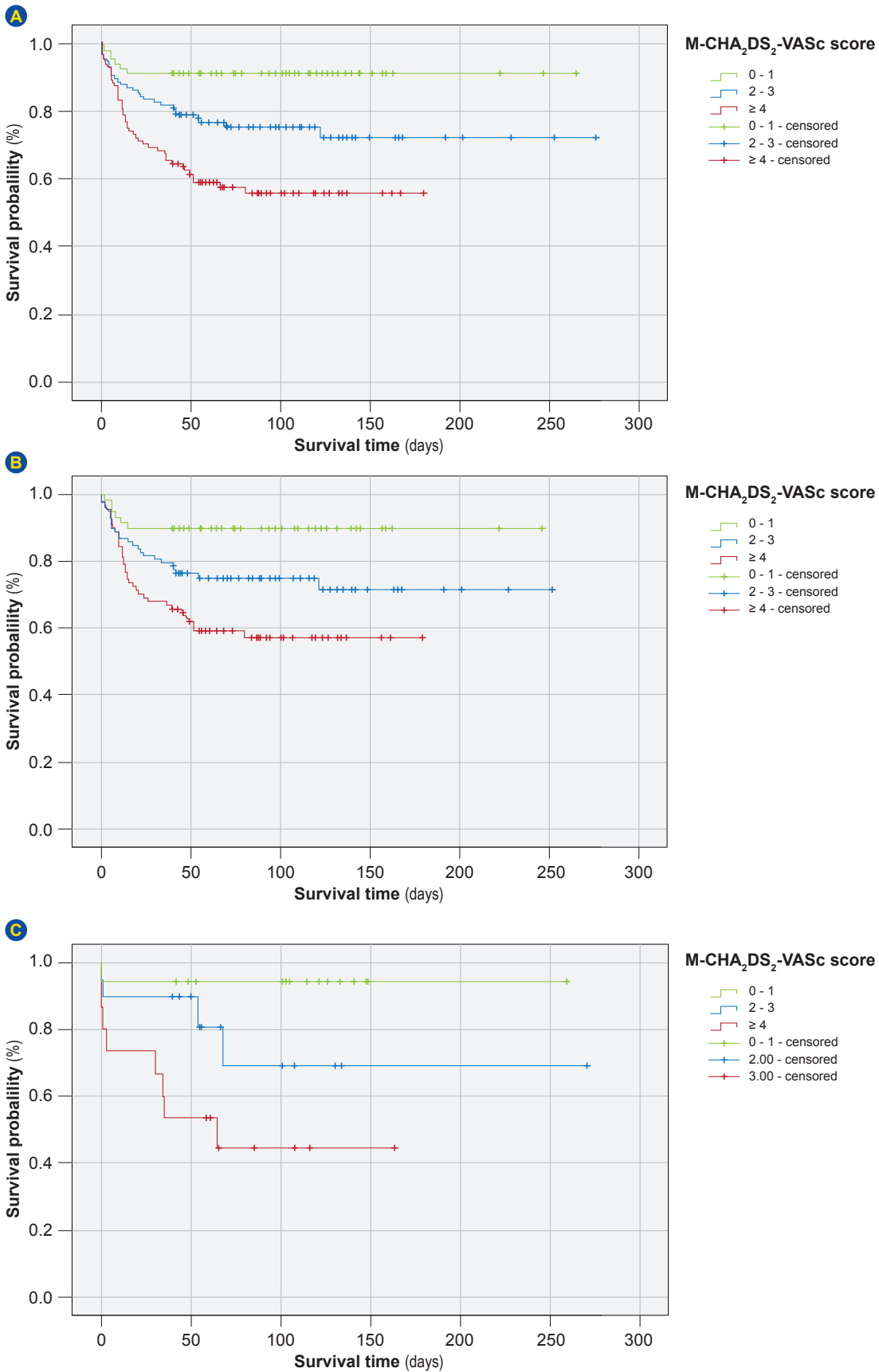


Figure 1 – Kaplan-Meier survival analysis stratified by tertiles of M-CHA₂DS₂-VASc score: low risk (0 - 1 points), intermediate risk (2 - 3 points) and high risk (≥ 4). (A) All cohort (n = 300); log-Rank $p < 0.001$; (B) Hospitalized patients (n = 249); log rank $p < 0.001$; (C) Discharged patients from emergency department (n = 51); log-Rank $p = 0.007$.

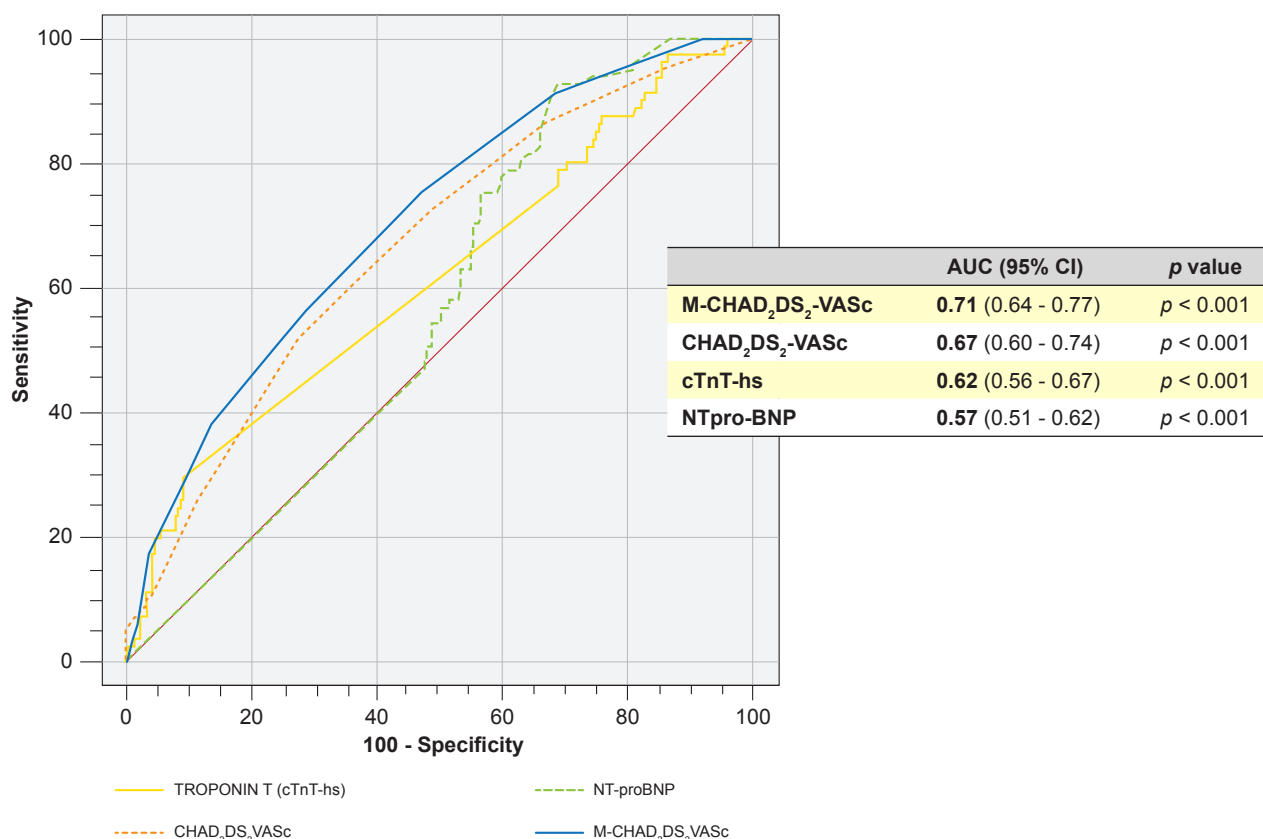


Figure 2 – ROC analysis comparing the predictive accuracy of M-CHA₂DS₂-VASc, CHA₂DS₂-VASc, high-sensitive troponin (cTnT-hs) and N-terminal prohormone BNP (NT-proBNP)

AUC: area under the curve; CI: confidence interval

levels than patients with M-CHA₂DS₂-VASc < 4 ($p < 0.001$ and $p = 0.049$, respectively), suggesting that these patients are more susceptible to myocardial injury. These findings highlight the role of cardiovascular risk factors in the pathophysiology and prognosis of COVID-19 patients.

As for adverse clinical outcomes other than mortality, the M-CHA₂DS₂-VASc score showed no predictive value for PE occurrence, admission to the ICU or need for invasive mechanical ventilation ($p = 0.531$, $p = 0.730$ and $p = 0.736$, respectively).

The PE incidence was 15%, which is consistent with the literature published so far.^{14,18–20} In line with the previous studies,^{14,21,22} we found no differences regarding comorbidities or risk factors for venous thromboembolism between PE and non-PE patients, which may justify the absence of predictive value of M-CHA₂DS₂-VASc and CHA₂DS₂-VASc for PE occurrence. This data highlights the difficulty of PE risk stratification in COVID-19 patients, probably because inflammation, endothelial dysfunction and coagulopathy play a major role in its pathophysiology.¹⁷ In addition, we found that the incidence of PE was similar in both survivors and non-survivors (14% vs 16%, $p = 0.369$), suggesting that PE may not be the main determinant of mortality in these patients. However, although our findings concur with those of a large French multicentre cohort of 1240 patients,¹⁴ other studies documented a higher mortality risk among patients with PE.^{23,24}

Moreover, for in-hospital mortality in COVID-19 patients¹², our study also revealed the superiority of M-CHA₂DS₂-VASc in predicting short-term mortality in patients admitted to the ED, compared to CHA₂DS₂-VASc. Neither of the scores was a reliable predictor for PE, ICU admission and invasive mechanical ventilation.

The mortality rate observed (27%) was comparable with previous reports, regardless of the heterogeneity among populations studied.^{25,26} Considering that patient selection was based on CTPA request due to clinical worsening and/or PE suspicion, it is probable that our cohort included patients with more severe disease, which is reinforced by the high rate of hospitalization and ICU admission documented in our cohort.

Considering there is a lack of well-validated scores to predict mortality in COVID-19 patients, the M-CHA₂DS₂-VASc might be a simple and easily available clinical score for mortality risk-stratification. In addition, it has the advantage of not including laboratory or imaging data, allowing it to be applied at the point of care during hospital admission or even in the primary healthcare setting. Besides, its predictive value in ED discharged patients suggests that it might be helpful to signal patients in need of a closer follow-up.

Limitations

Our study must be evaluated in light of some limitations.

First, this is a single-centre retrospective observational study. Therefore, larger, prospective multicentre studies are needed in order to draw more definitive conclusions. Second, we included patients who underwent CTPA due to clinical worsening or PE suspicion, which may represent a cohort with more severe disease. Thus, it may not be representative of the general population. Third, an analysis of the cause of death was not performed. Lastly, some of the score parameters might not have been fully recorded in all patients. However, we had only 2% of missing data burden.

CONCLUSION

To the best of our knowledge, our study was the first to validate M-CHA₂DS₂-VASc score as a predictor of short-term mortality in patients with COVID-19 admitted to the emergency department, regardless of whether they were hospitalized or not. Therefore, this score is a simple tool that may be useful for prompt risk stratification during ED admission, allowing the identification of high-risk patients who would benefit from specific treatment and closer follow-up strategies.

AUTHORS CONTRIBUTION

BVS: Conceived the idea, analyzed the data and took the lead in writing the manuscript.

CM, MLU, JB, PAS: Collected data.

CJ, RP, JR, TR, FJP: Supported and reviewed the manuscript.

All authors provided critical feedback and helped shaped the research, analysis and manuscript.

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 2013.

DATA CONFIDENTIALITY

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

COMPETING INTERESTS

None.

FUNDING SOURCES

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

REFERENCES

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Xingwang L, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;727–33.
- Mehraeen E, Karimi A, Barzegary A, Vahedi F, Afsahi AM, Dadras O, et al. Predictors of mortality in patients with COVID-19—a systematic review. *Eur J Integr Med*. 2020;40:101226.
- Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020;191:9–14.
- Brito J, Silva BV, Alves P, Dias NC, Silva D, Agostinho JR, et al. Cardiovascular complications of COVID-19. *Heart Mind*. 2020;4:67–74.
- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263–72.
- Huang FY, Huang BT, Pu X, Yang Y, Chen SJ, Xia TL, et al. CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc and R₂CHADS₂ scores predict mortality in patients with coronary artery disease. *Intern Emerg Med*. 2017;12.
- Son MK, Lim N, Park H. Predicting stroke and death in patients with heart failure using CHA₂DS₂-VASc score in Asia. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;1–9.
- Hong C, Alluri K, Shariff N, Khattak F, Adelstein E, Jain S, et al. Usefulness of the CHA₂DS₂-VASc score to predict mortality in defibrillator recipients. *Am J Cardiol*. 2017;120:83–6.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507–13.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;497–506.
- Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:110–8.
- Cetinkal G, Kocas BB, Ser OS, Kilci H, Keskin K, Ozcan SN, et al. Assessment of the modified CHA₂DS₂-VASc risk score in predicting mortality in patients hospitalized with COVID-19. *Am J Cardiol*. 2020;135:143–9.
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, Donnell LO, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966.
- Fauvel C, Weizman O, Trimaille A, Mika D, Pommier T, Pace N, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. *Eur Heart J*. 2020;41:3058–68.
- Quisi A, Alici G, Harballoğlu H, Genç Ö, Er F, Allahverdiyev S, et al. The CHA₂DS₂-VASc score and in-hospital mortality in patients with COVID-19: A multicenter retrospective cohort study. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2020;48:656–63.
- Gunduz R, Yıldız BS, Özdemir IH, Cetin N, Ozen MB, Bakir EO, et al. CHA₂DS₂ - VASc score and modified CHA₂DS₂ - VASc score can predict mortality and intensive care unit hospitalization in COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 (in press). doi: 10.1007/s11239-021-02427-1.
- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5:802–10.
- Young Joo S, Hyunsook H, Ohana M, Bompard F, Revel MP, Valle C, et al. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2021;298:E70–80.
- Whyte MB, Kelly PA, Gonzalez E, Arya R, Roberts LN. Pulmonary embolism in hospitalised patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;195:95–9.
- Freund Y, Drogrey M, Miró Ò, Marra A, Féral-Pierssens AL, Penalzoza A, et al. Association between pulmonary embolism and COVID-19 in emergency department patients undergoing computed tomography pulmonary angiogram: The PEPCOV International Retrospective Study. *Acad Emerg Med*. 2020;27:811–20.
- Alonso-Fernández A, Toledo-Pons N, Cosío BG, Millán A, Calvo N, Ramón L, et al. Prevalence of pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia and high D-dimer values: a prospective study. *PLoS One*. 2020;15:1–15.
- Mouhat B, Besutti M, Bouiller K, Grillet F, Monnin C, Ecartot F, et al. Elevated D-dimers and lack of anticoagulation predict PE in severe COVID-19 patients. *Eur Respir J*. 2020;56: 2001811.
- Scudiero F, Silverio A, Maio M Di, Russo V, Citro R, Personeni D, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: Prevalence, predictors and clinical outcome. *Thromb Res*. 2021;198:34–9.

24. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020;29–30:100639.
25. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA*. 2020;323:1574–81.
26. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020;323:2052-9.

Pandemia Sindémica em Portugal: Desigualdade Social nos Fatores de Risco Associados à Mortalidade por COVID-19

Syndemic Pandemic in Portugal: Social Inequality in Risk Factors Associated With COVID-19 Mortality



Julian PERELMAN✉¹

Acta Med Port 2022 Jun;35(6):443-449 • <https://doi.org/10.20344/amp.16031>

RESUMO

Introdução: A evidência internacional tem demonstrado desigualdades sociais no risco de morte por SARS-CoV-2 (COVID-19). Em Portugal, a impossibilidade de identificar a condição socioeconómica dos indivíduos falecidos impede esta medição. Este estudo analisa as desigualdades sociais nos fatores de risco de morte por COVID-19 em Portugal.

Material e Métodos: Foram utilizados dados do sexto Inquérito Nacional de Saúde, conduzido entre setembro e dezembro de 2019, para pessoas entre 25 e 79 anos (n = 12 052). Foram consideradas as morbilidades com ligação demonstrada à morte por COVID-19: asma, bronquite crónica, doenças cardiovasculares (DCV) e cerebrovasculares (AVC), diabetes, hipertensão, doença renal crónica (DRC) e obesidade. A desigualdade, estratificada por sexo, foi medida em termos de educação e rendimento, através de regressões logísticas (odds ratios e índice relativo de desigualdade).

Resultados: Em comparação com os homens com o nível de educação mais baixo, foi medido um risco inferior, para os homens com educação terciária, de DCV (-90%), bronquite crónica (-75%), AVC (-70%), diabetes (-62%), hipertensão (-41%) e obesidade (-43%). Nas mulheres com educação terciária, foi observada uma redução de risco de DRC (-77%), hipertensão, diabetes e AVC (-70%), obesidade (-64%) e DCV (-55%). Exceto no caso da obesidade nos homens, o risco de doença foi sempre estatisticamente inferior no quinto quintil de rendimento, comparado com o primeiro.

Conclusão: Existiam, em 2019, desigualdades socioeconómicas de grande magnitude para oito doenças cuja ligação à mortalidade por COVID-19 foi amplamente identificada.

Palavras-chave: COVID-19; Disparidades em Assistência à Saúde; Factores Socioeconómicos; Mortalidade; Portugal; SARS-CoV-19

ABSTRACT

Introduction: International evidence has unveiled the existence of social inequalities in the risk of death associated with SARS-CoV-2 (COVID-19). In Portugal, the impossibility to identify the socioeconomic condition of deceased people hinders this evaluation. This study analyzes the social inequalities in the risk factors of COVID-19 mortality in Portugal.

Material and Methods: We used data from the sixth National Health Survey, carried out between September 2019 and December 2019, for the subgroup of people aged between 25 and 79 years old (n = 12 052). We considered the comorbidities with demonstrated link to COVID-19 mortality: asthma, chronic bronchitis, cardiovascular (CVD) and cerebrovascular disease, diabetes, hypertension, chronic renal disease (CRD), and obesity. The inequality, stratified by sex, was measured in terms of education and income, using logistic regression (odds ratios and relative index of inequality).

Results: Compared to men with the lowest level of formal education, we measured a risk reduction, among men with tertiary education, of CVD (-90%), chronic bronchitis (-75%), stroke (-70%), diabetes (-62%), hypertension (-41%), and obesity (-43%). Among tertiary-educated women, we observed a reduced risk of CRD (-77%), hypertension, diabetes, stroke (-70%), obesity (-64%), and CVD (-55%). Except for obesity among men, the risk of disease was always significantly lower in the highest income quintile, compared with the lowest.

Conclusion: In 2019, we observed socioeconomic inequalities of high magnitude for the eight diseases with demonstrated link to COVID-19 mortality.

Keywords: COVID-19; Healthcare Disparities; Mortality; Portugal; SARS-CoV-2; Socioeconomic Factors

INTRODUÇÃO

Vários autores argumentam que a condição socioeconómica é a 'causa das causas' do estado de saúde, tendo observado que exerce a sua influência no risco de inúmeras doenças, independentemente da época e do local.¹ A pandemia de SARS-CoV-2 (COVID-19) parece exemplificar muito bem esta teoria. Trata-se de um novo problema de saúde, totalmente desconhecido, que em poucas semanas se alastrou pelo mundo inteiro; e se, numa primeira e breve fase, a pandemia afetou a população de forma igual, rapidamente passou a atacar mais duramente as populações mais desfavorecidas, no risco de infeção e de morte, confirmando numa patologia nova o padrão tantas vezes ob-

servado noutras doenças.² Torna-se cada vez mais forte a evidência de que a infeção afeta mais a população mais desfavorecida, cujo risco de sofrer complicações e morte é também maior.³

Os mecanismos subjacentes às desigualdades no risco de infeção e morte são comuns a outras patologias. Em particular, o risco de morte por COVID-19 está relacionado com várias doenças crónicas (hipertensão, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crónica - DPOC, etc.),⁴ cujas causas socioeconómicas estão bem estabelecidas. As doenças cardio-metabólicas, em particular, estão associadas às condições de trabalho (insegurança, salários baixos,

1. NOVA National School of Public Health. Comprehensive Health Research Center. Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Julian Perelman. jperelman@ensp.unl.pt

Recebido/Received: 22/02/2021 - Aceite/Accepted: 22/12/2021 - Publicado Online/Published Online: 09/05/2022 - Publicado/Published: 01/06/2022

Copyright © Ordem dos Médicos 2022



trabalhos repetitivos e stressantes, horários alargados, etc.); aos recursos financeiros para aceder a cuidados de saúde de qualidade e a estilos de vida saudáveis; à qualidade das habitações (sobrelotação, humidade, etc.) e dos bairros onde as pessoas vivem (insegurança, ausência de espaços verdes e de transportes, etc.); ou à posição social (stress e ansiedade relacionados com a falta de autonomia, de poder e de capital social e material). Por sua vez, também existe evidência de que as desigualdades socioeconómicas em saúde têm causas no início da vida, quando a própria saúde da criança depende da condição socioeconómica dos pais, com repercussões na sua saúde e estatuto enquanto adulto.⁵ No caso da COVID-19, é simples interpretar a desigualdade no risco de infeção quando são as populações com piores empregos e salários que têm menor possibilidade de ficar em teletrabalho ou de faltar ao emprego, colocando-se em risco no seu dia-a-dia. Foi esta combinação de fatores que levou a falar em pandemia sindémica, ou seja, a ideia que as desigualdades sociais na COVID-19 se relacionam com desigualdades pré-existent nas doenças crónicas e com os determinantes sociais em saúde.

Se já temos alguma evidência sobre desigualdades sociais no risco de COVID-19 em Portugal,⁶ esta evidência baseia-se em estudos ecológicos, com o viés inerente a este tipo de estudo. Também não parece possível identificar desigualdades sociais no risco de internamento e de morte, devido à ausência de dados individuais sobre condições socioeconómicas dos doentes internados e/ou falecidos. No entanto, em 2019, no ano anterior à pandemia, tinha sido aplicado em Portugal o sexto Inquérito Nacional de Saúde, com informação individual, numa amostra representativa da população portuguesa, sobre estatuto socioeconómico e existência de várias doenças crónicas. Assim, este estudo pretende avaliar a relação entre estatuto socioeconómico e prevalência das doenças crónicas associadas ao risco de doença COVID-19 grave e morte por COVID-19 em Portugal.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma análise transversal retrospectiva, baseada nos dados do sexto Inquérito Nacional de Saúde (INS), realizado em Portugal entre setembro e dezembro de 2019, de forma presencial e eletrónica, numa amostra de 22 191 alojamentos. A amostragem foi de tipo estratificado e multietápico – com uma seleção aleatória de sub-regiões NUTS II, numa primeira etapa, e de alojamentos, numa segunda etapa – de forma a garantir a representatividade da população nacional. Como as variáveis explicativas foram a educação e o rendimento, limitámos a nossa amostra às pessoas com mais de 25 anos, que tinham maior probabilidade de ter completado a sua formação. Também limitámos a amostra a pessoas com menos de 80 anos, porque o INS não considera a população institucionalizada, pelo que a análise da população mais envelhecida poderia ser enviesada.

Considerámos, como variáveis de resultado (*outco-*

mes), todas as doenças crónicas cuja associação com o risco de agravamento e morte por COVID-19 foi observada na literatura. Para tal, encontramos quatro revisões sistemáticas com meta-análise publicadas em revistas internacionais com revisão por pares. De acordo com uma revisão sistemática e meta-análise dos estudos nos primeiros meses da pandemia, o risco de doença COVID-19 severa estava associado às seguintes comorbilidades: diabetes, hipertensão, cancro e doença cerebrovascular.⁷ Também para a primeira fase da pandemia, outra revisão identificou como fatores de risco de doença grave a diabetes, a hipertensão, a doença cardiovascular, a doença renal crónica, a doença hepática crónica e a DOPC.⁸ Outra meta-análise, mais recente, observou como fatores de risco de morte por COVID-19 a doença cerebrovascular, a DPOC, doença cardiovascular, a doença renal crónica, a hipertensão, a diabetes, a obesidade, a demência e o cancro.⁹ Finalmente, uma última revisão sistemática e meta-análise apontou como riscos acrescidos de morte: hipertensão, doença coronária ou cerebrovascular, diabetes, doença renal crónica e DPOC.¹⁰ Assim, optámos por analisar as desigualdades socioeconómicas nas seguintes doenças, incluídas no INS:

- Asma e bronquite crónica (como *proxies* da DPOC);
- Doença cardiovascular;
- Doença cerebrovascular;
- Diabetes;
- Hipertensão;
- Doença renal crónica;
- Obesidade.

De notar a ausência de informação, no INS, para o cancro, doença apontada como relacionada com a mortalidade por COVID-19.

Como variáveis socioeconómicas, considerámos o nível de educação, classificado em quatro categorias: sem educação, educação primária, secundária e terciária. De notar que incluímos na categoria ‘sem educação’ pessoas que tinham completado até ao terceiro ano de escolaridade. Na educação primária, incluímos todos os que tinham completado do quarto ao 11.º ano de escolaridade. E no ensino secundário, além dos que tinham completado o 12.º ano de escolaridade, incluímos quem tinha realizado um curso de pós-secundário (especialização tecnológica não superior). O rendimento mensal líquido do agregado familiar foi também considerado como variável socioeconómica. Para isso, recorremos a uma pergunta formulada para englobar todas as fontes de rendimento (salário, prestações sociais, rendimentos do capital, transferências). Os dados foram-nos cedidos com esta variável classificada em quintis, por motivos de confidencialidade, pelo que foi utilizada desta forma nas análises.

Primeiro, foram realizadas regressões logísticas para cada uma das morbilidades, com a educação ou o rendimento como variáveis explicativas, e a idade como co-variável. Todas as análises foram estratificadas por sexo. A idade foi considerada em categorias de cinco anos, tal como na base de dados do INS à qual tivemos acesso. A desigualdade foi medida através do *odds ratio* da categoria

mais elevada de educação e rendimento em comparação com a categoria mais baixa.

Depois, calculámos o índice relativo de desigualdade (*relative index of inequality*, RII), que permite avaliar a concentração da doença em determinadas categorias, tendo em conta a distribuição completa dos grupos de educação e rendimento e o seu tamanho.¹¹ O rácio é interpretado como a diferença relativa de prevalência entre as pessoas na categoria superior e inferior em termos de educação e rendimento. Um valor inferior a 1 indica maior prevalência nos mais desfavorecidos.

RESULTADOS

A amostra final incluiu 12 052 indivíduos (56,3% mulheres) (Tabela 1). De notar que a amostra teve maior repre-

sentação de pessoas entre os 55 e 70 anos, e que mais de 80% dos homens não completaram o ensino secundário, em comparação com 71% das mulheres. As morbilidades com maior prevalência foram a diabetes (13,4% nos homens e 12,5% nas mulheres) e a hipertensão (31,3% nos homens e 35,4% nas mulheres).

Observámos que, com a exceção da asma nos homens, o risco de doença era estatisticamente inferior nas pessoas com educação terciária, comparada com as pessoas sem educação (Tabela 2). Nos homens, o risco era 90% inferior no risco de doença cardiovascular (OR = 0,10; IC 95%: 0,01; 0,71), 75% no risco de bronquite (OR = 0,25; IC 95%: 0,12; 0,56), 70% no risco de AVC (OR = 0,30; IC 95%: 0,13; 0,69), 62% no risco de diabetes (OR = 0,38; IC 95%: 0,25; 0,59), 41% no risco de hipertensão (OR = 0,59; IC 95%:

Tabela 1 – Características da amostra (n = 12 052)

	Homens	Mulheres
Total	5267 (43,70%)	6785 (56,30%)
Categorias etárias		
25 - 29	232 (4,40%)	270 (3,98%)
30 - 34	246 (4,67%)	353 (5,20%)
35 - 39	388 (7,37%)	474 (6,99%)
40 - 44	510 (9,68%)	636 (9,37%)
45 - 49	510 (9,68%)	640 (9,43%)
50 - 54	526 (9,99%)	681 (10,04%)
55 - 59	637 (12,09%)	715 (10,54%)
60 - 64	602 (11,43%)	814 (12,00%)
65 - 69	657 (12,47%)	730 (10,76%)
70 - 74	548 (10,40%)	785 (11,57%)
75 - 79	411 (7,80%)	687 (10,13%)
Educação		
Sem educação	2368 (56,95%)	2621 (50,98%)
Primária	1005 (24,17%)	1111 (21,61%)
Secundária	252 (6,06%)	380 (7,39%)
Terciária	533 (12,82%)	1029 (20,02%)
Rendimento		
1º quintil	633 (12,02%)	1519 (22,39%)
2º quintil	705 (13,39%)	1930 (28,45%)
3º quintil	1486 (28,21%)	1040 (15,33%)
4º quintil	1255 (23,83%)	1087 (16,02%)
5º quintil	1188 (22,56%)	1209 (17,82%)
Morbilidades		
Asma	258 (4,90%)	499 (7,35%)
Bronquite crónica	254 (4,82%)	471 (6,94%)
AVC	117 (2,22%)	143 (2,11%)
Doença cardiovascular	238 (4,52%)	324 (4,78%)
Diabetes	704 (13,37%)	847 (12,48%)
Hipertensão	1647 (31,27%)	2399 (35,36%)
Doença renal crónica	246 (4,67%)	392 (5,78%)
Obesidade	1001 (19,01%)	1461 (21,53%)

Tabela 2 – Prevalência por nível de educação, *odds ratio* (OR) ajustado (IC 95%) da educação terciária versus “sem educação” e *relative index of inequality* (RII) ajustado (IC 95%), por sexo

	Sem educação	Primária	Secundária	Terciária	OR terciária vs sem educação	RII
Asma						
H	5,57	4,28	2,38	3,75	0,73 (0,44; 1,19)	0,49 (0,22; 1,08)
M	9,27	4,86	5,53	5,44	0,62 (0,44; 0,86)	0,28 (0,15; 0,53)
Bronquite crónica						
H	6,63	3,38	3,57	1,31	0,25 (0,12; 0,56)	0,16 (0,06; 0,40)
M	9,46	3,96	4,74	3,89	0,61 (0,42; 0,88)	0,29 (0,14; 0,57)
AVC						
H	6,42	3,88	0,79	1,13	0,30 (0,13; 0,69)	0,30 (0,12; 0,73)
M	7,78	2,61	1,05	1,07	0,31 (0,17; 0,58)	0,08 (0,03; 0,22)
Doença cardiovascular						
H	3,42	1,39	0,40	0,19	0,10 (0,01; 0,71)	0,10 (0,02; 0,43)
M	3,01	0,44	0,53	0,78	0,45 (0,21; 0,96)	0,17 (0,05; 0,63)
Diabetes						
H	19,13	11,44	5,56	4,69	0,38 (0,25; 0,59)	0,35 (0,21; 0,59)
M	19,57	7,47	3,42	3,79	0,33 (0,23; 0,47)	0,09 (0,05; 0,16)
Hipertensão						
H	41,39	24,78	18,25	18,76	0,59 (0,47; 0,75)	0,42 (0,29; 0,61)
M	51,47	28,53	15,26	13,31	0,30 (0,24; 0,37)	0,10 (0,07; 0,14)
Doença renal crónica						
H	6,80	3,38	2,38	2,06	0,48 (0,25; 0,90)	0,32 (0,13; 0,75)
M	8,47	4,32	2,89	1,55	0,23 (0,13; 0,39)	0,08 (0,04; 0,19)
Obesidade						
H	21,62	19,80	11,90	12,38	0,57 (0,43; 0,75)	0,48 (0,31; 0,73)
M	28,46	19,26	11,05	11,37	0,36 (0,29; 0,47)	0,13 (0,09; 0,20)

H: homem; M: mulher; AVC: acidente vascular cerebral

0,47; 0,75) e 43% no risco de obesidade (OR = 0,57; IC 95%: 0,43; 0,75). Nas mulheres, o risco era 77% inferior no risco de doença renal crónica (OR = 0,23; IC 95%: 0,13; 0,39), próximo de 70% inferior no risco de hipertensão, diabetes e acidente vascular cerebral (AVC), 64% inferior no risco de obesidade (OR = 0,36; IC 95%: 0,29; 0,47) e 55% no risco de doença cardiovascular (OR = 0,45; IC 95%: 0,21; 0,96). A observação das percentagens (não ajustadas) indica a existência em muitos casos de um gradiente social, com uma diminuição da prevalência à medida que o nível de ensino aumenta. Finalmente, o índice relativo de desigualdade foi significativamente inferior a 1 em todas as medições com apenas uma exceção (asma nos homens), indicando uma desigualdade favorável aos mais educados, com uma prevalência 90% inferior ou mais, nas mulheres, para AVC, diabetes, hipertensão e doença renal crónica.

Na associação com o rendimento, exceto no caso da obesidade nos homens, o risco de doença foi sempre estatisticamente inferior no quinto quintil (correspondente ao nível de rendimentos mais elevados) comparado com o primeiro (Tabela 3). Nos homens, a redução do risco foi de 76% para a doença cardiovascular (OR = 0,24; IC 95%: 0,11; 0,53), 67% para o AVC (OR = 0,33; IC 95%: 0,19;

0,57) e 62% para a bronquite crónica (OR = 0,38; IC 95%: 0,23; 0,64), sendo a redução de risco mais baixa de 26%, para a hipertensão (OR = 0,74; IC 95%: 0,59; 0,94). Nas mulheres, a redução do risco foi de 74% para o AVC (OR = 0,26; IC 95%: 0,16; 0,42), e entre 60% e 70% para doença renal crónica, diabetes e hipertensão; a menor redução de risco foi de 44%, para a bronquite crónica (OR = 0,56; IC 95%: 0,40; 0,79). Tal como para a educação, observámos um gradiente marcado para várias doenças. Finalmente, o índice relativo de desigualdade foi também significativamente inferior a 1 em todas as medições com apenas uma exceção (doença cardiovascular nas mulheres), indicando uma desigualdade favorável aos detentores de maiores rendimentos, com uma prevalência sempre entre 10% e 90% inferior.

DISCUSSÃO

Principais resultados

Este estudo teve como objetivo medir as desigualdades socioeconómicas nos fatores de risco de morte por COVID-19 em Portugal, nos meses anteriores ao primeiro caso. De facto, os dados utilizados neste estudo foram recolhidos entre setembro e dezembro 2019, tendo o

Tabela 3 – Prevalência por nível de rendimento, *odds ratio* ajustado (IC 95%) do quinto versus o primeiro quintil e *relative index of inequality* (RII) ajustado (IC 95%), por sexo

	1º quintil	2º quintil	3º quintil	4º quintil	5º quintil	OR 5º vs 1º quintil	RII
Asma							
H	6,48	5,11	5,92	3,90	3,70	0,52 (0,34; 0,81)	0,49 (0,31; 0,77)
M	8,69	8,96	6,25	6,53	4,80	0,52 (0,38; 0,72)	0,50 (0,35; 0,70)
Bronquite crónica							
H	5,21	4,68	6,93	4,38	2,53	0,38 (0,23 ;0,64)	0,43 (0,26; 0,70)
M	7,37	9,53	7,12	4,23	4,55	0,56 (0,40; 0,79)	0,49 (0,34; 0,70)
AVC							
H	4,74	4,68	6,80	3,82	2,19	0,33 (0,19; 0,57)	0,35 (0,21; 0,59)
M	5,60	7,77	4,13	2,39	1,65	0,26 (0,16; 0,42)	0,24 (0,15; 0,39)
Doença cardiovascular							
H	2,53	2,27	3,43	1,83	0,93	0,24 (0,11; 0,53)	0,28 (0,13; 0,60)
M	2,37	2,38	2,31	2,02	1,24	0,47 (0,25; 0,86)	0,64 (0,34; 1,21)
Diabetes							
H	10,43	13,05	19,85	12,43	8,00	0,56 (0,40; 0,80)	0,52 (0,38; 0,72)
M	14,35	18,03	11,44	7,73	6,45	0,35 (0,26; 0,46)	0,33 (0,25; 0,44)
Hipertensão							
H	26,38	31,77	39,64	29,16	25,34	0,74 (0,59; 0,94)	0,69 (0,55; 0,87)
M	36,14	49,64	35,96	23,64	21,59	0,37 (0,31; 0,45)	0,32 (0,26; 0,39)
Doença renal crónica							
H	3,95	5,67	7,13	3,27	2,86	0,54 (0,32; 0,93)	0,41 (0,24; 0,67)
M	7,77	7,67	6,15	2,48	2,89	0,33 (0,23; 0,49)	0,26 (0,17; 0,38)
Obesidade							
H	17,85	16,17	22,14	20,48	15,82	0,86 (0,66; 1,11)	0,89 (0,69; 1,13)
M	26,46	25,60	21,25	16,84	13,32	0,40 (0,33; 0,49)	0,36 (0,29; 0,44)

H: homem; M: mulher; AVC: acidente vascular cerebral

primeiro caso de COVID-19 em Portugal sido identificado no dia 2 de março de 2020. O estudo mostra desigualdades socioeconómicas significativas, de grande magnitude, nos homens e nas mulheres, para oito doenças cuja ligação à mortalidade por COVID-19 foi amplamente identificada.

Interpretação

As desigualdades socioeconómicas na prevalência destas doenças já tinham sido identificadas em Portugal noutros períodos temporais, nomeadamente no risco de doenças respiratórias,¹² de doenças cardiovasculares,¹³ de diabetes e hipertensão¹⁴⁻¹⁶ e de obesidade.^{17,18} Os mecanismos causais da desigualdade também já foram amplamente identificados. Existe evidência, por exemplo, da ligação entre as condições de trabalho (stress, falta de autonomia) e doenças cardiovasculares,¹⁹ entre a exposição a determinados riscos profissionais e doença respiratória,²⁰ entre desemprego (pobreza, exclusão, baixa autoestima) e doença cardiovascular,²¹ hipertensão²² e diabetes.²³ Também encontramos estudos sobre a ligação entre condições habitacionais e bairros degradadas e maior risco de hipertensão e obesidade,²⁴ assim como maior risco de asma, doença cardiovascular e obesidade.²⁵ De notar que existe

evidência robusta de que os fatores socioeconómicos têm um impacto nas doenças cardiovasculares e metabólicas independente dos estilos de vida (tabaco, atividade física, álcool, dieta).²⁶

De notar que as desigualdades são sempre maiores em relação à educação do que em relação ao rendimento. Este resultado pode parecer surpreendente quando educação e rendimento estão fortemente ligados. No entanto, a educação poderá ter maior poder discricionário por ser um indicador pouco sujeito a erros ou falácias no reporte por parte dos inquiridos, comparado com o rendimento. Em particular, podemos suspeitar que os inquiridos tenham tido maior dificuldade em identificar os seus rendimentos na totalidade, mencionando mais facilmente o salário mensal do que as outras fontes. De notar, também, que o rendimento do agregado familiar não foi ajustado pelo tamanho do mesmo, o que representa uma clara limitação, enquanto que a agregação em quintis significa uma perda de informação potencialmente relevante. Finalmente, ao contrário da educação, geralmente definida e estável desde o início da idade adulta, a associação com o rendimento é mais passível de viés por causa da causalidade inversa, ou seja, o rendimento ser afetado pelo estado de saúde.

Outro resultado é a maior desigualdade observada nas mulheres, em particular no que diz respeito à educação. A literatura tem obtido resultados ambíguos sobre as diferenças de género na vulnerabilidade social em saúde.²⁷ No entanto, foi teorizado e medido o maior impacto da educação na saúde das mulheres: como as mulheres enfrentam uma maior dificuldade em atingir melhores empregos, salários elevados e poder, a sua dependência do nível de educação é maior, em particular quando as discriminações de género são maiores.²⁸ Outra explicação poderá ser o insuficiente ajustamento pela idade, sendo que o nível de educação das mulheres mais idosas é muito inferior ao das mais jovens.

Finalmente, que uma simples observação de dados europeus mostra quanto Portugal está exposto às baixas condições socioeconómicas e, portanto, às doenças que lhes estão relacionadas.²⁹ Em Portugal, em 2019, 47,6% da população não tinha completado o ensino secundário, para 25,7% na totalidade da UE-27; o salário médio anual de um casal, ambos trabalhadores e com dois filhos, era de 21 450 euros, para 36 650 euros na UE-27; 21,6% da população vivia em risco de pobreza e exclusão social e 8,4% em situação de privação material e social, para 20,9% e 7,8%, respetivamente, na UE-27; 18,9% da população portuguesa declarava não conseguir manter a casa aquecida adequadamente e 24,4% viviam em casas com problemas de humidade, para 6,9% e 12,7%, respetivamente, na EU-27. Este panorama indica que as condições socioeconómicas desfavoráveis, ao manterem-se, continuarão a ter consequências em saúde, com prevalências elevadas de doenças crónicas cujos efeitos na mortalidade em geral, e por COVID-19 em particular, são amplamente conhecidas.

Limitações

Este estudo sofre da habitual limitação dos estudos sobre saúde baseados no auto-reporte, ou seja, poderá ser marcado por uma subestimação das desigualdades, considerando o menor reporte de doença pelos mais desfavorecidos, por falta de literacia ou de acesso aos cuidados de saúde. No entanto, um estudo recente comparou os resultados do INS com o de um inquérito com exame físico e não encontrou esta subestimação de forma sistemática.³⁰

Outra limitação prende-se com a medição do rendimento, que não foi ajustado à dimensão do agregado familiar e que obtivemos apenas sob a forma de quintis. No entanto, apesar da limitação do indicador, os resultados foram alinhados, embora inferiores em magnitude, com aqueles obtidos para a educação.

Finalmente, a utilização de dados transversais, com indicadores socioeconómicos genéricos, não permite identificar mecanismos de causalidade. De notar, no entanto, que o nosso propósito é de alertar para as desigualdades em saúde e as suas possíveis consequências, estando o estabelecimento de mecanismos causais fora do alcance dos nossos dados.

A gestão desta e de futuras pandemias passa por políticas sociais e de saúde orientadas para a redução não apenas da carga da doença, mas também do seu caráter socialmente desigual. Revisões recentes da literatura apontam estratégias possíveis e efetivas de redução das desigualdades sociais em saúde.³¹⁻³³ Passam por políticas fiscais (aumento do preço do álcool, subsídios à alimentação para as populações desfavorecidas, subsídio à compra de frutas e legumes, taxas sobre alimentos não saudáveis, incentivos financeiros à vacinação das crianças), políticas sociais (apoio à renda e melhoria das condições de habitação, apoios sociais para redução da pobreza), ou políticas laborais (maior participação dos trabalhadores na organização do trabalho, maior regulação dos turnos, redução da precariedade do emprego).

CONCLUSÃO

Este estudo, baseado em dados do Inquérito Nacional de Saúde conduzido poucos meses antes do primeiro caso de COVID-19 em Portugal, mostrou uma significativa desigualdade socioeconómica nos fatores de risco de morte por COVID-19. Para a quase totalidade das oito doenças avaliadas, a prevalência foi significativamente superior nas populações com menor nível de educação e rendimento, tanto nos homens como nas mulheres. Foi esta desigualdade socioeconómica nos fatores de risco que contribuiu, nos países onde esta relação foi medida, para uma maior mortalidade por COVID-19 nas populações socialmente mais vulneráveis. Assim, estes dados sugerem que, no início da infeção em Portugal, poderia haver uma real ameaça de 'pandemia sindémica', ou seja, de que o risco de infeção se conjugasse com desigualdades pré-existentes para gerar maior mortalidade nos grupos socialmente mais desfavorecidos.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

O autor declara 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 actualizada em 2013.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

O autor declara ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

CONFLITOS DE INTERESSE

O autor declara 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

- Phelan JC, Link BG, Tehranifar P. Social conditions as fundamental causes of health inequalities: theory, evidence, and policy implications. *J Health Soc Behav.* 2010;51:S28–40.
- Clouston SA, Natale G, Link BG. Socioeconomic inequalities in the spread of coronavirus-19 in the United States: a examination of the emergence of social inequalities. *Soc Sci Med.* 2021;268:113554.
- Liao TF, De Maio F. Association of social and economic inequality with coronavirus disease 2019 incidence and mortality across US counties. *JAMA Netw open.* 2021;4:e2034578.
- Bambra C, Riordan R, Ford J, Matthews F. The COVID-19 pandemic and health inequalities. *J Epidemiol Community Heal.* 2020;74:964–8.
- Currie J. Healthy, wealthy, and wise: Socioeconomic status, poor health in childhood, and human capital development. *J Econ Lit.* 2009;47:87–122.
- Alves J, Soares P, Rocha JV, Santana R, Nunes C. Evolution of inequalities in the coronavirus pandemics in Portugal. *Eur J Public Health.* 2021;31:1069-75.
- Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol.* 2021;93:1449-58.
- Chidambaram V, Tun NL, Haque WZ, Majella MG, Sivakumar RK, Kumar A, et al. Factors associated with disease severity and mortality among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15:e0241541.
- Izcoovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One.* 2020;15:e0241955.
- Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson CJ, Li RH, Sigursliid HH, et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92:1875–83.
- Regidor E. Measures of health inequalities: part 2. *J Epidemiol Community Health.* 2004;58:900.
- Alves J, Nunes C, Perelman J. Socio-economic inequalities in tobacco-related diseases in Portugal: an ecological approach. *Public Health.* 2016;130:36-42.
- Ribeiro S, Furtado C, Pereira J. Association between cardiovascular disease and socioeconomic level in Portugal. *Rev Port Cardiol.* 2013;32:847–54.
- Leão T, Perelman J, Felício M, Machado V, Lima G. Health inequalities in diabetes mellitus and hypertension: a parish level study in the northern region of Portugal. *Acta Med Port.* 2016;29:605-612.
- Alves L, Azevedo A, Silva S, Barros H. Socioeconomic inequalities in the prevalence of nine established cardiovascular risk factors in a southern European population. *PLoS One.* 2012;7:e37158.
- Rodrigues AP, Gaio V, Kislaya I, Graff-Iversen S, Cordeiro E, Silva AC, et al. Sociodemographic disparities in hypertension prevalence: results from the first Portuguese National Health Examination Survey. *Rev Port Cardiol.* 2019;38:547–55.
- Roskam A-JR, Kunst AE, Van Oyen H, Demarest S, Klumbiene J, Regidor E, et al. Comparative appraisal of educational inequalities in overweight and obesity among adults in 19 European countries. *Int J Epidemiol.* 2010;39:392–404.
- Alves L, Stringhini S, Barros H, Azevedo A, Marques-Vidal P. Inequalities in obesity in Portugal: regional and gender differences. *Eur J Public Health.* 2017;27:775–80.
- Marmot MG, Bosma H, Hemingway H, Brunner E, Stansfeld S. Contribution of job control and other risk factors to social variations in coronary heart disease incidence. *Lancet.* 1997;350:235–9.
- Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol.* 2002;156:738–46.
- Dupre ME, George LK, Liu G, Peterson ED. The cumulative effect of unemployment on risks for acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2012;172:1731–7.
- Levenstein S, Smith MW, Kaplan GA. Psychosocial predictors of hypertension in men and women. *Arch Intern Med.* 2001;161:1341–6.
- Rautio N, Varanka-Ruuska T, Vaaramo E, Palaniswamy S, Nedelec R, Miettunen J, et al. Accumulated exposure to unemployment is related to impaired glucose metabolism in middle-aged men: a follow-up of the Northern Finland Birth Cohort 1966. *Prim Care Diabetes.* 2017;11:365–72.
- Ribeiro AI, Barros H. Affordable, social, and substandard housing and mortality: the EPIPorto cohort study, 1999–2019. *Am J Public Health.* 2020;110:1060–7.
- Jacobs DE, Wilson J, Dixon SL, Smith J, Evens A. The relationship of housing and population health: a 30-year retrospective analysis. *Environ Health Perspect.* 2009;117:597–604.
- Petrovic D, de Mestral C, Bochud M, Bartley M, Kivimäki M, Vineis P, et al. The contribution of health behaviors to socioeconomic inequalities in health: a systematic review. *Prev Med.* 2018;113:15–31.
- Matthews S, Manor O, Power C. Social inequalities in health: are there gender differences? *Soc Sci Med.* 1999;48:49–60.
- Delaruelle K, Buffel V, Bracke P. The reversal of the gender gap in education: what does it mean for gender differences in the relationship between education and health. *Eur Sociol Rev.* 2018;34:629–44.
- European Commission. Eurostat: key to European statistics. [consultado 2021 fev 16]. Disponível em: <https://ec.europa.eu/eurostat/data/database>.
- Kislaya I, Perelman J, Tolonen H, Nunes B. Do self-reported data accurately measure health inequalities in risk factors for cardiovascular disease? *Int J Public Health.* 2019;721-9.
- Bambra C, Gibson M, Sowden A, Wright K, Whitehead M, Petticrew M. Tackling the wider social determinants of health and health inequalities: evidence from systematic reviews. *J Epidemiol Community Health.* 2010;64:284–91.
- Hillier-Brown F, Thomson K, McGowan V, Cairns J, Eikemo TA, Gil-González D, et al. The effects of social protection policies on health inequalities: evidence from systematic reviews. *Scand J Public Health.* 2019;47:655–65.
- Thomson K, Hillier-Brown F, Todd A, McNamara C, Huijts T, Bambra C. The effects of public health policies on health inequalities in high-income countries: an umbrella review. *BMC Public Health.* 2018;18:1–21.

Impacto da Pandemia COVID-19 na Formação Especializada do Internato Médico de Medicina Intensiva em Portugal

The Impact of the COVID-19 Pandemic on the Intensive Care Residency Program in Portugal



Carla REBELO^{1,2}, Joana FERNANDES^{1,3}, Mafalda MOURISCO^{1,4}, Raul NETO^{1,5}, Ricardo GUEDES^{1,3}, Rui Pedro CUNHA^{1,6}, Tiago ISIDORO DUARTE^{1,7}
Acta Med Port 2022 Jun;35(6):450-454 • <https://doi.org/10.20344/amp.16700>

RESUMO

Introdução: No ano de 2020, os serviços de medicina intensiva sofreram profundas adaptações e reestruturações impostas pela pandemia de COVID-19. Este estudo teve como objetivo avaliar o impacto desta pandemia na formação especializada do internato médico de medicina intensiva em Portugal.

Material e Métodos: A Associação de Internos de Medicina Intensiva elaborou um questionário usando a ferramenta *Google Forms*[®], e que foi aplicado durante o mês de agosto de 2020 aos internos de formação especializada de medicina intensiva, em Portugal. Com base na informação recolhida realizou-se uma análise descritiva.

Resultados: Oitenta e cinco médicos internos responderam ao questionário, perfazendo uma taxa de resposta de 62%. Três quartos dos participantes no estudo contactaram com doentes com COVID-19. Oitenta e seis por cento dos médicos internos inquiridos encontravam-se em estágios, tendo os mesmos sido cancelados em 59% dos casos. Setenta e oito por cento referiram uma carga assistencial superior a 40 horas semanais.

Conclusão: A pandemia de COVID-19 teve impacto na formação especializada do internato médico de medicina intensiva em Portugal. A maioria dos internos inquiridos contactaram com doentes com COVID-19, com suspensão dos seus estágios e com prejuízo na remarcação dos mesmos.

Palavras-chave: COVID-19; Cuidados Intensivos/educação; Internato e Residência; Pandemia

ABSTRACT

Introduction: In 2020, critical care departments underwent profound changes imposed by the COVID-19 pandemic. The aim of this study was to evaluate the impact of the pandemic on the intensive care residency program in Portugal.

Material and Methods: The Association of Critical Care Residents (AIMINT) prepared a questionnaire using the *Google Forms*[®] tool, which was applied during August 2020 to the Critical Care residents in Portugal. A descriptive analysis was performed with the data collected.

Results: Eighty-five residents participated in the questionnaire, yielding a response rate of 62%. Three-quarters of all participants provided care to COVID-19 patients. More than 80% of the surveyed participants were on rotations, and these were canceled in 59% of cases. Seventy-eight percent reported a workload greater than 40 hours per week.

Conclusion: The COVID-19 pandemic had an impact on the Critical Care Residency program in Portugal. Most residents surveyed provided care to COVID-19 patients and not only saw their rotations suspended but also experienced difficulties in rescheduling them.

Keywords: COVID-19; Critical Care/education; Internship and Residency; Pandemics

INTRODUÇÃO

A emergência da pandemia de COVID-19 aumentou exponencialmente o volume de doentes e a carga da atividade assistencial nas unidades de cuidados intensivos (UCI) e nos serviços de medicina intensiva. Este novo desafio relançou a relevância da medicina intensiva em todo o mundo, poucos anos após a criação desta especialidade primária em Portugal.

Em 2020, a medicina intensiva assumiu um papel crucial na prestação de cuidados de saúde no Serviço Nacional de Saúde (SNS), enfatizando a necessidade de médicos de medicina intensiva altamente treinados, com uma formação basilar assente num programa guiado por competências e

firmado na Portaria 103/2016, que cria a área profissional e aprova o programa de especialização de medicina intensiva, e nas recomendações do colégio de especialidade de medicina intensiva e da European Society of Intensive Care Medicine.^{1,2} Em janeiro de 2017, os primeiros médicos internos de formação especializada (IFE) do internato médico de medicina intensiva iniciaram o seu programa formativo.² Ciente das dificuldades inerentes ao desenho de um novo percurso formativo, foi criada a Associação de Internos de Medicina Intensiva (AIMINT), cuja missão primordial assenta na representação dos internos em formação, procurando assegurar a qualidade e equidade

1. Associação de Internos de Medicina Intensiva. Porto, Portugal.

2. Serviço de Medicina Intensiva. Centro Hospitalar Tondela-Viseu. Viseu, Portugal.

3. Serviço de Medicina Intensiva. Centro Hospitalar Universitário de São João. Porto, Portugal.

4. Serviço de Medicina Intensiva Polivalente. Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga. Santa Maria da Feira, Portugal.

5. Serviço de Medicina Intensiva Polivalente. Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho. Gaia, Portugal.

6. Serviço de Medicina Intensiva. Centro Hospitalar Lisboa Ocidental. Lisboa, Portugal.

7. Serviço de Medicina Intensiva. Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central. Lisboa, Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Tiago Isidoro Duarte. tiagomisidoroduarte@gmail.com

Recebido/Received: 10/06/2021 - **Aceite/Accepted:** 12/10/2021 - **Publicado Online/Published Online:** 06/04/2022 - **Publicado/Published:** 01/06/2022

Copyright © Ordem dos Médicos 2022



da formação em medicina intensiva em Portugal.

No dia 2 de março de 2020, Portugal registou o primeiro caso infeção pelo novo coronavírus e, desde então, teve início uma luta diária em que todos tiveram um papel individual e coletivo no tratamento dos doentes hospitalizados. Múltiplos foram os desafios e as adaptações estruturais e de recursos humanos realizadas para responder às necessidades da população. Em cerca de 20% dos doentes hospitalizados foi necessária a admissão em medicina intensiva. Por esse motivo, estes serviços sofreram profundas adaptações, incluindo expansão para outros espaços físicos, em virtude da afluência extraordinária de doentes. Assim, a pandemia de COVID-19 comportou um desafio sem precedentes para todas as equipas que trabalham em medicina intensiva, não sendo exceção os IFE do internato médico de medicina intensiva, com potencial impacto na sua formação. A AIMINT tem como um dos seus objectivos estimular uma formação médica de qualidade a fim de proporcionar os melhores cuidados aos doentes.

Assim, a AIMINT realizou um estudo que procurou apurar se as mudanças exigidas pela pandemia COVID-19, a nível organizacional e operacional nas instituições do Serviço Nacional de Saúde, provocaram algum impacto na formação especializada do internato médico de medicina intensiva em Portugal.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do estudo e população-alvo

Estudo transversal, por inquérito, anónimo, realizado durante o mês de agosto de 2020. A população-alvo contemplou todos os médicos internos que se encontravam a frequentar o internato de formação especializada em medicina intensiva, em Portugal, no momento do questionário.

Foi enviado um convite para participação através do correio eletrónico para todos os IFE em medicina intensiva, sendo o seu preenchimento voluntário. O convite foi enviado no dia 25 de agosto de 2020 e as respostas foram submetidas durante os sete dias subsequentes.

O inquérito consistiu em 17 questões (12 questões de escolha múltipla e cinco questões de resposta aberta). No final do questionário, foi dada a possibilidade ao inquirido de redigir um comentário livre que considerasse relevante. A primeira parte do inquérito incluiu questões acerca do ano e local de formação; a segunda parte focou-se nas atividades desenvolvidas pelos inquiridos, alterações nos seus planos de formação e modificações sofridas na qualidade formativa. O inquérito pode ser consultado no Apêndice 1 (Apêndice 1: https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/16700/Apendice_01.pdf). Como a informação foi completada de forma anónima e sem preenchimento de informação pessoal e os participantes foram informados da forma de tratamento da informação recolhida antes de responderem aos questionários, não foi necessária aprovação por comissão de ética.

Análise descritiva dos dados

Procedeu-se a uma análise descritiva dos dados colhi-

dos contemplando frequência absoluta e valor percentual, tendo a mesma sido realizada com apoio do programa Microsoft Excel® versão 16.16.27 de 2018.

RESULTADOS

Características da amostra

As características da amostra encontram-se descritas na Tabela 1. Dos 137 médicos internos que se encontravam a frequentar a formação especializada do internato médico de medicina intensiva, 85 (62%) responderam ao presente inquérito: 33 (39%) internos do primeiro ano, 23 (27%) do 2º ano, 10 (12%) do 3º ano e 19 (22%) do 4º ano. Aquando a realização do presente estudo, não existiam médicos internos a frequentar o 5º ano da especialidade. Oitenta e seis por cento dos médicos internos que responderam ao inquérito encontravam-se a frequentar estágios fora dos seus serviços de medicina intensiva: 33 em medicina interna, 17 em anesthesiologia, oito em ecocardiografia, sete em unidades de doentes neurocríticos, cinco em broncofibroscopia e três em estágio opcional (questão número 2).

Impacto da pandemia

Cinquenta e nove por cento dos médicos internos que se encontravam a frequentar estágios fora dos seus serviços de medicina intensiva suspenderam os mesmos para dar apoio nas áreas com afluência extraordinária motivada pela pandemia de COVID-19 (questão número 3). Desse grupo, 43% não tinham conseguido remarcar os respetivos estágios aquando da aplicação deste inquérito (questão número 7). As dificuldades identificadas na remarcação dos estágios foram as seguintes: a remarcação de estágio implicaria o não cumprimento dos 12 meses ininterruptos no serviço de medicina intensiva no centro hospitalar de colocação programados para o quinto ano,² a imprevisibilidade de reagendamento de estágios marcados noutros países (pela limitação da mobilidade internacional) e

Tabela 1 – Características dos participantes

Características	Total (n = 85)
Ano de frequência, n (%)	
1º	33 (39%)
2º	23 (27%)
3º	10 (12%)
4º	19 (22%)
5º	-*
Estágio em frequência, n (%)	
Medicina Interna	33 (39%)
Anesthesiologia	17 (20%)
Medicina Intensiva	12 (14%)
Broncofibroscopia	5 (6%)
Ecocardiografia	8 (9%)
Neurocríticos	7 (8%)
Opcional	3 (4%)

*: Aquando da realização do presente estudo, não existiam internos de formação especializada de medicina intensiva a frequentarem o quinto ano de internato.

ainda a existência de estágios técnicos com necessidade de número reduzido de internos por período de estágio para manutenção da qualidade formativa, mas com elevado número de internos a necessitar de reagendamento para os mesmos. Entre aqueles que não viram o seu estágio cancelado, 46% referiram que o estágio não correspondeu aos objetivos definidos e às expectativas individuais (questão número 4). A maioria dos que não viram o seu estágio cancelado encontravam-se no estágio de medicina interna, com atividade assistencial em enfermaria e em serviço de urgência, e com atendimento de doentes com e sem doença COVID-19. Globalmente, 75% dos inquiridos contactaram com doentes com COVID-19, quer em ambiente de serviço de urgência e de enfermaria, quer nos serviços de medicina intensiva - 18% apenas com doentes com infeção COVID-19 e 57% com doentes com COVID-19 e sem COVID-19 (questão número 6).

Setenta e nove por cento dos inquiridos considerou que o estágio em medicina intensiva durante a pandemia deve ser contemplado como tempo de estágio (questão número 9). Dos médicos internos com estágios desmarcados, 28% responderam que podem ter dificuldade em cumprir o plano de formação programado para 60 meses, referindo como principais dificuldades antecipadas: a remarcação de estágios prender-se com a necessidade de realizar, no quinto ano, 12 meses ininterruptos na UCI de colocação; a elevada procura num curto espaço de tempo disponível para reagendamento e a incerteza na realização de estágios no estrangeiro (questões número 10 e 11).

Durante a pandemia, 80% dos médicos internos consideraram ter havido uma escalada adequada no seu grau de autonomia (questão número 12). Relativamente à carga horária semanal, 78% apresentaram carga assistencial superior a 40 horas semanais e cerca de 10% trabalharam

mais de 61 horas por semana (questões número 14 e 15). Cinquenta e dois por cento dos inquiridos participou ativamente nas equipas de emergência intra-hospitalar (questão número 16).

Face ao impacto da pandemia na formação em medicina intensiva, 40% dos inquiridos consideraram relevante refletir acerca da eventual necessidade de prolongar o período total de tempo previsto para o internato de medicina intensiva (questão número 13). Vide também o Apêndice 2 para informação detalhada (Apêndice 2: https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/16700/Apendice_02.pdf).

DISCUSSÃO

A realização deste estudo teve como objectivo avaliar a existência de impacto da primeira vaga da pandemia COVID-19 na formação especializada do internato médico de medicina intensiva em Portugal. Dos resultados obtidos concluiu-se que 76% dos IFE prestaram cuidados a doentes com COVID-19 (Fig. 1). Entre aqueles que se encontravam em estágios fora dos serviços de medicina intensiva, a maioria suspendeu os mesmos.

Múltiplos foram os desafios e as adaptações estruturais e de recursos humanos necessárias para que o SNS pudesse responder às necessidades da população face à pandemia de COVID-19. O seu impacto nos programas de formação médica não foi homogéneo entre as diferentes áreas da medicina. Algumas especialidades, em particular a medicina intensiva, a medicina interna, as doenças infecciosas e a anestesiologia foram chamadas a desempenhar um papel fulcral na abordagem e tratamento de doentes com COVID-19.^{3,4} Os inquiridos demonstraram pelas suas respostas acreditar que o contexto pandémico aumentou o seu grau de autonomia.

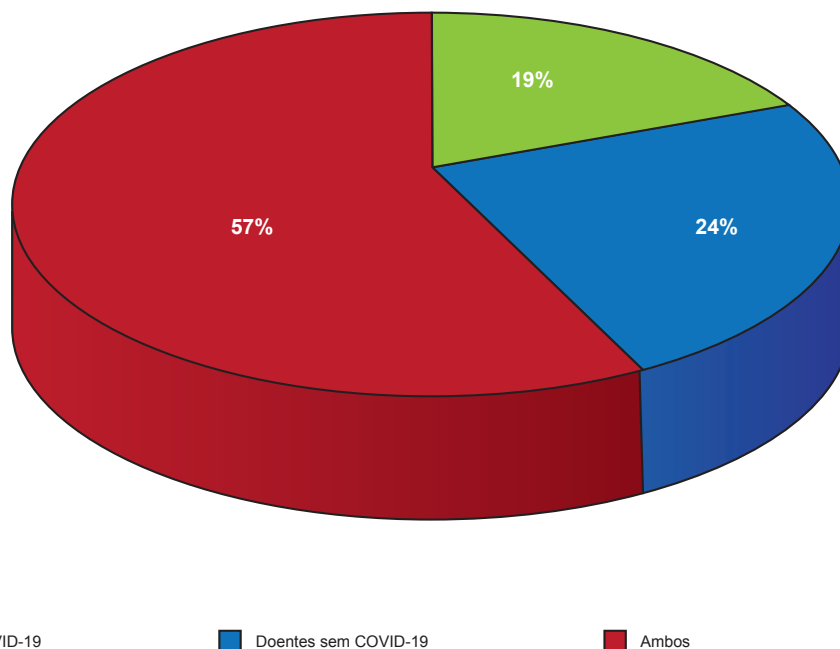


Figura 1 – Tipologia de doentes a que os inquiridos prestaram cuidados.

O plano formativo do IFE é um documento legal que regula e orienta os médicos internos com vista à manutenção da qualidade da formação, uniformizando-a.² Independentemente das guias de orientação, a experiência individual de cada médico é diferente em função do momento no percurso em que este é realizado (ano do internato), do local, da sazonalidade de determinadas patologias e dos seus gostos pessoais ou aptidões, entre outros fatores. O ano de 2020 foi marcado por mais um fator que alterou não só a experiência individual, mas também a experiência coletiva dos estágios realizados em momento de pandemia.⁵ Sem surpresa, nenhum programa de formação estava preparado para a miríade de adaptações que os hospitais sofreram neste contexto.⁶

A abordagem da fase crítica da pandemia revelou-se o maior desafio para a medicina intensiva do presente século.⁷ A este repto foram convocados todos os médicos que trabalham na área da medicina intensiva e onde se incluem os médicos internos da recém-criada formação especializado do internato médico de medicina intensiva. Setenta e seis por cento dos inquiridos contactaram com doentes com COVID-19, em exclusivo e/ou em conjunto com doentes sem COVID-19, tendo sido integrados nos serviços de medicina intensiva (suas expansões e/ou extensões) e reforçado a prestação de cuidados. Esta mobilização permitiu aprofundar e exercitar conhecimentos adquiridos, alcançar maior experiência clínica, participar na construção de circuitos de doentes, integrar colegas migrados de outras áreas da medicina, prestar cuidados a doentes com a dificuldade acrescida dos equipamentos de proteção individual, o que contribuiu de forma positiva e abrangente para a formação em medicina intensiva.⁶

A infeção grave por COVID-19 associa-se de forma não infrequente com o atingimento de outros órgãos além do pulmão, tornando a sua abordagem mais exigente e desafiante. Contudo, o contacto quase exclusivo com doentes com esta patologia e durante longos meses, torna o ganho de conhecimento mais limitado e monotemático, reduzindo o contacto com doentes com outras patologias podendo afetar de forma negativa a formação.

A pandemia teve impacto nos estágios programados dos inquiridos. Segundo os resultados obtidos, a maioria dos IFE suspendeu os seus estágios com prejuízo na remarcação dos mesmos. Quanto àqueles que mantiveram os estágios, destaca-se o decréscimo na qualidade e a dificuldade no cumprimento total dos objectivos idealizados. O eventual aumento da carga assistencial pode ter contribuído para a possível redução na frequência de reuniões científicas, alteração dos padrões de trabalho diário habituais e a suspensão de cursos teórico-práticos e de congressos científicos, fatores que poderão justificar o menor grau de satisfação sentido pelos inquiridos. A fim de colmatar as reduções no ganho de competências adquiridas fora dos serviços de medicina intensiva, pode ser necessário prolongar o período de estágios para o primeiro semestre do último ano de Internato, de modo a que os objectivos formativos possam ser adquiridos.

As especificidades clínicas e de gestão impostas pela pandemia, elevou o nível de exigência colocado sobre os IFE do internato médico de medicina intensiva. No entanto, a maioria dos inquiridos sentiu-se capaz de enfrentar a escalada no seu grau de autonomia. Alguns exemplos poderão incluir-se na integração da reestruturação dos serviços de medicina intensiva, bem como pondo em prática de forma autónoma conhecimentos previamente adquiridos. Acresce ainda, a participação na gestão do doente crítico em período de catástrofe como experiência rara e difícil na formação de um médico intensivista.

O balanço entre os impactos positivos – aquisição de experiência clínica, contacto com doentes com infeção crítica desafiante e de forma pandémica, ganho de autonomia, e os impactos negativos – contacto com patologia monotemática, suspensão e realocação de estágios essenciais, enaltece as competências obtidas e não negligencia a adoção de medidas que permitam recuperar os estágios prévios. Por outro lado, a adoção de novas estratégias de aprendizagem, de que são exemplo as reuniões e outros períodos de formação recorrendo a plataformas de videoconferência, poderão ser utilizadas de forma rotineira, mantendo a discussão e de partilha de conhecimento.^{7,8} Em suma, serão necessários novos métodos para manter a formação, sem descuidar a grande exigência clínica a que todos os profissionais de saúde estão sujeitos, por forma a garantir a aquisição de competências essenciais.⁹⁻¹¹

Apesar das dificuldades e desafios referidos, a clara inclinação da maioria dos inquiridos reside no não prolongamento do tempo de internato além do inicialmente definido, podendo indiciar que os impactos negativos não superarão os impactos positivos da primeira vaga da pandemia.

A ausência de resposta da totalidade dos inquiridos pode ter influenciado os resultados obtidos e limitado a abrangência das conclusões. Em segundo lugar, o presente inquérito foi realizado durante a primeira vaga, pelo que as opiniões dos inquiridos podem ter mudado com o evoluir da pandemia em Portugal. Por outro lado, as conclusões podem apenas espelhar o impacto da pandemia na realidade portuguesa, não sendo totalmente transponíveis para outras realidades com organização e idiosincrasias locais não semelhantes. Para futuro, poderá ter interesse repetir este inquérito ou semelhante a fim de avaliar se o impacto constatado se manteve nos meses seguintes, bem como analisar que estratégias foram adotadas pelos diferentes serviços para ultrapassar as dificuldades constatadas e para manter um elevado nível formativo.

CONCLUSÃO

A pandemia de COVID-19 teve impacto na formação especializada do internato médico de medicina intensiva em Portugal. A maioria dos internos inquiridos contactaram com doentes com COVID-19, com suspensão dos seus estágios e com prejuízo na remarcação dos mesmos. Contudo, a reorganização necessária em contexto pandémico e de estado de emergência permitiu manter a perspetiva de conclusão nos 60 meses programados. Assim, através

deste estudo foi possível refletir acerca dos impactos da pandemia de COVID-19 com base no testemunho dos médicos da formação especializada do internato médico de medicina intensiva.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a colaboração de todos os médicos da formação especializada do internato médico de medicina intensiva que participaram ativamente no estudo.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

Os autores declaram que todos os elementos contribuíram em igual extensão para o desenho e concretização do estudo, bem como na redação do manuscrito.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos

estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial atualizada em 2013.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido as recomendações da Declaração de Helsínquia.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflito de interesses relacionados com o presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declaram que este trabalho não recebeu qualquer tipo de suporte financeiro.

REFERÊNCIAS

1. The CoBaTrICE Collaboration. Development of core competencies for an international training programme in intensive care medicine. *Intensive Care Med.* 2006;32:1371–83.
2. Portugal. Decreto-Lei n.º 79/2016. Diário da República, I Série, n.º225 (2016/11/23). p. 4141-2.
3. Wax R, Christian M. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Can J Anesth.* 2020;67:568–76.
4. Rakowsky S, Flashner B, Doolin J, Reese Z, Jason S, Shu Y, et al. Five questions for residency leadership in the time of COVID-19: reflections of chief medical residents from an Internal Medicine Program. *Acad Med.* 2020;95:1152–4.
5. Tolu L, Feyissa G, Ezech A, Gudu W. Managing resident workforce and residency training during COVID-19 pandemic: scoping review of adaptive approaches. *Adv Med Educ Pract.* 2020;11:527–35.
6. Çoruh B. Flattening the curve: minimizing the impact of COVID-19 on a pulmonary and critical care medicine fellowship training program. *ATS Sch.* 2020;1:110–8.
7. Ferrer R. COVID-19 pandemic: the greatest challenge in the history of critical care. *Med Intensiva.* 2020;44:323–4.
8. Sneyd J, Mathoulin S, Sullivan E, So V, Roberts F, Paul A, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on anaesthesia trainees and their training. *Br J Anaesth.* 2020;125:450–5.
9. Warren J, Plunkett E, Rudge J, Stamoulis C, Torlinski T, Tarrant C, et al. Trainee doctors' experiences of learning being while working in intensive care during the COVID-19 pandemic: a qualitative study using appreciative inquiry. *BMJ Open.* 2021;11:e049437.
10. Hall A, Nousiainen M, Campisi P, Dagnone J, Frank J, Kroeker K, et al. Training disrupted: practical tips for supporting competency-based medical education during the COVID-19 pandemic. *Med Teach.* 2020;42:756-61.
11. Cate O, Schultz K, Frank J, Hennis M, Ross S, Schumacher D, et al. Questioning medical competence: should the COVID-19 crisis affect the goals of medical education? *Med Teach.* 2021;43:817-23.

Consulta Não Presencial no Serviço Nacional de Saúde Português Durante a Pandemia de COVID-19: Estudo da Opinião dos Médicos e Implicações para o Futuro



Teleconsultation in the Portuguese National Health Service During the COVID-19 Pandemic: A Survey of Physicians' Views and Future Implications

Catarina O'NEILL✉^{*1}, Margarida V. MATIAS^{*2}, Vasco R. PEIXOTO^{3,4}, Henrique O'NEILL^{5,6}, Pedro AGUIAR³, Eduardo CASTELA⁶

Acta Med Port 2022 Jun;35(6):455-467 • <https://doi.org/10.20344/amp.16724>

RESUMO

Introdução: A pandemia de COVID-19 impôs uma reorganização dos serviços de saúde e a teleconsulta surgiu como solução para manter o acompanhamento dos utentes. Este estudo caracterizou, pela perspetiva dos médicos, a consulta não presencial (CNP) realizada no Serviço Nacional de Saúde (SNS) durante a primeira fase da pandemia e identificou fatores que influenciam a experiência da consulta.

Material e Métodos: Estudo transversal analítico com base num questionário *online* dirigido aos médicos do SNS entre julho e setembro de 2020. Recolheram-se dados demográficos e informação sobre a prática, atitudes e perceções relativas à CNP. Foram calculadas razões de prevalência através de regressões Poisson, ajustadas para identificar fatores associados a maior satisfação, utilização de videochamada e maior motivação para realizar teleconsultas no futuro.

Resultados: Obtiveram-se 2225 respostas válidas. A CNP foi realizada por 93,8% dos inquiridos neste período, dos quais 99,0% utilizou o telefone como forma de comunicação e apenas 8,0% a videochamada. Registámos elevada satisfação com as CNP realizadas, com significativa associação à ideia de que a CNP providencia cuidados de saúde de qualidade equivalentes à consulta presencial [*adjusted prevalence ratio* (aPR) = 1,472], e adesão à realização de CNP após a pandemia (aPR = 4,081). A existência de dificuldades clínicas (aPR = 0,763) ou técnicas (aPR = 0,666) esteve associada a menor satisfação. Entre os médicos respondentes, 70,4% gostariam de continuar a realizar CNP subsequentes e 53,3% consideram que deve ser sempre ou muitas vezes utilizado suporte de vídeo na CNP.

Conclusão: A teleconsulta parece ter potencial para se tornar uma prática comum no futuro. No entanto importa solucionar limitações de natureza clínica, técnica, organizacional e legal e, assegurar que é uma prática segura, benéfica e valorizada pelo utente.

Palavras-chave: Consulta Remota; COVID-19; Portugal; Serviço Nacional de Saúde; Telemedicina

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 pandemic led to the reorganization of healthcare services and teleconsultation emerged as a solution to facilitate patient appointments. The aim of this study was to characterize, from a physician perspective, the teleconsultations carried out in the Portuguese National Health Service (SNS) during the first phase of the pandemic and to identify factors that influence the experience of the teleconsultation.

Material and Methods: A cross-sectional analytical study was conducted based on an online survey, between July-September 2020, aimed at SNS doctors. Data on demographics, practice, attitudes and perceptions associated with the teleconsultation was collected. The adjusted prevalence ratio (aPR) was calculated to identify demographic factors and determinants of teleconsultation associated with satisfaction, use of video calls and greater motivation to carry out teleconsultations in the future.

Results: 2225 valid responses were obtained. Teleconsultation was carried out by 93.8% of participants in this period, 99.0% used the telephone as a form of communication and only 8.0% used a video call. A high degree of satisfaction with the teleconsultation was significantly associated with perceiving the teleconsultation as providing care with equivalent quality to a face-to-face consultation (aPR = 1.472) and being motivated to do teleconsultation after the pandemic (aPR = 4.081). Reporting clinical (aPR = 0.763) or technical difficulties (aPR = 0.666) was negatively associated with satisfaction. A percentage of 70.4% of doctors would like to continue doing follow-up teleconsultations and 53.3% consider that video call technologies should always or often be used during teleconsultations.

Conclusion: Teleconsultation seems to have potential to become a common practice in the future. However, it is important to address clinical, technical, organizational, and legal questions and, above all, to ensure that it is a safe and valuable practice for patients.

Keywords: COVID-19; National Health Service; Portugal; Remote Consultation; Telemedicine

* Os dois primeiros autores contribuíram igualmente para o presente manuscrito.

1. Serviço de Gastrenterologia. Centro Hospitalar Lisboa Ocidental. Lisboa. Portugal.

2. Serviço de Pneumologia. Centro Hospitalar Lisboa Ocidental. Lisboa. Portugal.

3. NOVA National School of Public Health. Public Health Research Centre. Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa. Portugal.

4. Unidade de Saúde Pública. Agrupamento de Centros de Saúde Lisboa Norte. Lisboa. Portugal.

5. ISCTE - Instituto Universitário de Lisboa, ISTAR-IUL. Lisboa. Portugal.

6. Associação Portuguesa de Telemedicina. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Catarina O'Neill. cneill@chlo.min-saude.pt

Recebido/Received: 01/08/2021 - Aceite/Accepted: 07/12/2021 - Publicado Online/Published Online: 17/03/2022 - Publicado/Publicated: 01/06/2022

Copyright © Ordem dos Médicos 2022



INTRODUÇÃO

A telemedicina foi definida pela Organização Mundial de Saúde em 1997 como “a prestação de serviços de saúde, onde a distância é um fator crítico, por todos os profissionais de saúde através de tecnologias de informação e comunicação”.¹ A teleconsulta, uma das vertentes da telemedicina, pode ser caracterizada como uma interação entre médico e utente ou entre médicos, em tempo real ou diferido.² É uma realidade em crescimento desde há três décadas em Portugal e no mundo, tanto nos cuidados de saúde primários como hospitalares.²⁻⁷ A teleconsulta apresenta potenciais benefícios para os utentes, nomeadamente o aumento da acessibilidade aos serviços de saúde, sobretudo para os que habitam fora dos centros urbanos,^{4,8} conveniência para o utente, redução dos custos de deslocação e poupança de tempo, que poderá ter particular importância para utentes ou cuidadores informais profissionalmente ativos.⁸⁻¹¹ Apresenta também benefícios para os sistemas de saúde e permite fazer face a catástrofes e emergências de saúde pública.^{12,13} Contudo, são tradicionalmente expressos receios acerca dos seus potenciais riscos clínicos e aceitação pelos médicos e utentes, bem como sobre os desafios técnicos, logísticos e regulatórios inerentes.¹⁴

A pandemia de COVID-19 impôs uma rápida reorganização dos serviços de saúde devido à necessidade de reafectação dos recursos de saúde no combate à pandemia e de minimização do risco de transmissão da infeção entre profissionais de saúde e utentes. A telemedicina e, em particular, a teleconsulta, surgiu como a solução para manter a monitorização e comunicação entre médico-utente no contexto de pandemia. Desta forma, registou-se um crescimento exponencial do uso de teleconsulta a nível global, contrastando com a demorada adoção prévia desta prática.¹⁵⁻¹⁹

Em Portugal, os conceitos ‘consulta médica sem a presença do doente’ e ‘teleconsulta’ são distintos, embora com frequência sejam utilizados indistintamente. A Portaria nº207/2017 define “«consulta médica sem a presença do doente», como uma consulta médica, em que o utente não se encontra presente, que pode (...) estar associada a várias formas de comunicação, designadamente através de correio tradicional, telefone, correio eletrónico ou outro”. Já a «teleconsulta» implica a “utilização de comunicações interativas, audiovisuais e de dados e com registo obrigatório no equipamento e no processo clínico do doente”.²⁰ Durante a pandemia, os serviços, as administrações hospitalares e a Direção-Geral da Saúde recomendaram preferencialmente a atividade de consulta não presencial (CNP), reservando as consultas presenciais para quando não fosse clinicamente adequado ou tecnicamente possível.

Este estudo pretende caracterizar a atividade de CNP no Serviço Nacional de Saúde (SNS) durante a primeira fase da pandemia de COVID-19 segundo a perspetiva dos médicos, bem como aferir as suas atitudes e experiências atuais, e as suas expectativas em relação ao uso de CNP após a pandemia. Pretende também identificar fatores que influenciam a experiência de CNP com o propósito de sus-

tentar estratégias e intervenções clínicas e organizacionais para implementação da CNP.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo observacional, transversal e analítico baseado num questionário com 23 perguntas, em formato *online* no *GoogleForms*, com o objetivo de caracterizar o panorama nacional da CNP no SNS durante a primeira fase da pandemia de COVID-19, segundo a perspetiva dos médicos. O convite para responder ao questionário foi enviado por *email* a todos os médicos inscritos na Ordem dos Médicos de Portugal. O questionário encontrou-se disponível *online* entre 2 de julho e 11 de setembro de 2020. Apenas foram consideradas para análise as respostas de médicos que exerciam funções em instituições do SNS, do Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira e do Serviço Regional de Saúde dos Açores à data de resposta. Neste estudo não foi considerada a distinção entre os conceitos de ‘teleconsulta’ e de ‘consulta não presencial’ quando apoiada por qualquer dispositivo tecnológico de telecomunicação.

Questionário

O questionário possibilitou a recolha de dados demográficos dos participantes, como género, idade, região de saúde onde exerce, local de trabalho (hospital; cuidados de saúde primários – unidade de saúde familiar, unidade de cuidados de saúde personalizados, outros), grau de diferenciação médica, especialidade. O questionário pode ser consultado na íntegra no Apêndice 1 (Apêndice 1: https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/16724/Apendice_01.pdf). Também recolheu informação relativa à sua experiência com a CNP, nomeadamente a utilização prévia de CNP, número de consultas realizadas, formato (primeiras consultas ou subsequentes), infraestruturas e tecnologias utilizadas, realização de registo no processo clínico, duração, dificuldades técnicas e clínicas identificadas e motivação para realização de CNP no futuro. Por fim, foram incluídas questões relativas a perceções sobre a CNP, como a satisfação, a qualidade dos cuidados prestados e a utilização de suporte de vídeo, cujas respostas foram avaliadas utilizando uma escala Likert de cinco pontos. O questionário foi elaborado com base na revisão prévia da literatura, na discussão em grupo de trabalho dedicado e em entrevistas semiestruturadas com médicos. Numa etapa seguinte, os itens do questionário foram alterados e novos itens adicionados com base nos dados qualitativos obtidos. O questionário foi testado em estudo-piloto com 10 participantes e foi revisto para assegurar a consistência interna e a relevância das questões.

Análise estatística

Foi realizada uma análise descritiva das características dos participantes e das respostas. As variáveis categóricas foram expressas em frequências, proporções ou percentagens, conforme apropriado.

Foram selecionados três *outcomes* de interesse com base no questionário: para o *outcome* “Utilização de videochamada nas CNP realizadas”, na pergunta 12 (Apêndice 1: https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/16724/Apendice_01.pdf) foram selecionadas as respostas “videochamada” e foi categorizado para análise conforme tenha utilizado videochamada/não tenha utilizado videochamada; para o *outcome* “Elevado nível de satisfação com as CNP realizadas”, na questão 18 (Apêndice 1: https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/16724/Apendice_01.pdf), as respostas foram avaliadas numa escala de Likert de cinco pontos (muito insatisfeito – insatisfeito – nem insatisfeito nem satisfeito – satisfeito – muito satisfeito) e para a análise foi categorizado 4 ou 5 pontos na escala de Likert como reportar uma “elevada satisfação”; para o *outcome* “Querer continuar a realizar CNP após a pandemia”, na questão 21 (Apêndice 1: https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/16724/Apendice_01.pdf), as respostas eram sim/não e foram categorizadas para análise em sim/não.

Para os três *outcomes* de interesse foi realizada uma análise univariada e calculados a prevalência do *outcome* por estrato, a razão de prevalências (PR) para um intervalo de confiança (IC) de 95% e o *p-value* associado ao teste de Wald dos parâmetros do modelo de regressão. Seguidamente, foi calculada a razão de prevalências ajustada em análise multivariável, pelo método de regressão de Poisson com variância robusta, utilizando as variáveis inicialmente incluídas na análise univariável para cada *outcome*. O modelo de Poisson é um método amplamente usado para estimar razões de prevalência para resultados binários e tem sido usado em vez de regressão logística devido aos *odds ratio* poderem sobrestimar as razões de prevalências (ou riscos relativos) em regressão logística quando os *outcomes* binários são mais frequentes (superiores a 10%).²¹ As análises foram realizadas com recurso a STATA 14 e foram considerados como estatisticamente significativos os intervalos de confiança (IC) de 95% e *p-value* inferiores a 0,05.

Considerações éticas

O questionário foi revisto e aprovado pelo gabinete jurídico da Ordem dos Médicos e respeita o Regulamento Geral de Proteção de Dados. Foi obtido o consentimento informado escrito de todos os participantes, previamente ao preenchimento do questionário.

RESULTADOS

Do universo de 30 767 médicos a exercerem funções no SNS considerado inicialmente, foram obtidas 2452 respostas ao questionário, tendo sido consideradas como válidas para análise 2225 respostas. Excluíram-se as respostas dos médicos que não se encontravam a exercer funções no SNS durante este período da pandemia.²²⁻²⁴

Caracterização demográfica da amostra

As características dos participantes encontram-se apresentadas na Tabela 1. Verifica-se que 67,6% (n = 1505) dos participantes eram do género feminino. A faixa etária mais representada neste estudo foi a dos médicos com idade inferior ou igual a 35 anos (40,0%, n = 890). Disponibilizou menos respostas o grupo com idade igual ou superior a 66 anos (2,7%, n = 60).

Quanto à distribuição geográfica dos inquiridos por região de saúde, as regiões com mais respostas foram a Administração Regional de Saúde (ARS) do Norte (37,8%, n = 841) e a ARS Lisboa e Vale do Tejo (37,2%, n = 827).

As três especialidades com maior frequência de resposta foram Medicina Geral e Familiar (35%, n = 785), Medicina Interna (8%, n = 172) e Pediatria (5%, n = 117) (Apêndice 2: https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/16724/Apendice_02.pdf). Constatou-se que 76,7% (n = 1704) eram médicos especialistas, 21,5% (n = 479) médicos internos de formação específicas e 1,9% (n = 42) médicos sem especialidade (ex. clínicos gerais, internos de formação geral).

Tabela 1 – Características demográficas dos médicos inquiridos

	n (%)
Género	
Feminino	1505 (67,6%)
Masculino	711 (32,0%)
Prefere não dizer	9 (0,4%)
Grupo Etário	
≤ 35 anos	890 (40,0%)
36 - 45 anos	560 (25,2%)
46 - 55 anos	279 (12,5%)
56 - 65 anos	436 (19,6%)
≥ 66 anos	60 (2,7%)
Região de Saúde	
ARS Norte	841 (37,8%)
ARS Centro	361 (16,2%)
ARS Lisboa e Vale do Tejo	827 (37,2%)
ARS Alentejo	43 (1,9%)
ARS Algarve	74 (3,3%)
SRS Açores	39 (1,8%)
SSRA Madeira	40 (1,8%)
Grau de diferenciação	
Médicos especialistas	1704 (76,6%)
Médicos internos de formação específica	479 (21,5%)
Médicos sem especialidade	42 (1,9%)
Tipologia de instituições	
Unidades hospitalares	1385 (62,2%)
Unidades de cuidados de saúde primários	811 (36,5%)
Outras instituições	29 (1,3%)

ARS: Administração Regional de Saúde; SRS Açores: Serviço Regional de Saúde dos Açores; SSRA Madeira: Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira.

Caracterização das CNP realizadas

Verifica-se que 85,2% (n = 1895) dos médicos participantes não realizava CNP antes do início da pandemia. Em contraste com esta realidade, a CNP foi utilizada por 93,8% (n = 2087) dos inquiridos durante a primeira fase da pandemia. Apurou-se que 29,4% (n = 654) realizaram mais do que 200 consultas e 9,6% (n = 214) menos de 20 CNP à data de resposta. A caracterização das CNP realizadas encontra-se apresentada na Tabela 2.

Mais de metade dos inquiridos realizaram primeiras consultas e consultas subsequentes em formato de CNP (53,0%, n = 1106), 44,5% (n = 928) exclusivamente consultas subsequentes e 2,5% (n = 53) apenas primeiras consultas. Quanto à duração das CNP, a maioria dos médicos (58,0%, n = 1210) demorou em média 10 a 20 minutos por consulta e o espaço físico mais utilizado foi o gabinete médico individual (85,6%); apenas 3,3% realizou CNP em gabinete específico para tal. A análise dos dados recolhidos indicou que 80,4% (n = 1678) dos médicos realizaram sempre registos da consulta no processo clínico do utente e, quando não realizados, as razões apontadas foram: ausência de acesso ao processo clínico do utente (46,7%, n = 191), problemas técnicos (40,3%, n = 165), indisponibilidade por parte do médico (39,9%, n = 163). Cerca de 2,7% (n = 11) referiu ter realizado registos noutra plataforma, nomeadamente "TraceCOVID" e 4,7% (n = 19) alegou desconhecimento da necessidade de registo.

Os médicos utilizaram várias formas de comunicação para estabelecer contacto com os utentes. A chamada telefónica foi a mais utilizada (99,0%), tendo sido também utilizado o *email* para envio e receção de documentos pelo médico (67,1% e 62,3%, respetivamente), assim como o correio (41,3% e 12,5%). Foram ainda reportadas outras formas de comunicação: envio de documentos por SMS, receção presencial, envio e receção por plataforma de videochamada. Apenas 8,0% (n = 167) dos inquiridos realizou CNP com suporte de vídeo através do recurso a diversas plataformas formais e informais: *Whatsapp* (48,5%, n = 81), *Microsoft Teams* (24,6%, n = 41), *Zoom* (22,2%, n = 37), *Skype* (21,0%, n = 35), *GoogleMeet* (6,0%, n = 10), *RSE Live* (3,0%, n = 5), *Medigraf* (1,8%, n = 3).

Atitudes e perceções dos médicos sobre as CNP realizadas

Os médicos identificaram algumas dificuldades durante a realização de CNP. Cerca de 78,6% reportaram algum tipo de dificuldades de natureza técnica relacionadas com as infraestruturas e tecnologias e comunicação, e 90,7% de natureza clínica, relacionadas com a avaliação clínica e patologia do utente. Foram aceites mais do que uma resposta por pergunta, conforme apresentadas na Tabela 3.

Entre os inquiridos, 49,5% referiram estar globalmente satisfeitos ou muito satisfeitos com as consultas não presenciais que realizaram, e 15,6% insatisfeitos ou muito insatisfeitos. Quando questionados se a CNP, comparada com a presencial, providencia igual qualidade de cuidados de saúde: 14,1% (n = 313) dos médicos concordam que a

qualidade é equiparável em todas ou na maioria das situações, 35,7% (n = 795) indica que a qualidade é equiparável em algumas situações, 34,0% (n = 756) refere que a qualidade é equiparável em raras situações e 16,2% (n = 361) admite que em nenhuma situação a qualidade é equiparável.

Uso de CNP após a pandemia

Após a pandemia de COVID-19, 70,4% (n = 1567) dos inquiridos gostaria de realizar consultas subsequentes de forma não presencial, mas apenas 15,2% (n = 338) gostaria de realizar primeiras consultas desta forma. Cerca de metade (53,3%, n = 1185) dos médicos consideram que o suporte de vídeo deve ser sempre ou muitas vezes utilizado na CNP.

Os médicos inquiridos sugeriram diversas medidas que poderão facilitar a implementação da CNP no que respeita às próprias instituições de saúde, nomeadamente a criação e reabilitação de espaços físicos e disponibilização de equipamentos adequados à mesma, a criação de uma plataforma específica ou a adaptação dos programas informáticos existentes, a implementação de equipas de suporte dedicadas à CNP, a promoção de ações de formação dirigida a médicos sobre regulamentação, técnicas e tecnologias para CNP e a criação na agenda do médico de períodos de consulta dedicados a CNP. Também foram apontadas várias medidas direcionadas ao utente ou cuidador: campanhas de sensibilização para CNP, criação do consentimento informado formal do utente para a opção por CNP *versus* presencial, disponibilização de meios e tecnologias de comunicação para que se possam realizar as consultas não presenciais. Torna-se ainda importante criar e implementar legislação específica para a CNP, que regule a sua contratualização, os critérios para seleção de utentes e os direitos e deveres dos utentes.

Fatores que influenciam a experiência de CNP

Foram analisados os fatores que influenciam a experiência de CNP, nomeadamente os associados à elevada satisfação com a consulta realizada, e com o interesse e a motivação para continuar a realizar este tipo de consultas no futuro.

Conforme apresentado na Tabela 4, os fatores associados a uma elevada satisfação em relação às CNP realizadas foram: querer realizar CNP após a pandemia (aPR = 4,081; CI 95% 3,313 - 5,026) e percecionar a CNP como providenciando cuidados de saúde de qualidade equivalente a uma consulta presencial (aPR = 1,472; CI 95% 1,369 - 1,583). A menor satisfação com esta modalidade de consulta esteve relacionada com dificuldades clínicas (aPR = 0,763 CI 95%. 0,702 - 0,829) e técnicas (aPR = 0,666; CI 95% 0,615 - 0,721). A idade, o grau de diferenciação médica, a região de saúde e a tipologia de instituição onde trabalha não parecem influenciar a satisfação.

O hospital foi o local com maior utilização de videochamada e, após ajustamento, trabalhar em unidades de saúde familiar (USF) e unidades de cuidados de saúde

Tabela 2 – Caracterização das CNP realizadas durante a primeira fase da pandemia COVID-19

	% (n)
A CNP fazia parte da prática clínica antes da pandemia COVID-19	
Sim	14,8% (330)
Não	85,2% (1895)
A CNP fez parte da prática clínica durante a 1ª fase da pandemia COVID-19	
Sim	93,8% (2087)
Não	6,2% (138)
Número de CNP realizadas desde início da pandemia até à resposta ao questionário	
< 20 consultas não presencias	9,6% (214)
Entre 20 - 50 consultas não presencias	19,3% (429)
Entre 50 - 100 consultas não presencias	19,3% (429)
Entre 100 - 200 consultas não presencias	16,2% (361)
> 200 consultas não presencias	29,4% (654)
Não realizou CNP	6,2% (138)
Tipologia de CNP realizadas	
Primeiras consultas	2,5% (53)
Consultas subsequentes	44,5% (928)
Ambas	53,0% (1106)
Tempo despendido em média por CNP	
< 10 minutos	23,5% (491)
10 a 20 minutos	58,0% (1210)
20 a 30 minutos	15,5% (323)
> 30 minutos	3,0% (63)
Espaço físico onde foram realizadas a CNP*	
Gabinete médico individual	85,6% (1786)
Gabinete específico para CNP	3,3% (69)
Espaço de utilização comum da instituição de saúde (ex. sala de médicos)	23,6% (492)
Fora da instituição de saúde (ex. casa)	34,8% (727)
Forma de comunicação utilizada nas CNP*	
Chamada telefónica	99,0% (2065)
Videochamada	8,0% (167)
Envio de documentos para o utente por email (ex. prescrição de exames ou medicamentos...)	67,1% (1400)
Envio de documentos para o utente por SMS (ex. receitas)	2,0% (41)
Envio de documentos para o utente por plataforma de videochamada	1,2% (24)
Envio de documentos para o utente por correio	41,3% (861)
Receção de documentos do utente por email	62,3% (1301)
Receção de documentos do utente por plataforma de videochamada	1,4% (30)
Receção de documentos do utente por correio	12,5% (260)
Receção de documentos presencial	1,8% (37)
Outros	0,2% (4)
Dispositivo utilizado para a realização de chamadas telefónicas	
Apenas telefone/Telemóvel da instituição de saúde	41,0% (912)
Apenas telefone/Telemóvel próprio	15,0% (334)
Ambos	44,0% (979)

CNP: consulta não presencial

*: poderia ser dada mais que uma resposta

Tabela 3 – Atitudes e percepções dos médicos sobre a CNP realizada

	% (n)
Dificuldades técnicas sentidas*	
Dificuldade na adaptação do utente ou cuidador às tecnologias de comunicação.	46,8% (977)
Tecnologias de comunicação inadequadas	34,8% (726)
Tecnologias de comunicação inexistentes	22,2% (464)
Não conseguir estabelecer uma adequada comunicação com o utente ou cuidador	31,3% (653)
Impossibilidade de receber documentos ao utente	22,6% (471)
Impossibilidade de entregar documentos ao utente	20,4% (425)
Não sentiu dificuldades técnicas	21,4% (446)
Dificuldades clínicas sentidas*	
Impossibilidade de realizar o exame físico	83,4% (1740)
Dificuldade na transmissão de informação clínica ao utente ou cuidador	43,1% (899)
Dificuldade na compreensão da informação clínica transmitida pelo utente ou cuidador	34,8% (726)
Impossibilidade de realizar exames diagnóstico durante a consulta	22,1% (461)
Não sentiu dificuldades clínicas	9,3% (195)
Satisfação com as CNP realizadas	
Muito insatisfeito	3,9% (81)
Insatisfeito	11,7% (245)
Nem satisfeito, nem insatisfeito	34,9% (728)
Satisfeito	39,8% (831)
Muito satisfeito	9,7% (212)
Intenção de realização de primeiras CNP após a pandemia COVID-19	
Gostaria de realizar primeiras consultas não presencias	15,2% (338)
Não gostaria de realizar primeiras consultas não presencias após a pandemia	84,8% (1887)
Intenção de realização de CNP subsequentes após a pandemia COVID-19	
Gostaria de realizar consultas não presencias subsequentes	70,4% (1597)
Não gostaria de realizar consultas não presencias subsequentes	29,6% (658)
Benefício da utilização de suporte de vídeo nas CNP	
Nunca	4,6% (103)
Raramente	13,4% (299)
Algumas vezes	28,7% (638)
Muitas vezes	34,6% (770)
Sempre	18,7% (415)

CNP: consulta não presencial.

*: poderia ser dada mais que uma resposta

personalizados (UCSP) esteve associado a menor utilização do suporte de vídeo (USF: aPR = 0,506; CI 95% 0,327 - 0,783; UCSP: aPR = 0,382; CI 95% 0,168 - 0,872). Outros fatores associados a utilização de videochamada foram ainda identificados: ter realizado CNP antes da pandemia (aPR = 2,166; CI 95% 1,543 - 3,039), considerar a CNP como providenciando cuidados de saúde equivalente a uma consulta presencial (aPR = 1,869; CI 95% 1,285 - 2,716) e pertencer às faixas etárias entre os 36 e os 45 anos (aPR = 1,894; CI 95% 1,075 - 3,337), 46 a 55 anos (aPR = 2,601; CI 95% 1,429 - 4,735) e com idade igual ou superior a 66 anos (aPR = 4,372; CI 95% 2,074 - 9,215) (< 35 categoria de referência), segundo a Tabela 5. A existência de dificuldades clínicas esteve negativamente associada à utilização de videochamada (aPR = 0,54; CI 95% 0,35 - 0,831).

Não se registaram diferenças quanto ao género, grau de diferenciação médica e região de saúde onde exerce.

De acordo com a Tabela 6, os fatores significativamente associados a querer continuar a realizar CNP subsequentes após a pandemia são: o elevado nível de satisfação com esta modalidade (aPR = 1,692; CI 95% 1,594 - 1,796), exercer na ARS Alentejo (aPR 1,259; CI 95% 1,075 - 1,475), considerar a CNP com qualidade equivalente a consulta presencial (aPR = 1,166; CI 95% 1,122 - 1,211), e ter utilizado suporte de vídeo (aPR = 1,097; CI 95% 1,019 - 1,18). O grau de diferenciação médica, a tipologia de instituição onde trabalha e as dificuldades sentidas durante a CNP não parecem influenciar a motivação para continuar a realizar CNP.

Tabela 4 – Fatores associados a elevado nível de satisfação (“muito satisfeito” e “satisfeito”) com as CNP realizadas

Variáveis	Total	Casos	Prevalência %	crudePR	CI 95%	p-value	aPR	CI 95%	p-value
Género									
Feminino	1505	750	49,83	Ref					
Masculino	711	282	39,66	0,80	[0,72 - 0,88]	< 0,001	0,861	[0,788 - 0,941]	0,001
Grupo etário (Ref: < 35)									
< 35 anos	890	382	42,92	Ref					
36 - 45 anos	560	282	50,36	1,17	[1,05 - 1,31]	0,006	1,118	[0,999 - 1,250]	0,051
46 - 55 anos	279	133	47,67	1,11	[0,96 - 1,28]	0,163	1,017	[0,883 - 1,171]	0,813
56 - 65 anos	436	212	48,62	1,13	[1,00 - 1,28]	0,050	1,047	[0,922 - 1,187]	0,480
≥ 66 anos	60	24	40,00	0,93	[0,68 - 1,28]	0,658	0,831	[0,628 - 1,100]	0,196
Região de Saúde (Ref: Norte)									
Norte	841	369	43,88	Ref					
Lisboa e Vale do Tejo	827	414	50,06	1,14	[1,03 - 1,26]	0,011	1,037	[0,948 - 1,135]	0,426
Alentejo	43	20	46,51	1,06	[0,76 - 1,47]	0,734	0,899	[0,674 - 1,197]	0,465
Algarve	74	31	41,89	0,95	[0,72 - 1,26]	0,741	0,959	[0,763 - 1,207]	0,724
Centro	361	158	43,77	1,00	[0,87 - 1,15]	0,972	1,003	[0,891 - 1,130]	0,959
Madeira	39	18	46,15	1,05	[0,74 - 1,49]	0,779	1,003	[0,757 - 1,328]	0,985
Açores	40	23	57,5	1,31	[0,99 - 1,73]	0,090	1,265	[0,960 - 1,666]	0,095
Tipologia de instituição do SNS (Ref: Hospital)									
Hospital	1266	582	45,97	Ref					
UCSP	158	75	47,47	1,03	[0,87 - 1,23]	0,722	0,998	[0,847 - 1,176]	0,978
USF	618	304	49,19	1,07	[0,97 - 1,18]	0,189	1,067	[0,976 - 1,167]	0,152
Outros	183	72	39,34	0,86	[0,71 - 1,03]	0,092	0,900	[0,768 - 1,055]	0,194
Grau de diferenciação (Ref: Especialista)									
Especialista	1704	805	47,24	Ref					
Indiferenciado	21	9	42,86	0,91	[0,55 - 1,49]	0,689	1,010	[0,67 - 1,523]	0,961
Interno de Formação Específica	479	212	44,26	0,94	[0,84 - 1,05]	0,248	1,047	[0,928 - 1,181]	0,453
Interno de Formação Geral	21	7	33,33	0,71	[0,38 - 1,29]	0,204	1,017	[0,626 - 1,651]	0,945
Determinantes de CNP									
Realizar CNP prévia à pandemia	330	180	54,55	1,21	[1,09 - 1,35]	0,001	1,102	[0,998 - 1,215]	0,054
Reportar dificuldades técnicas	1807	729	40,34	0,56	[0,51 - 0,60]	< 0,001	0,666	[0,615 - 0,721]	< 0,001
Reportar dificuldades clínicas	2046	871	42,57	0,47	[0,44 - 0,51]	< 0,001	0,763	[0,702 - 0,829]	< 0,001
Querer realizar CNP subsequentes após a pandemia	1567	952	60,75	4,94	[4,02 - 6,08]	< 0,001	4,081	[3,313 - 5,026]	< 0,001
Considerar CNP com qualidade equivalente a CP	313	272	86,90	2,18	[2,04 - 2,34]	< 0,001	1,472	[1,369 - 1,583]	< 0,001
Ter feito CNP com suporte de vídeo	145	99	68,28	1,52	[1,35 - 1,72]	< 0,001	1,170	[1,044 - 1,310]	0,007

aPR: adjusted prevalence ratio; crude PR: crude prevalence ratio; CNP: consulta não presencial; CP: consulta presencial; UCSP: unidade de cuidados de saúde especializados; USF: unidade de saúde familiar

Tabela 5 – Fatores associados à utilização de videochamada nas CNP

Variáveis	Total	Cases	Prevalência %	crudePR	CI 95%	p-value	APR	CI 95%	p-value
Gênero									
Feminino	1505	84	5,58	Ref					
Masculino	711	60	8,44	1,51	[1,10 - 2,08]	0,011	1,334	[0,966 - 1,843]	0,08
Grupo etário (Ref: < 35)									
< 35 anos	890	27	3,03	Ref					
36 - 45 anos	560	44	7,86	2,59	[1,62 - 4,13]	< 0,001	1,894	[1,075 - 3,337]	0,027
46 - 55 anos	279	32	11,47	3,78	[2,31 - 6,20]	< 0,001	2,601	[1,429 - 4,735]	0,002
56 - 65 anos	436	31	7,11	2,34	[1,42 - 3,88]	0,001	1,651	[0,904 - 3,015]	0,103
≥ 66 anos	60	11	18,33	6,04	[3,15 - 11,58]	< 0,001	4,372	[2,074 - 9,215]	< 0,001
Região de Saúde (Ref: Norte)									
Norte	841	49	5,83	Ref					
Lisboa e Vale do Tejo	827	59	7,13	1,22	[0,85 - 1,77]	0,278	1,301	[0,897 - 1,888]	0,165
ALENTEJO	43	5	11,63	2,00	[0,84 - 4,75]	0,121	1,732	[0,759 - 3,951]	0,192
Algarve	74	2	2,70	0,46	[0,12 - 1,87]	0,261	0,457	[0,115 - 1,811]	0,265
Centro	361	20	5,54	0,95	[0,57 - 1,58]	0,845	0,930	[0,564 - 1,535]	0,778
Madeira	39	5	12,82	2,20	[0,93 - 5,21]	0,075	2,001	[0,944 - 4,239]	0,07
Açores	40	5	12,50	2,15	[0,90 - 5,09]	0,086	1,875	[0,779 - 4,509]	0,16
Tipologia de instituição do SNS (Ref: Hospital)									
Hospital	1266	97	7,66	Ref					
UCSP	158	6	3,80	0,50	[0,22 - 1,11]	0,077	0,382	[0,168 - 0,872]	0,022
USF	618	25	4,05	0,53	[0,34 - 0,81]	0,003	0,506	[0,327 - 0,783]	0,002
Outros	183	17	9,29	1,21	[0,74 - 1,98]	0,445	1,114	[0,683 - 1,815]	0,666
Grau de diferenciação (Ref: Especialista)									
Especialista	1704	130	7,63	Ref					
Indiferenciado	21	1	4,76	0,62	[0,09 - 4,26]	0,622	1,061	[0,15 - 7,358]	0,952
Interno de Formação Específica	479	14	2,92	0,38	[0,22 - 0,66]	< 0,001	0,715	[0,363 - 1,410]	0,334
Interno de Formação Geral	21	0	0	0	[0 - 0]	0,188	0	[0 - 0]	< 0,001
Determinantes de CNP									
Realizar CNP prévia à pandemia	330	37	11,21	1,97	[1,38 - 2,80]	< 0,001	2,166	[1,543 - 3,039]	< 0,001
Reportar dificuldades técnicas	1807	104	5,76	0,59	[0,42 - 0,83]	0,003	1,047	[0,719 - 1,525]	0,81
Reportar dificuldades clínicas	2046	115	5,62	0,34	[0,23 - 0,49]	< 0,001	0,54	[0,350 - 0,831]	0,005
Considerar CNP com qualidade equivalente a CP	313	36	11,50	2,02	[1,41 - 2,89]	< 0,001	1,869	[1,285 - 2,716]	0,001

aPR: adjusted prevalence ratio; crude PR: crude prevalence ratio; CNP: consulta não presencial; CP: consulta presencial; UCSP: unidade de cuidados de saúde personalizadas; USF: unidade de saúde familiar

Tabela 6 – Fatores associados a querer continuar a realizar CNP após a pandemia

Variáveis	Total	Casos	Prevalência %	crudePR	CI 95%	p-value	aPR	CI 95%	p-value
Género									
Feminino	1505	1110	73,82	Ref					
Masculino	711	453	63,71	0,86	[0,81 - 0,92]	< 0,001	0,918	[0,868 - 0,971]	0,003
Grupo etário (Ref: < 35 anos)									
< 35 anos	890	637	71,57	Ref					
36 - 45 anos	560	398	71,07	0,99	[0,93 - 1,06]	0,837	0,938	[0,876 - 1,004]	0,065
46 - 55 anos	279	199	71,33	1,00	[0,92 - 1,09]	0,936	0,965	[0,886 - 1,051]	0,409
56 - 65 anos	436	295	67,66	0,95	[0,88 - 1,02]	0,143	0,918	[0,849 - 0,994]	0,034
≥ 66 anos	60	38	63,33	0,88	[0,73 - 1,08]	0,173	0,894	[0,743 - 1,076]	0,234
Região de Saúde (Ref: Norte)									
Norte	841	568	67,54	Ref					
Lisboa e Vale do Tejo	827	618	74,73	1,11	[1,04 - 1,18]	0,001	1,052	[0,994 - 1,113]	0,080
Alentejo	43	36	83,72	1,24	[1,08 - 1,43]	0,026	1,259	[1,075 - 1,475]	0,004
Algarve	74	50	67,57	1,00	[0,85 - 1,18]	0,996	1,032	[0,892 - 1,194]	0,673
Centro	361	245	67,87	1,00	[0,92 - 1,09]	0,911	1,012	[0,939 - 1,091]	0,752
Madeira	39	25	64,10	0,95	[0,75 - 1,21]	0,655	0,942	[0,762 - 1,165]	0,583
Açores	40	25	62,2	0,93	[0,72 - 1,18]	0,507	0,898	[0,706 - 1,141]	0,379
Tipologia de instituição do SNS (Ref: Hospital)									
Hospital	1266	874	69,04	Ref					
UCSP	158	110	69,62	1,01	[0,90 - 1,13]	0,881	0,966	[0,867 - 1,075]	0,525
USF	618	462	74,76	1,08	[1,02 - 1,15]	0,01	1,056	[0,999 - 1,115]	0,053
Outros	183	121	66,12	0,96	[0,86 - 1,07]	0,427	0,990	[0,895 - 1,096]	0,853
Grau de diferenciação (Ref: Especialista)									
Especialista	1704	1199	70,36	Ref					
Indiferenciado	21	16	76,19	1,08	[0,85 - 1,38]	0,561	1,129	[0,898 - 1,418]	0,299
Interno de Formação Específica	479	340	70,98	1,01	[0,95 - 1,08]	0,794	0,963	[0,897 - 1,034]	0,293
Interno de Formação Geral	21	12	57,14	0,81	[0,56 - 1,18]	0,188	0,846	[0,614 - 1,166]	0,308
Determinantes de CNP									
Realizar CNP prévia à pandemia	330	250	75,76	1,09	[1,02 - 1,17]	0,021	1,021	[0,958 - 1,088]	0,529
Reportar dificuldades técnicas	1807	1240	68,62	0,88	[0,83 - 0,93]	< 0,001	1,029	[0,973 - 1,089]	0,313
Reportar dificuldades clínicas	2046	1403	68,57	0,75	[0,71 - 0,79]	< 0,001	0,972	[0,920 - 1,027]	0,310
Considerar CNP com qualidade equivalente a CP	313	306	97,76	1,48	[1,43 - 1,54]	< 0,001	1,166	[1,122 - 1,211]	< 0,001
Reportar elevado nível de satisfação com as CNP	1033	952	92,16	1,79	[1,69 - 1,89]	< 0,001	1,692	[1,594 - 1,796]	< 0,001
Ter feito CNP com suporte de vídeo	145	124	85,52	1,23	[1,15 - 1,33]	< 0,001	1,097	[1,019 - 1,180]	0,013

aPR: adjusted prevalence ratio; crude PR: crude prevalence ratio; CNP: consulta não presencial; CP: consulta presencial; UCSP: unidade de cuidados de saúde especializados; USF: unidade de saúde familiar

DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo que caracterizou a atividade e a opinião dos médicos portugueses relativamente à CNP em instituições do Serviço Nacional de Saúde durante a primeira fase de pandemia de COVID-19. Responderam ao questionário cerca de 7,2% dos médicos a exercer funções no SNS. Neste período, a CNP foi utilizada por grande parte dos médicos de instituições do SNS (93,8% dos inquiridos), de diversas especialidades e de todas as faixas etárias, que assim asseguraram os cuidados de saúde aos utentes, de forma generalizada e contínua, a nível nacional.

Tradicionalmente, a consulta médica implica uma interação presencial. No entanto, com o desenvolvimento e a disseminação das tecnologias de comunicação, quer o telefone quer o vídeo tornaram-se ferramentas de auxílio ao ato médico. O telefone é ainda o meio mais familiar, disseminado e de fácil utilização.¹⁴ Com efeito, no presente estudo, a maioria dos médicos que realizou CNP utilizou a chamada telefónica (99,0% dos inquiridos). Apenas uma minoria (8,0%) dos médicos utilizaram suporte de vídeo, embora 82,0% considerem que o suporte de vídeo deveria ser utilizado em todas, muitas ou algumas CNP.

Nos últimos anos, apesar da realização de consulta com suporte de vídeo ter sido globalmente adotada, a comparação entre consulta por telefone e consulta por vídeo é ainda limitada.²⁵ Numa revisão sistemática, Rush *et al* demonstraram que a utilização do vídeo poderá ter vantagens em *outcomes* relacionados com os médicos, tais como no aumento da precisão diagnóstica e de tomada de decisões e na diminuição dos erros de seleção de terapêutica, comparativamente com o telefone.²⁵ A videochamada, ao permitir a avaliação visual do utente e um maior envolvimento do médico, poderá explicar estas vantagens.^{14,26,27} Estudos randomizados mostraram ainda que as teleconsultas com suporte de vídeo estão associadas a elevado grau de satisfação dos profissionais de saúde e dos utentes.²⁸ Efetivamente, no nosso estudo, os médicos que utilizaram suporte de vídeo encontravam-se significativamente mais satisfeitos com as consultas realizadas e estavam mais motivados para continuar a realizar CNP, em comparação com os médicos que não utilizaram videochamada.

Este estudo verificou que as consultas com suporte de vídeo foram realizadas sobretudo através de plataformas informais concebidas para videochamada (*Whatsapp*, *Zoom*, *Skype*) e residualmente em plataformas específicas para teleconsulta. Atualmente, a utilização do *Skype* no contexto de teleconsulta reúne mais evidência.²⁸⁻³⁰ Uma revisão de 27 estudos mostrou que o *Skype* é uma tecnologia eficaz, com apenas um estudo reportando experiência negativa.²⁹ Sobretudo no Reino Unido, os legisladores têm recomendado preferencialmente o *Skype* enquanto plataforma segura, gratuita e de fácil utilização, providenciando suporte informativo para os utilizadores.²⁸ No Reino Unido e Estados Unidos da América, foi legalmente permitida a utilização destas aplicações de videochamada em adição às plataformas de teleconsulta durante a pandemia.³¹ Em Portugal, existem actualmente plataformas formais e segu-

ras para a realização de teleconsulta no SNS entre profissionais de saúde e utentes, sendo a mais recente a RSE *Live*, desenvolvida pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde.³² O estudo permitiu concluir que a utilização desta plataforma foi residual (n = 5).

A adoção da teleconsulta, principalmente se realizada com pouco planeamento prévio, como na atual situação pandémica, impõe desafios diversos. Das dificuldades técnicas reportadas no estudo destacaram-se a dificuldade na adaptação do utente ou cuidador às tecnologias de comunicação e a inadequação ou inexistência dos equipamentos necessários. Se por um lado o investimento financeiro e formativo em tecnologias e infraestruturas pode colmatar esta última, a dificuldade na adaptação do utente é mais difícil de ultrapassar.³³ Quanto às dificuldades clínicas, sobressaíram a impossibilidade de realizar o exame físico e a dificuldade na transmissão ou compreensão de informação clínica do utente ou cuidador. O vídeo poderá mitigar algumas destas dificuldades. Com efeito, a utilização de suporte de vídeo associou-se significativamente ao reporte de menos dificuldade clínicas. Por outro lado, é necessário reconhecer que algumas dificuldades são inerentes à prestação de cuidados de saúde à distância, pelo que é fulcral existir uma adequada seleção de utentes de forma a que não se comprometa a qualidade dos cuidados de saúde providenciados.

Os critérios de inclusão para teleconsulta deverão ser adaptados consoante a especialidade/subespecialidade de consulta e definidos em parceria com os Colégios das Especialidades e as sociedades científicas médicas. Com base na literatura, antecipa-se que a teleconsulta seja particularmente útil no seguimento de patologia crónica controlada,³⁴⁻³⁶ aconselhamento clínico, revisão terapêutica, triagem, renovação de receituário e relatórios médicos.³⁷ Por outro lado, a teleconsulta poderá ser inapropriada para utentes com patologia aguda ou crónica agudizada, quando é impreterível realizar exame físico ou exames complementares de diagnósticos, ou ainda quando o utente é incapaz de utilizar as tecnologias de comunicação por ausência das mesmas, por inadaptação, por presença de défices sensoriais ou cognitivos ou barreiras linguísticas.^{33,38}

Os vários constrangimentos identificados não parecem ser fatores determinantes para a experiência de CNP. Metade dos médicos encontram-se satisfeitos ou muito satisfeitos com a CNP realizada e 70,4% querem continuar a realizar CNP subsequentes após a pandemia. Outros estudos também demonstraram elevados níveis de satisfação dos médicos com a teleconsulta.³⁹ À semelhança do descrito por Kissi *et al*, perceber a facilidade da teleconsulta, inferida pela identificação de menos dificuldades clínicas e técnicas, e reconhecer a qualidade dos cuidados de saúde prestados pela teleconsulta contribuem significativamente para a satisfação dos médicos.⁴⁰ A tendência para uma maior satisfação com as CNP na faixa etária dos 36 aos 45 anos, poderá ser interpretada pelo facto de estes médicos já terem alcançado um nível elevado de confiança e de competências clínicas e técnicas, tendo apenas de se

focarem em transpor essas competências para o contexto da teleconsulta.⁴¹ Foi também demonstrada a importância dada por médicos e utentes à relação médico-doente permitida por uma consulta presencial prévia,^{14,30} pelo que é expectável uma preferência pela CNP apenas em contexto de consultas subsequentes.

Implicações para a prática clínica e políticas para a implementação de teleconsulta

Os facilitadores e barreiras para a implementação da teleconsulta identificados no estudo são complexos e pertencem a vários domínios, sendo semelhantes aos descritos por Ross *et al* numa revisão sistemática sobre implementação de sistemas de telemedicina.⁴²

No domínio organizacional, realça-se a necessidade de recursos e infraestruturas adequados, incentivos à utilização de teleconsulta, mobilização de corpo de profissionais dedicados à sua implementação para resolução de questões técnicas e operacionais, reformulação dos processos de trabalho e sistemas em utilização e a integração dos novos sistemas com os já existentes.

No domínio das atitudes e opiniões dos profissionais quanto aos benefícios e limitações da teleconsulta, a ideia de que os novos sistemas poderão beneficiar os utentes confronta-se com o receio da deterioração da relação médico-doente ou da qualidade dos cuidados prestados.⁴² As questões sobre privacidade e segurança dos utentes também surgem como uma incerteza.^{16,25} Estes receios poderão ser ultrapassados através do maior envolvimento dos médicos em todo o processo de implementação da teleconsulta, de ações de formação dos profissionais, da criação de interfaces simples e convenientes para o utilizador, da promoção de plataformas de teleconsulta que garantam uma maior privacidade e confidencialidade do ato clínico, e da disponibilização de informação clara e baseada na evidência sobre as vantagens e indicações para teleconsulta.

No contexto externo, a adequação dos recursos disponíveis face às necessidades dos utentes, e a existência de legislação e políticas e incentivos financeiros governamentais são fatores decisivos para a implementação da teleconsulta ao nível dos profissionais e das instituições e profissionais.

Limitações e investigação futura

Devido à natureza transversal do desenho do estudo e à amostra não probabilística, estes resultados traduzem as experiências e opiniões de um grupo de médicos não aleatório do SNS, num período temporal circunscrito, e podem não ser generalizáveis para o presente ou futuro, ou para as especificidades de outros sistemas de saúde. Pode ter ocorrido viés de seleção amostral, no sentido em que os médicos que escolheram responder podem tê-lo feito por terem tido melhores ou piores experiências face à CNP, podendo sobrestimar ou subestimar as estimativas. Ainda assim, o elevado número de respostas nomeadamente de Medicina Geral e Familiar permite alguma confiança nos resultados. Embora a utilização da escala de Likert seja

universal, e de simples aplicação e análise para recolha de opinião e percepções em questionários, admitimos a possível existência de subjetividade na interpretação das afirmações, viés de tendência central e viés de aquiescência. Estes aspetos reforçam a importância de futuros estudos de confirmação e estudos longitudinais para melhor compreender se a teleconsulta poderá ou não ser uma forma alternativa duradoura de prestação de cuidados de saúde. Serão também necessários novos estudos que avaliem a eficácia, custo-efetividade, ética e segurança da teleconsulta na gestão de diversas patologias de diferentes áreas da Medicina, em Portugal. Importa avaliar a utilização de teleconsulta por outros grupos de profissionais de saúde e desenvolver estudos que avaliem a satisfação, motivação e *outcomes* clínicos dos utentes quanto à teleconsulta.

No contexto português, os termos 'teleconsulta', 'consulta telefónica' e 'consulta não presencial', são frequentemente utilizados de forma intercambiável pelos médicos, utentes e população para descrever qualquer intervenção de saúde à distância, independentemente de ter suporte de vídeo ou apenas suporte telefónico. Embora sejam conceitos distintos, no âmbito deste estudo não foi considerada a distinção entre os mesmos.

O conhecimento adquirido neste estudo permite apoiar as instituições de saúde e órgãos diretivos na promoção e desenvolvimento de sistemas e infraestruturas que permitam providenciar cuidados de saúde através de telemedicina, convenientes aos utentes que o pretendam e custo-efetivos. Esta é uma estratégia que permite criar resiliência face a ameaças pandémicas, diversificar e rentabilizar as modalidades de prestação dos cuidados de saúde e adequá-las aos vários tipos de utentes e às suas necessidades.

A teleconsulta, como todas as outras atividades médicas, apenas faz sentido se centrada no utente e com benefícios evidentes para o mesmo. Deve ser sempre assegurada a possibilidade de escolha de consulta presencial tanto por parte do utente como do médico.

CONCLUSÃO

A conjuntura imposta pela pandemia COVID-19 veio acelerar a adoção e a disseminação da consulta não presencial em Portugal.

Os resultados deste estudo sugerem que a teleconsulta parece ter potencial para se tornar uma prática comum no futuro da Medicina em Portugal, sobretudo para consultas subsequentes, e realça o benefício atribuído pelos médicos à implementação de meios que permitam a realização de videochamada, atualmente precários. Impõe-se ainda solucionar questões de natureza clínica, técnica, organizacional, legal e ética.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos médicos participantes no questionário, à Associação Portuguesa de Telemedicina e à Ordem dos Médicos pelos seus contributos relevantes.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

CON, MVM: Co-primeiras autoras. Desenho do estudo e elaboração do artigo, análise e interpretação de dados, redação do artigo.

VRP: Análise e interpretação de dados, revisão crítica do manuscrito.

HON, EC: Desenho do estudo, revisão crítica do manuscrito.

PA: Revisão crítica da análise de dados e do manuscrito.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com a Declaração de Helsínquia da As-

sociação Médica Mundial atualizada em 2013.

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 interesses relacionados com o presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este projeto não recebeu qualquer apoio financeiro de nenhuma entidade no domínio público ou privado.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Global Observatory for eHealth Vol 2. Telemedicine: opportunity and developments in Member States. [consultado 2021 mai 10] Disponível em: <https://gateway.euro.who.int/en/global-observatory-for-ehealth-vol-2-telemedicine-opportunities-and-developments-in-member-states/>.
- Bashshur R, Shannon G, Krupinski E, Grigsby J. The taxonomy of telemedicine. *Telemed J E Health*. 2011;17:484-94.
- Dorsey ER, Topol EJ. State of telehealth. *N Engl J Med*. 2016;375:154-61.
- Downes MJ, Mervin MC, Byrnes JM, Scuffham PA. Telephone consultations for general practice: a systematic review. *Syst Rev*. 2017;6:128.
- Gonzalez F, Cimadevila B, Garcia-Comesaña J, Cerqueiro S, Andion E, Prado J, et al. Telephone consultation in primary care. *J Health Organ Manag*. 2018;32:321-37.
- Fraiche A, Wang A. Hypertrophic cardiomyopathy: new evidence since the 2011 American Cardiology of Cardiology Foundation and American Heart Association Guideline. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18:70.
- Maia MR, Castela E, Pires A, Lapão LV. How to develop a sustainable telemedicine service? A pediatric telecardiology service 20 years on - an exploratory study. *BMC Health Serv Res*. 2019;19:681.
- Zollo SA, Kienzle MG, Henshaw Z, Crist LG, Wakefield DS. Tele-education in a telemedicine environment: implications for rural health care and academic medical centers. *J Med Syst*. 1999;23:107-22.
- Car J, Sheikh A. Telephone consultations. *BMJ*. 2003;326:966-9.
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis - 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62:102-11.
- Gomez-Ulla F, Alonso F, Aibar B, Gonzalez F. A comparative cost analysis of digital fundus imaging and direct fundus examination for assessment of diabetic retinopathy. *Telemed J E Health*. 2008;14:912-8.
- Caetano R, Silva AB, Guedes AC, Nepomuceno de Paiva CC, Ribeiro GR, Santos DL, et al. Challenges and opportunities for telehealth during the COVID-19 pandemic: ideas on spaces and initiatives in the Brazilian context. *Cad Saude Publica*. 2020;36:e00088920.
- Lurie N, Carr BG. The role of telehealth in the medical response to disasters. *JAMA Intern Med*. 2018;178:745-6.
- Donaghy E, Atherton H, Hammersley V, McNeilly H, Bikker A, Robbins L, et al. Acceptability, benefits, and challenges of video consulting: a qualitative study in primary care. *Br J Gen Pract*. 2019;69:e586-94.
- Zhai Y, Wang Y, Zhang M, Gittel JH, Jiang S, Chen B, et al. From isolation to coordination: how can telemedicine help combat the COVID-19 outbreak? *medRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.02.20.20025957.
- Greenhalgh T, Wherton J, Shaw S, Morrison C. Video consultations for covid-19. *BMJ*. 2020;368:1-2.
- Bashshur R, Doarn CR, Frenk JM, Kvedar JC, Woolliscroft JO. Telemedicine and the COVID-19 pandemic, lessons for the future. *Telemed e-Health*. 2020;26:571-3.
- Portnoy J, Waller M, Elliott T. Telemedicine in the era of COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:1489-91.
- Doshi A, Platt Y, Dressen JR, Mathews BK, Siy JC. Keep calm and
- son: telemedicine for COVID-19 pandemic response. *J Hosp Med*. 2020;15:302-4.
- Portugal. Portaria n.º 207/2017. Diário da República, I Série, n.º 132 (2017/07/11). Versão consolidada.
- Aguar P, Nunes B. Odds ratio: reflexão sobre a validade de uma medida de referência em epidemiologia. *Acta Med Port*. 2013;26:505-10.
- Serviço Nacional de Saúde. Análise mensal do balanço social. 2019. [consultado 2020 dez 13]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/monitorizacao-do-sns/analise-mensal-do-balanco-social/>.
- Instituto Nacional de Estatística. Estatísticas da Saúde da Região Autónoma da Madeira - Estatística do pessoal de saúde. Lisboa: INE; 2019.
- Serviço Regional de Estatística dos Açores. Estatísticas da Saúde. Ponta Delgada: SREA; 2019.
- Rush KL, Howlett L, Munro A, Burton L. Videoconference compared to telephone in healthcare delivery: a systematic review. *Int J Med Inform*. 2018;118:44-53.
- Handschu R, Scibor M, Willaczek B, NückelM, Heckmann JG, Asshoff D, et al. Telemedicine in acute stroke: remote video-examination compared to simple telephone consultation. *J Neurol*. 2008;255:1792-7.
- Greenhalgh T, Koh GC, Car J. COVID-19: a remote assessment in primary care. *BMJ*. 2020;368.
- Ignatowicz A, Atherton H, Bernstein CJ, Bryce C, Court R, Sturt J, et al. Internet videoconferencing for patient-clinician consultations in long-term conditions: a review of reviews and applications in line with guidelines and recommendations. *Digit Heal*. 2019;5:1-27.
- Armfield NR, Bradford M, Bradford NK. The clinical use of Skype-For which patients, with which problems and in which settings? A snapshot review of the literature. *Int J Med Inform*. 2015;84:737-42.
- Greenhalgh T, Shaw S, Wherton J, Vijayaraghavan S, Morris J, Bhattacharya S, et al. Real-world implementation of video outpatient consultations at macro, meso, and micro levels: mixed-method study. *J Med Internet Res*. 2018;20:e150.
- Car J, Koh GC, Foong PS, Wang CJ. Video consultations in primary and specialist care during the covid-19 pandemic and beyond. *BMJ*. 2020;371.
- Serviços Partilhados do Ministério da Saúde. RSE Live - Teleconsulta. [consultado 2021 set 19]. Disponível em: http://www.cnts.min-saude.pt/category/telessaude/rse_live/.
- Catapan S de C, Calvo MC. Teleconsultation: an integrative review of the doctor-patient interaction mediated by technology. *Rev Bras Educ Med*. 2020;44:1-12.
- Stickland M, Jourdain T, Wong EY, Rodgers WM, Jendzjowsky NG, Macdonald GF. Using telehealth technology to deliver pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Can Respir J*. 2011;18:216-20.
- Davis RM, Hitch AD, Salaam MM, Herman WH, Zimmer-Galler IE, Mayer-Davis EJ. TeleHealth improves diabetes self-management in an underserved community: diabetes TeleCare. *Diabetes Care*. 2010;33:1712-7.
- García-Lizana F, Muñoz-Mayorga I. Telemedicine for depression: a systematic review. *Perspect Psychiatr Care*. 2010;46:119-26.
- de la Fuente Ballesteros SL, García Granja N, Hernández Carrasco M,

- Hidalgo Benito A, García Álvarez I, García Ramón E. La consulta no presencial como herramienta de mejora de la consulta a demanda en atención primaria. *Semergen*. 2018;44:458-62.
38. McLean S, Sheikh A, Cresswell K, Nurmatov U, Mukherjee M, Hemmi A, et al. The impact of telehealthcare on the quality and safety of care: a systematic overview. *PLoS One*. 2013;8:e71238.
39. Nguyen M, Waller M, Pandya A, Portnoy J. A review of patient and provider satisfaction with telemedicine. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20.
40. Kissi J, Dai B, Dogbe CS, Banahene J, Ernest O. Predictive factors of physicians' satisfaction with telemedicine services acceptance. *Health Informatics J*. 2020;26:1866-80.
41. LeRouge C, Garfield MJ, Collins RW. Telemedicine: technology mediated service relationship, encounter, or something else? *Int J Med Inform*. 2012;81:622-36.
42. Ross J, Stevenson F, Lau R, Murray E. Factors that influence the implementation of e-health: a systematic review of systematic reviews (an update). *Implement Sci*. 2016;11:1-12.

SARS-CoV-2 Antibody Prevalence in the Portuguese Municipality of Vila Nova de Gaia after the First Wave of the Pandemic

Prevalência de Anticorpos Contra SARS-CoV-2 na População Residente no Município Português de Vila Nova de Gaia após a Primeira Onda da Pandemia



Álvaro DE CARVALHO¹, Ana VIRGOLINO^{2,3}, Paula QUEIRÓS⁴, Ana Rita HENRIQUES^{5,6}, Helena CANHÃO^{5,6}, Ana Maria RODRIGUES^{5,6}, Veneranda BARBOSA¹, Joana RODRIGUES⁴, José GERMANO DE SOUSA⁷, Miguel GUIMARÃES⁸

Acta Med Port 2022 Jun;35(6):468-475 • <https://doi.org/10.20344/amp.17676>

ABSTRACT

Introduction: Assessment of SARS-CoV-2 seroprevalence may detect the real spread of the virus because antibody data can provide a long-lasting measure of infection. Existing serological studies in Portugal have tested new serology methods, albeit with small sample sizes and a lack the focus on geographical regions with a high rate of infection cases. The aim of this study was to estimate the serological prevalence of SARS-CoV-2 in Vila Nova de Gaia, the most populous municipality in the north of Portugal and one of those most affected during the first pandemic wave.

Material and Methods: A cross-sectional observational study was conducted between June 23rd and July 17th, 2020. Included in the cohort were 18- to 74-year-old men and women living in the municipality of Vila Nova de Gaia, who were sampled through a non-probabilistic quota-based approach. Cases with a previous RT-PCR diagnosis of COVID-19 were excluded. Sociodemographic and clinical information was collected using a self-administered, written questionnaire. Blood samples were collected for serological laboratory analysis to detect and quantify SARS-CoV-2 anti-IgG antibodies.

Results: We tested 2754 participants. Our results show a SARS-CoV-2 seroprevalence of 3.03% (95% confidence interval: 2.37% – 3.87%). Being a smoker (odds ratio: 0.382, 95% confidence interval: 0.147 – 0.99) and having symptoms of COVID-19 (odds ratio: 2.480, 95% confidence interval: 1.360 – 4.522) were consistently associated with lower and higher odds of SARS-CoV-2 antibody presence, respectively, regardless of the analytic design. Moreover, without adjusting for any variables, having had contact with an infected person within the household was associated with increased odds of a positive test (odds ratio: 9.684, 95% confidence interval: 4.06 – 23.101); after adjusting, having self-reported chronic diseases (odds ratio: 0.448, 95% confidence interval: 0.213 – 0.941) was associated with decreased odds.

Conclusion: This was the first study to estimate the serological prevalence of SARS-CoV-2 in one of the most populous municipalities in Portugal, representing the first step in the development of an epidemiological surveillance system in Portugal, which can help to improve the diagnosis of COVID-19.

Keywords: Antibodies, Viral; COVID-19; Epidemiological Monitoring; Portugal; SARS-CoV-2; Seroepidemiologic Studies

RESUMO

Introdução: A estimativa da seroprevalência de SARS-CoV-2 pode detetar a real disseminação do vírus uma vez que os dados sobre anticorpos podem permitir determinar a evolução da infeção ao longo do tempo. Em Portugal, os estudos serológicos existentes têm sido utilizados sobretudo para testar novos métodos, sendo, no entanto, realizados com amostras de pequena dimensão. Além disso, estes estudos não se têm focado nas regiões geográficas com o maior número de casos de infeção. Este estudo teve como principal objetivo estimar a prevalência serológica de SARS-CoV-2 em Vila Nova de Gaia, Portugal, o município mais populoso do norte do país e um dos mais afetados pela primeira onda da pandemia.

Material e Métodos: Estudo observacional transversal conduzido entre 23 de junho e 17 de julho de 2020. Foram incluídos adultos, com idades compreendidas entre os 18 e os 74 anos, de ambos os sexos, residentes numa das 15 freguesias do município de Vila Nova de Gaia. Foi seguida uma amostragem com recurso a uma abordagem não probabilística por quotas. Casos de indivíduos com um diagnóstico prévio de COVID-19 com teste RT-PCR foram excluídos. Os dados sociodemográficos e clínicos foram recolhidos através de questionário autopreenchido, em papel. Foram ainda recolhidas amostras de sangue para análise laboratorial serológica para deteção e quantificação de anticorpos anti-IgG contra SARS-CoV-2.

Resultados: Foram testados 2754 participantes. Os nossos resultados mostram uma seroprevalência de SARS-CoV-2 de 3,03% (intervalo de confiança 95%: 2,37 – 3,87%). Ser fumador (OR: 0,382, intervalo de confiança 95%: 0,147 – 0,99) e apresentar sintomas de COVID-19 (OR: 2,480, intervalo de confiança 95%: 1,36 – 4,522) foram observados como estando associados a menor e maior probabilidade de presença de anticorpos SARS-CoV-2, independentemente do desenho analítico. Sem ajustamento para qualquer variável, o contacto com uma pessoa infetada dentro do domicílio (OR: 9,684, intervalo de confiança 95%: 4,06 - 23,101) esteve

1. Fundação Álvaro Carvalho. Lisboa. Portugal.

2. Instituto de Saúde Ambiental. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

3. Laboratório Associado TERRA. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

4. Fundação Vox Populi. Lisboa. Portugal.

5. EpiDoC Unit. Chronic Diseases Research Center (CEDOC). NOVA Medical School. Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa. Portugal.

6. Comprehensive Health Research Center (CHRC). NOVA Medical School. Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa. Portugal.

7. Germano de Sousa Group. Centro de Medicina Laboratorial. Pólo Tecnológico de Lisboa. Lisboa. Portugal.

8. Ordem dos Médicos Portugueses. Lisboa. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Álvaro de Carvalho. alvaro.e.carvalho@gmail.com

Recebido/Received: 08/05/2021 - **Aceite/Accepted:** 28/04/2022 - **Publicado/Published:** 01/06/2022

Copyright © Ordem dos Médicos 2022



associado com aumento da chance de ter um teste positivo. Após ajustamento, ter doenças crónicas autorreportadas (OR: 0,448, intervalo de confiança 95%: 0,213 - 0,941) esteve associada à diminuição da chance de ter um teste COVID-19 positivo.

Conclusão: Este foi o primeiro estudo a estimar a prevalência serológica do SARS-CoV-2 num dos municípios mais populosos de Portugal, constituindo o primeiro passo para o desenvolvimento de um sistema de vigilância epidemiológica em Portugal, que pode ajudar a melhorar o diagnóstico da COVID-19.

Palavras-chave: Anticorpos Antivirais; COVID-19; Estudos Seroepidemiológicos; Portugal; SARS-CoV-2; Vigilância Epidemiológica

INTRODUCTION

At the end of 2019, the World Health Organization (WHO) was officially notified of the occurrence of a new pneumonia cluster of unknown etiology in Wuhan, China.¹ The agent responsible for this new infectious disease, later labeled as coronavirus disease 2019 (COVID-19), was a new coronavirus—severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, or SARS-CoV-2.² Following the rapid spread of the virus in several countries worldwide, the WHO declared COVID-19 to be a pandemic in March 2020.^{3,4} Since the reported outbreak, the virus has caused more than 5 million deaths worldwide and almost 466 million confirmed cases of COVID-19, according to data from the WHO.⁵

At the diagnostic level, the COVID-19 pandemic presents certain key challenges. Several diagnostic strategies can be used to confirm or discard the infection and test previous infections and immune responses.⁶ Serological tests to detect antibodies against SARS-CoV-2 are useful tools for epidemiological surveillance and can improve the diagnosis of COVID-19.⁷ Many SARS-CoV-2 infections are not reported due to a considerable proportion of asymptomatic cases. To address this, seroprevalence testing may be able to detect the real spread of the virus because antibody data provide a long-term measure of SARS-CoV-2 infection. Most infected people have an IgG antibody response detectable 14 to 21 days after infection. Furthermore, although IgG levels may start to decrease approximately 90 days after infection, they remain detectable for much longer.⁸ Population serological testing that measures SARS-CoV-2-specific IgG antibody titers can therefore be used to estimate the total number of infections by assessing the number of individuals who have mounted an immune response regardless of whether their infections were subclinical or happened in the recent past.⁹ By providing estimates of who is and is not immune to SARS-CoV-2, serological data can be used to estimate several epidemiological variables, such as the attack rate and case fatality rate, which are necessary to assess the rate of community transmission and its burden.¹⁰

In the first seroepidemiological studies carried out in Europe, SARS-CoV-2 seroprevalence varied between 0% and 8.5%, depending, for example, on the interval between the date of the study and the beginning of the epidemic, the target population under study, and the type of tests used.¹¹ Two serological studies have been reported so far in Portugal.^{12,13} Figueiredo-Campos *et al*¹² reported the development of a new SARS-CoV-2 serology method that enabled the identification of peak antibody production three weeks after infection. The antibody response was still detectable after at least six months and was correlated with the severity of the disease. However, the study only targeted COVID-19 patients and healthy volunteers from a specific location -

the University of Lisbon - leaving other affected regions of the country unobserved. On the other hand, Kislaya *et al*¹³ included a national sample of the Portuguese population, but the small number of participants from each region was a major limitation of the study.

This study aimed to estimate the serological prevalence of SARS-CoV-2 in Vila Nova de Gaia, Portugal, in June and July 2020, in individuals who had been neither diagnosed with COVID-19 nor hospitalized. Vila Nova de Gaia is the most populous municipality in the north of Portugal (according to 2021 data)¹⁴ and provides a detailed socioeconomic picture of the country as it is characterized by primary, secondary, and tertiary economical activities and both urban and rural areas. Furthermore, it was one of the most affected municipalities by the first pandemic wave.¹⁵ At that time, and given the lack of knowledge about the pandemic evolution, efforts were made to develop an information system for immunity to COVID-19 in Portugal. For this purpose, immunity tests were performed on the population of Vila Nova de Gaia.

MATERIAL AND METHODS

A cross-sectional observational study was undertaken between June 23rd and July 17th, 2020, with individuals aged 18 years or older living in any of the 15 parishes of Vila Nova de Gaia, Portugal. The considered period began after the end of the first national lockdown implemented by the Portuguese Government, when the imposed restrictive measures were eased.¹⁶

Study participants and sampling

The population under study included men and women between 18 and 74 years of age living in any of the 15 parishes of the municipality of Vila Nova de Gaia, Portugal. Individuals with a previous diagnosis of COVID-19 (determined by the RT-PCR diagnostic test) were excluded.

The sampling followed a non-probabilistic quota-based approach by sex, age groups (18 – 44, 45 – 64, and 65 – 74), and parishes. Key social institutions in Vila Nova de Gaia invited the individuals that they provided support to within their regular activities (sequential sampling procedure) to take part in the study and directed them to the venues prepared for data collection. Regular contact with these institutions was ensured by the research team in order to recruit potential participants within the necessary quotas. For households with more than one eligible family member, participation was limited to one person from each family.

Considering a sample of 2500 people and an immunity rate of 2%, there is a 95% probability that the real prevalence estimate is between 1.44% and 2.56%. To reduce the

Table 1 – Seroprevalence of SARS-CoV-2 by smoking habits and sociodemographic and professional characteristics (weighted data). Univariate logistic regression model.

	Seroprevalence (IgG) n	Seroprevalence (IgG) (95% CI)	β	p-value	OR ^a	95% CI ^b
Total	83	3.03 (2.37 – 3.87)	-	-	-	-
Sex						
Female	46	3.19 (2.35 – 4.32)	Ref			
Male	37	2.87 (1.92 – 4.27)	-0.12	0.658	0.89	0.531 – 1.492
Age group (years)						
18 – 34	21	3.89 (2.25 – 6.63)	Ref			
35 – 54	33	2.33 (1.6 – 3.37)	-0.528	0.128	0.59	0.299 – 1.164
≥ 55	29	3.74 (2.5 – 5.55)	-0.039	0.914	0.962	0.479 – 1.933
Household size						
1 element	9	5.54 (2.29 – 12.42)	Ref			
2 elements	17	2.51 (1.5 – 4.16)	-0.805	0.127	0.447	0.159 – 1.258
≥ 3 elements	53	2.96 (2.17 – 4.02)	-0.637	0.188	0.529	0.205 – 1.365
Education level						
Basic or upper secondary education	54	3.06 (2.26 – 4.13)	Ref			
Higher (university) education	29	2.98 (1.95 – 4.53)	-0.025	0.926	0.975	0.572 – 1.662
Professional situation						
Professionally active	58	2.78 (2.08 – 3.7)	Ref			
Other	25	3.84 (2.41 – 6.07)	0.336	0.244	1.399	0.795 – 2.462
Workplace ^c						
At home	28	2.63 (1.68 – 4.07)	Ref			
On-site	23	2.67 (1.75 – 4.04)	0.017	0.958	1.017	0.545 – 1.899
Other	4	6.25 (1.53 – 22.26)	0.906	0.233	2.473	0.557 – 10.977
Smoking habits						
Never smoker	58	3.52 (2.62 – 4.73)	Ref			
Former smoker	17	3.08 (1.77 – 5.32)	-0.138	0.675	0.871	0.457 – 1.661
Smoker	8	1.56 (0.78 – 3.1)	-0.837	0.032	0.433	0.202 – 0.93

^aOR: odds ratio; ^bCI: confidence interval; ^c: Only for professionally active.

Note: Statistically significant values are denoted in bold; Sample size is not constant due to missing data: total (n = 83); sex (n = 83); age group (n = 83); household size (n = 79); education level (n = 83); professional situation (n = 55); workplace (n = 83); smoking habits (n = 83).

range of the weighting matrix coefficients and minimize the sampling error associated with the total sample size, an attempted sample with proportional size to the resident population and a quota matrix (sex/age) was designed for each parish.

Study procedures and data collection

Data collection took place between June 23rd and July 17th, 2020, including participants from the 15 parishes in the municipality of Vila Nova de Gaia.

Participants were asked to answer a self-administered, paper-and-pencil questionnaire before the collection of blood samples. A trained person from the research team remained present to answer questions that arose while participants completed the questionnaire. The questionnaire comprised questions related with: i) sociodemographic information (age, sex, parish of residence, education, and professional situation); ii) history of chronic non-communicable diseases; iii) smoking habits, due to their association

with the transmissibility of the virus and the disease progression; iv) symptoms compatible with COVID-19; and v) epidemiological history (namely, contact with a confirmed case of COVID-19, inside or outside the household).

A 5 mL blood sample was collected from each participant after completing the survey. Serological laboratory analysis was performed for all samples. Venous blood was collected in BD Vacutainer® SST® tubes, which contain a clot activator and separator gel to obtain serum. The tests used were the LIAISON® SARS-CoV-2 IgG tests from DiaSorin, performed on Liaison XL. All tests met the requirements of the manual of good laboratory practices and were carried out in duplicate whenever required to confirm the result. A chemiluminescence immunoassay was used to test participants for antibodies to SARS-CoV-2. The test detects and quantifies anti-SARS-CoV-2-IgG antibodies. A case was considered seropositive for SARS-CoV-2 when concentrations of anti-SARS-CoV-2-IgG antibodies were greater than or equal to 15 U/mL, which was established by the manufacturer

(DiaSorin). All reagents used were *in-vitro* diagnostics that were subject to previous performance tests. Internal validation of the reagents was performed for all tests (correlation tests). The test has a clinical sensitivity of 98.7% and a clinical specificity of 99.5%.

Up to 72 hours after blood sample collection, participants received their test results by e-mail.

Statistical analysis

All results were weighted by sex (male, female), age group (18 – 44, 45 – 64, 65 – 74 years), and parish of residence using data from the Portuguese 2011 Census.¹⁷ Weighting allowed the sociodemographic variables of the sample distribution to more closely match the distribution of those of the Portuguese population. For the weighted sample, the final margin of error was established as two times the standard deviation of the binomial distribution of the means for the *p*-value obtained in the study. The degree of confidence that the real value is in the range was 95%.

Relative and absolute frequencies of the categorical variables were reported using descriptive statistics. All parameters and estimations are presented with 95% confidence intervals (95% CIs).

The seroprevalence for IgG antibodies was estimated for the total population and stratified by sex (male and female), age group (18 – 34, 35 – 54, and ≥ 55), household size (1, 2, and ≥ 3 elements), education level [basic or upper secondary education and higher (university) education], professional situation (professionally active and other), workplace (at home, on-site, and other), smoking habits (non-smoker, ex-smoker, and smoker), self-reported chronic diseases, COVID-19 related symptoms, and contact with an infected person. For all point estimates, 95% CIs were calculated and weighted according to the sampling design.

Participants with positive and negative results were compared through univariate logistic regression for complex sample design considering each of the variables under study.

Logistic regression models for complex sample design were used to assess the characteristics associated with seropositivity. For the model, those variables with a significant bivariate test in simple models (*p* < 0.25) were selected as candidates for the multiple regression analysis; the significance level in the multiple regression analysis was set to $\alpha = 0.05$. The variables representing sex and contact with an infected person were forced into the model.

All statistical analyses were performed using STATA/IC 16.1 software (StataCorp, 2019) with Stata's facilities for survey data analysis, *svy*. A significance level of $\alpha = 0.05$ was considered.

Ethical approval

The study was carried out following the Declaration of Helsinki principles.¹⁸ Furthermore, the study received approval from the National Medical Ethics and Deontological Council of the Portuguese Medical Association (Conselho Nacional de Ética e Deontologia Médicas da Ordem dos

Médicos Portugueses) before it began. All participants who agreed to take part in the study gave their written informed consent before their participation.

RESULTS

Overall, 2754 participants were tested, nearly 70% of whom were 40 years of age or over. The detailed sociodemographic characterization of the sample with both unweighted and weighted data is presented in Appendix 1, Tables A.1 and A.2 (https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/17676/Appendix_01.pdf).

The seroprevalence of SARS-CoV-2 by smoking habits and sociodemographic and professional characteristics is detailed in Table 1. No statistically significant differences were observed between the two groups (i.e., negative test and positive test) for most of the considered variables, except for smoking habits. Smokers presented lower odds of receiving a positive test [odds ratio (OR): 0.433, 95% CI: 0.202 – 0.93] than non-smokers.

Table 2 presents the seroprevalence of SARS-CoV-2 by clinical variables, namely self-reported chronic disease, self-reported COVID-related symptoms, and previous contact with an infected person. According to the univariate logistic regression model, having had COVID-19-related symptoms and having had contact with an infected person within the household increased the odds of receiving a positive test (OR: 2.54, 95% CI: 1.479 – 4.361; OR: 9.684, 95% CI: 4.06 – 23.101, respectively).

When adjusting for the variables under study, both being a smoker and having chronic diseases (self-reported) lowered the odds of receiving a positive test (OR: 0.382, 95% CI: 0.147 – 0.999; OR: 0.448, 95% CI: 0.213 – 0.941, respectively), whereas those who reported having had COVID-19-related symptoms had higher odds for presenting a positive test result (OR: 2.48, 95% CI: 1.36 – 4.522), as shown in Table 3.

Smoking habits and presence of self-reported comorbidities stratified by having had contact with an infected person and living with an infected person are presented in the Appendix 1, Table A.3 (https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/17676/Appendix_01.pdf). The seroprevalence in participants with contact with an infected person or who lived with an infected person for the factors - smoking habits and presence of self-reported comorbidities, are also presented in Appendix 1, Table A.4 (https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/17676/Appendix_01.pdf).

DISCUSSION

This study was the first to investigate the serological prevalence of SARS-CoV-2 in one of the Portuguese regions most affected by the first wave of the COVID-19 pandemic. Our results show a prevalence of 3.03% (95% CI: 2.37% – 3.87%), which is slightly higher than that reported by results from a previous study conducted nationwide in Portugal, which estimated 2.1% IgG positivity against

Table 2 – Seroprevalence of SARS-CoV-2 by clinical variables (weighted data). Univariate logistic regression model.

	Seroprevalence (IgG) n	Seroprevalence (IgG) (95% CI)	β	p-value	OR ^a	95% CI ^b
Self-reported chronic disease						
Yes (total)	23	2.23 (1.45 – 3.42)	-0.446	0.120	0.64	0.365 – 1.123
Diabetes	6	3.49 (1.50 – 7.93)	0.158	0.730	1.171	0.477 – 2.875
Arterial hypertension	7	1.63 (0.75 – 3.47)	-0.719	0.086	0.487	0.215 – 1.106
Other cardiovascular disease	2	1.70 (0.5 – 5.45)	-0.612	0.323	0.542	0.161 – 1.827
Respiratory disease	10	3.36 (1.68 – 6.61)	0.119	0.758	1.126	0.528 – 2.402
Chronic kidney disease	1	5.54 (5.46 – 38.49)	0.634	0.552	1.885	0.234 – 15.191
Oncological disease	2	2.97 (0.4 – 19)	-0.021	0.983	0.979	0.133 – 7.215
Autoimmune disease	1	0.97 (0.23 – 3.96)	-1.186	0.105	0.305	0.073 – 1.283
Obesity	-	-	-	-	-	-
Other	4	1.88 (0.64 – 5.39)	-0.521	0.357	0.600	0.196 – 1.802
Having (self-reported) COVID-19–related symptoms	27	5.98 (3.92 – 9.00)	0.932	0.001	2.54	1.479 – 4.361
Having had contact with an infected person						
Yes (total)	44	3.53 (2.52 – 4.93)	0.291	0.261	1.337	0.805 – 2.220
Within household	11	19.99 (9.63 – 36.93)	2.270	< 0.001	9.684	4.06 – 23.101
A relative (outside the household)	10	3.53 (1.60 – 7.62)	0.083	0.858	1.087	0.439 – 2.686
Friend	8	2.38 (0.98 – 5.65)	-0.449	0.370	0.638	0.239 – 1.703
Colleague	19	5 (3.10 – 7.96)	0.704	0.058	2.021	0.977 – 4.182
Other	13	3.39 (1.83 – 6.17)	0.031	0.937	1.032	0.477 – 2.23

^aOR: odds ratio; ^bCI: confidence interval

Note: Statistically significant values are denoted in bold; self-reported chronic disease (n = 68); diabetes (n = 83); arterial hypertension (n = 83); other cardiovascular diseases (n = 83); respiratory disease (n = 83); chronic kidney disease (n = 83); oncological disease (n = 83); autoimmune disease (n = 83); obesity (n = 83); other (n = 83); COVID-19–related symptoms (n = 83); contact with an infected person (n = 83); within household (n = 42); relative (n = 40); friend (n = 40); colleague (n = 40); other (n = 40).

SARS-CoV-2 for the whole northern region of the country.¹³ This difference can be explained by the fact that the northern region includes 86 Portuguese municipalities in addition to Vila Nova de Gaia (according to the Nomenclature of Territorial Units for Statistics), which, when considered, may have affected the serological results as Vila Nova de Gaia was one of the most affected municipalities during the period of data collection.¹⁵ Our results are in line with those of a previous study conducted by Portuguese healthcare professionals, which reported a SARS-CoV-2 seroprevalence rate of 3.1%.¹⁹

A result of this study worthy of note is that smokers had a lower odds of SARS-CoV-2 antibody presence. A recent systematic literature review shed some light on this paradoxical effect (also known to be associated with cardiovascular-related outcomes)^{20,21} by concluding that the potential protection from COVID-19 through interaction with smoking can be attributed to specific biological mechanisms.²² First, a smoker's immune system presents a decreased response due to chronic inflammation, which can decrease the production of TNF, IL-1, and IL-6 and play a protective role against cytokine storm syndrome, a hyperinflammatory response responsible for the pathophysiology of severe cases of COVID-19.^{22–25} Another explanation may be that the high concentrations of nitric oxide in smoke hinder the replication and entry of SARS-CoV-2 into the cells by maintaining airway dilation and filtration before nitric

oxide enters the lungs.^{22,26,27} Our results are supported by previous studies conducted with patients hospitalized with COVID-19, which reported only a small number of smokers.²⁸ Furthermore, smokers have a decreased risk of SARS-CoV-2 antibody presence compared with non-smokers.²⁹ However, as most of these studies were published at the beginning of the pandemic when scientific information was being published at a fast pace, the conclusions drawn must be considered with caution. Furthermore, several methodological flaws of the early studies have been acknowledged, namely that i) smoking was not often one of the variables of primary interest, resulting in a vast amount of missing data on smoking status; ii) the extrapolation in the determination of the prevalence of COVID-19 in hospitalized individuals was based on the prevalence of smoking in the general population; iii) no adjustment was made for several factors that are known to have an association with smoking status; and iv) there was bias related with selection and misclassification.³⁰ Moreover, some authors raised the question of pressure from the tobacco industry, which benefited from the media coverage because claims about a protective effect of smoking were associated with an increase in tobacco consumption.^{30,31} Against this background, similar evidence that smokers are more vulnerable to infections, including respiratory infections, has been noted in previous pandemics (Middle East respiratory syndrome coronavirus, influenza, and pneumococcal disease).^{30,32,33}

Table 3 – OR for the likelihood of being seropositive (IgG positive; ≥ 15 U/mL) according to demographic and clinical characteristics. Multivariable logistic regression model.

	n (%)	β	p-value	OR ^a	95% CI ^b
Sex					
Female	1150 (52.05%)	Ref			
Male	1059 (47.95%)	-0.022	0.945	0.978	0.522 – 1.831
Age group (years)					
18 – 34	456 (20.64%)	Ref			
35 – 54	1112 (50.33%)	-0.425	0.256	0.654	0.314 – 1.361
≥ 55	641 (29.03%)	0.082	0.830	1.086	0.512 – 2.302
Educational level					
Basic or upper secondary education	1407 (63.70%)	Ref			
Higher (university) education	802 (36.30%)	-0.139	0.671	0.871	0.459 – 1.650
Professional situation					
Professionally active	1662 (75.25%)	Ref			
Other	547 (24.75%)	0.223	0.492	1.25	0.662 – 2.359
Household size					
1 element	133 (6.02%)	Ref			
2 elements	579 (26.23%)	-1.071	0.065	0.343	0.110 – 1.070
≥ 3 elements	1497 (67.75%)	-0.916	0.072	0.400	0.148 – 1.085
Having had contact with an infected person					
No	1210 (54.76%)	Ref			
Yes	999 (45.24%)	0.175	0.544	1.192	0.676 – 2.101
Smoking habits					
Never smoker	1351 (61.16%)	Ref			
Former smoker	459 (20.77%)	-0.227	0.535	0.797	0.388 – 1.635
Smoker	399 (18.07%)	-0.962	0.048	0.382	0.147 – 0.99
Having (self-reported) COVID-19–related symptoms					
No	1845 (83.5%)	Ref			
Yes	364 (16.50%)	0.908	0.003	2.480	1.360 – 4.522
Self-reported chronic diseases					
No	1223 (55.38%)	Ref			
Yes	986 (44.62%)	-0.803	0.034	0.448	0.213 – 0.941

^aOR: odds ratio; ^bCI: confidence interval

In our study, we also observed that participants with comorbidities showed decreased odds of receiving a positive test. Although evidence points to a higher susceptibility to infection and worse disease progression in patients with pre-existing chronic conditions, namely diabetes, hypertension, chronic respiratory illness, and chronic kidney and liver conditions (associated with increased receptor expression of the angiotensin-converting enzyme 2, which facilitates the entry of the virus, cytokine storm syndrome, and possible interaction of medications),^{34,35} it has also been observed that individuals with chronic diseases tend to adhere to COVID-19 preventive behaviors, although to different degrees depending on the health condition,^{36,37} which can justify our findings. Nevertheless, a worrisome conclusion from the existing studies shows that compliance with recommendations can go from wearing a mask, washing hands, and avoiding crowded places to postponing healthcare appoint-

ments, hospital visits, or work.³⁷ This signals a major impact of COVID-19 on general health as well as mental health and population-wide well-being.

Finally, our findings suggest that COVID-19–related symptoms are associated with SARS-CoV-2 antibody presence. While this is not a novel result, it reinforces the need to adopt individual protective behaviors to prevent the spread of the virus. Several studies have shown that even asymptomatic patients can be a source of transmission.^{38–40}

Our study has some limitations that should be considered when interpreting the results. First, it has a cross-sectional design, hindering the possibility of studying the disease progression and establishing causality. As a result, disease determination and the identification of associated risk factors were conducted simultaneously. Conclusions, such as the decreased risk of SARS-CoV-2 infection in smokers versus non-smokers and in individuals with chronic

health conditions, should always be considered along with the study design. However, the data were collected while restrictive measures were easing after the first national lockdown in one of the most affected Portuguese municipalities (data from June 23rd, 2020, show that Vila Nova de Gaia had the third highest number, in absolute terms, of reported COVID-19 cases of all Portuguese municipalities)¹⁵ and from a rather large number of people, which provided an important, although static, picture of the situation at that moment. Second, selection bias may have occurred due to the voluntary nature of participation. Even so, we ensured that only one person from each household took part in the study to minimize clustering bias. On the other hand, as individuals with a previous diagnosis of COVID-19 were excluded, selection bias may have contributed to the absence of statistically significant differences in the observed results. The decreased odds could also be related with the characteristics of the population under study, for example individuals who were unaware they were infected. Comorbidities are also a risk factor for more severe disease, so it was expected that individuals with these characteristics would not be included in the sample.

CONCLUSION

This was the first study to estimate the serological prevalence of the SARS-CoV-2 in one of the most populous municipalities in Portugal and one of the most affected during the first pandemic wave. Overall, it was observed that smokers and people with chronic diseases were more likely to be protected against SARS-CoV-2 infection, whereas having COVID-19-related symptoms was associated with an increased risk of being infected. More regular monitoring of the pandemic evolution is needed in order to develop an information system on immunity to COVID-19 in Portugal.

AUTHORS CONTRIBUTION

AC: Conceptualization; methodology; investigation; writing review and editing; supervision; approval of the final version.

AV: Writing original draft; writing review and editing; approval of the final version.

PQ: Conceptualization; investigation; resources; data

curation; writing review and editing.

ARH: Formal analysis; data curation; writing original draft preparation; writing-review and editing.

HC: Formal analysis; writing review and editing; supervision; approval of the final version.

AMR: Writing review and editing, approval of the final version.

VB: Research; resources; writing review and editing.

JR: Data curation; research; resources; writing review and editing.

GS, MG: Conceptualization; research; resources; writing review and editing; supervision.

PROTECTION OF HUMANS AND ANIMALS

The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki updated in 2013 and approved by the National Ethical and Deontological Committee of the Portuguese Medical Association.

DATA CONFIDENTIALITY

The authors declare having followed the protocols in use at their working center regarding patients' data publication. The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy reasons.

PATIENT CONSENT

Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

COMPETING INTERESTS

The authors declare no conflicts of interest.

FUNDING SOURCES

This research was funded by Fundação Álvaro Carvalho (funding manager), Fundação Vox Populi, Fundação Manuel Viegas Guerreiro, and the Claude and Sofia Marion Foundation. The writing of the paper was also funded by the Fundação para a Ciência e a Tecnologia under the grants UIDB/04295/2020, UIDP/04295/2020, UIDB/04293/2020, and UIDP/04923/2020.

REFERENCES

- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New Zeal J Med.* 2020;382:1199–207.
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5:536–44.
- Di Gennaro F, Pizzolo D, Marotta C, Antunes M, Racalbutto V, Veronese N, et al. Coronavirus diseases (COVID-19) current status and future perspectives: a narrative review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:2690.
- World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. 2020. [cited 2021 Apr 16]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
- World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. 2022. [cited 2022 Mar 18]. Available from: <https://covid19.who.int/>.
- Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;6:CD013652.
- Lisboa Bastos M, Tavaziva G, Abidi SK, Campbell JR, Haraoui LP, Johnston JC, et al. Diagnostic accuracy of serological tests for COVID-19: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m2516.
- Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med. Nature Research.* 2020;26:845–8.
- Bao L, Deng W, Gao H, Xiao C, Liu J, Xue J, et al. Lack of reinfection in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *bioRxiv.* ;2020.03.13.990226.
- Jiang Y, Niu W, Wang Q, Zhao H, Meng L, Zhang C. Characteristics of a family cluster of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in

- Henan, China. *J Infect*. 2020;81:e46–8.
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU/EEA and the UK – tenth update. 2020. [cited 2021 Aug 26]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-covid-19-pandemic-tenth-update>.
 12. Figueiredo-Campos P, Blankenhaus B, Mota C, Gomes A, Serrano M, Ariotti S, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in COVID-19 patients and healthy volunteers up to 6 months post disease onset. *Eur J Immunol*. 2020;50:2025–40.
 13. Kislaya I, Gonçalves P, Barreto M, Sousa R de, Garcia AC, Matos R, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 infection in Portugal in May-July 2020: results of the first national serological survey (ISNCOVID-19). *Acta Med Port*. 2021;34:87–94.
 14. Instituto Nacional de Estatística. Censos 2021 - resultados preliminares - Portugal. 2021. [cited 2021 Aug 26]. Available from: https://www.ine.pt/scripts/db_censos_2021.html.
 15. Direção-Geral da Saúde. Relatório de situação nº 177. 2020. [cited 2021 Aug 26]. Available from: <https://covid19.min-saude.pt/relatorio-de-situacao/>.
 16. Governo da República Portuguesa. Comunicado do Conselho de Ministros de 15 de maio de 2020 - XXII Governo - República Portuguesa. 2020. [cited 2021 Aug 26]. Available from: <https://www.portugal.gov.pt/pt/gc22/governo/comunicado-de-conselho-de-ministros?i=347>.
 17. Instituto Nacional de Estatística. Censos 2011 resultados definitivos – Portugal. 2021. [cited 2021 Aug 26]. Available from: https://censos.ine.pt/xportal/xmain?xpid=CENSOS&xpgid=ine_censos_publicacao_det&contexto=pu&PUBLICACOESpub_boui=73212469&PUBLICACOESmodo=2&selTab=tab1&pcensos=61969554.
 18. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects. 2013. [cited 2021 Aug 26]. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.
 19. Carvalho A, Virgolino A, Germano de Sousa J, Barros H, Guimarães M, Antunes F. Seroprevalence of SARS-CoV-2 among health care personnel in Portugal. *Proc 3rd Int Electron Conf Environ Res Public Heal*. MDPI; 2021. [cited 2021 Aug 21] Available from: <https://sciforum.net/paper/view/9068>
 20. Kufner A, Nolte CH, Galinovic I, Brunecker P, Kufner GM, Endres M, et al. Smoking-thrombolysis paradox: recanalization and reperfusion rates after intravenous tissue plasminogen activator in smokers with ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44:407–13.
 21. Aune E, Røislien J, Mathisen M, Thelle DS, Otterstad JE. The “smoker’s paradox” in patients with acute coronary syndrome: a systematic review. *BMC Med*. 2011;9:1–11.
 22. Usman MS, Siddiqui TJ, Khan MS, Patel UK, Shahid I, Ahmed J, et al. Is there a smoker’s paradox in COVID-19? *BMJ Evid Based Med*. 2021;26:279–84.
 23. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46:846–8.
 24. Pavlov VA, Tracey KJ. The cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain Behav Immun*. 2005;19:493–9.
 25. Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*. 2003;421:384–8.
 26. Akerström S, Mousavi-Jazi M, Klingström J, Leijon M, Lundkvist A, Mirazimi A. Nitric oxide inhibits the replication cycle of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol*. 2005;79:1966–9.
 27. Vleeming W, Rambali B, Opperhuizen A. The role of nitric oxide in cigarette smoking and nicotine addiction. *Nicotine Tob Res*. 2002;4:341–8.
 28. Farsalinos K, Barbouni A, Niaura R. Systematic review of the prevalence of current smoking among hospitalized COVID-19 patients in China: could nicotine be a therapeutic option? *Intern Emerg Med*. 2020;15:845–52.
 29. Simons D, Shahab L, Brown J, Perski O. The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalization and mortality from COVID-19: a living rapid evidence review with Bayesian meta-analyses (version 7). *Addiction*. 2021;116:1319–68.
 30. van Westen-Lagerweij NA, Meijer E, Meeuwse EG, Chavannes NH, Willemsen MC, Croes EA. Are smokers protected against SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? The origins of the myth. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2021;31:1–3.
 31. Luk TT, Zhao S, Weng X, Wong JY, Wu YS, Ho SY, et al. Exposure to health misinformation about COVID-19 and increased tobacco and alcohol use: a population-based survey in Hong Kong. *Tob Control*. 2021;30:696–9.
 32. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med*. 2004;164:2206–16.
 33. Alraddadi BM, Watson JT, Almarashi A, Abedi GR, Turkistani A, Sadran M, et al. Risk factors for primary Middle East respiratory syndrome coronavirus illness in humans, Saudi Arabia, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:49.
 34. Alyammahi SK, Abdin SM, Alhamad DW, Elgendy SM, Altell AT, Omar HA. The dynamic association between COVID-19 and chronic disorders: an updated insight into prevalence, mechanisms and therapeutic modalities. *Infect Genet Evol*. 2021;87:104647.
 35. Nikoloski Z, Alqunaibet AM, Abdulrahman Alfawaz R, Almudarra SS, Herbst CH, El-Saharty S, et al. Covid-19 and non-communicable diseases: evidence from a systematic literature review. *BMC Public Health*. 2021;21:1068.
 36. Islam JY, Vidot DC, Camacho-Rivera M. Determinants of COVID-19 preventive behaviours among adults with chronic diseases in the USA: an analysis of the nationally representative COVID-19 impact survey. *BMJ Open*. 2021;11:e044600.
 37. Camacho-Rivera M, Islam JY, Vidot DC. Associations between chronic health conditions and COVID-19 preventive behaviors among a nationally representative sample of U.S. adults: an analysis of the COVID Impact Survey. *Health Equity*. 2020;4:336–44.
 38. Sayampanathan AA, Heng CS, Pin PH, Pang J, Leong TY, Lee VJ. Infectivity of asymptomatic versus symptomatic COVID-19. *Lancet*. 2021;397:93–4.
 39. Guosheng Y, Jin H. Comparison of transmissibility of coronavirus between symptomatic and asymptomatic patients: reanalysis of the Ningbo COVID-19 data. *JMIR Public Health Surveill*. 2020;6:e19464.
 40. Kronbichler A, Kresse D, Yoon S, Lee KH, Effenberger M, Shin JI. Asymptomatic patients as a source of COVID-19 infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;98:180–6.

The Role of High Flow Nasal Oxygen in the Management of Severe COVID-19: A Systematic Review



O Papel do Oxigénio Nasal de Alto Fluxo no Tratamento da COVID-19 Grave: Uma Revisão Sistemática

Themistoklis PARASKEVAS¹, Eleousa OIKONOMOU¹, Maria LAGADINO¹, Vasileios KARAMOUZOS², Nikolaos ZAREIFOPOULOS¹, Despoina SPYROPOULOU³, Dimitrios VELISSARIS^{✉1}
Acta Med Port 2022 Jun;35(6):476-483 ▪ <https://doi.org/10.20344/amp.16686>

ABSTRACT

Introduction: Oxygen therapy remains the cornerstone for managing patients with severe SARS-CoV-2 infection and several modalities of non-invasive ventilation are used worldwide. High-flow oxygen via nasal cannula is one therapeutic option which may in certain cases prevent the need of mechanical ventilation. The aim of this review is to summarize the current evidence on the use of high-flow nasal oxygen in patients with severe SARS-CoV-2 infection.

Material and Methods: We conducted a systematic literature search of the databases PubMed and Cochrane Library until April 2021 using the following search terms: "high flow oxygen and COVID-19" and "high flow nasal and COVID-19".

Results: Twenty-three articles were included in this review, in four of which prone positioning was used as an adjunctive measure. Most of the articles were cohort studies or case series. High-flow nasal oxygen therapy was associated with a reduced need for invasive ventilation compared to conventional oxygen therapy and led to an improvement in secondary clinical outcomes such as length of stay. The efficacy of high-flow nasal oxygen therapy was comparable to that of other non-invasive ventilation options, but its tolerability is likely higher. Failure of this modality was associated with increased mortality.

Conclusion: High flow nasal oxygen is an established option for respiratory support in COVID-19 patients. Further investigation is required to quantify its efficacy and utility in preventing the requirement of invasive ventilation.

Keywords: Cannula; COVID-19; Critical Care; Noninvasive Ventilation; Oxygen/therapeutic use; Respiration, Artificial; Respiratory Distress; Syndrome

RESUMO

Introdução: A oxigenoterapia continua a ser o pilar do tratamento de doentes com infecção grave por SARS-CoV-2 e várias modalidades de ventilação não invasiva são usadas em todo o mundo. O oxigénio de alto fluxo via cânula nasal é uma opção terapêutica que pode, em certos casos, evitar a necessidade de ventilação mecânica.

Material e Métodos: Realizámos uma pesquisa sistemática da literatura nas bases de dados PubMed e Cochrane Library até abril de 2021 usando os seguintes termos de pesquisa: "oxigénio de alto fluxo e COVID-19" e "alto fluxo nasal e COVID-19".

Resultados: Vinte e três artigos foram incluídos nesta revisão, em quatro dos quais a posição de decúbito ventral foi usada como medida adjuvante. A maioria dos artigos eram estudos de coorte ou séries de casos. A oxigenoterapia nasal de alto fluxo pode reduzir a necessidade de ventilação invasiva em comparação com a oxigenoterapia convencional e pode melhorar os resultados clínicos. A eficácia da oxigenoterapia nasal de alto fluxo é comparável à de outras opções de ventilação não invasiva, embora a sua tolerabilidade seja provavelmente superior. O insucesso dessa modalidade está associado ao aumento da mortalidade.

Conclusão: O oxigénio nasal de alto fluxo é uma opção estabelecida para suporte respiratório em doentes com COVID-19. É necessária investigação adicional para medir a sua eficácia e utilidade na prevenção da necessidade de ventilação invasiva.

Palavras-chave: Cânula; COVID-19; Cuidados Intensivos; Oxigénio/uso terapêutico; Respiração Artificial; Síndrome do Desconforto Respiratório; Ventilação não Invasiva

INTRODUCTION

Appropriate antiviral and immunomodulatory treatment in combination with respiratory support are the cornerstones of the COVID-19 therapy. Conventional respiratory support strategies have been used since the onset of the pandemic in an attempt to decrease the need for mechanical ventilation. However, despite intensive research in this field and the application of several modalities, the best option treatment, the timing of initiation, escalation and de-escalation of each type of conventional respiratory support modality is still under investigation. The benefits of such treatment could reduce many of the financial consequences of the pandemic but remain a matter of debate.

Management of critically ill COVID-19 patients with respiratory failure includes standard procedures such as limited administration of intravenous crystalloid fluids, tracheal intubation, and invasive mechanical ventilation in the event of clinical deterioration, and muscle relaxants. Protocols of administration of dexamethasone, low weight molecular heparin and pharmacological agents such as remdesivir have also been applied. Conventional treatment for COVID-19 respiratory failure includes conventional oxygen therapy through face or venturi mask, high flow nasal cannula (HFNC) oxygen delivery and non-invasive ventilation (NIV) modalities such as continuous positive airway pressure (CPAP) or bi-level

1. Department of Internal Medicine. University Hospital of Patras. Patras. Greece.

2. Intensive Care Unit. University Hospital of Patras. Patras. Greece.

3. Department of Radiation Oncology. University Hospital of Patras. Patras. Greece.

✉ **Autor correspondente:** Dimitrios Velissaris. dvelissaris@upatras.gr

Recebido/Received: 07/06/2021 - **Aceite/Accepted:** 26/08/2021 - **Publicado Online/Published Online:** 14/01/2022 - **Publicado/Published:** 01/06/2022

Copyright © Ordem dos Médicos 2022



positive- airway pressure (BiPAP) ventilation. HFNC support has been proposed as an alternative non-invasive option to support the respiratory system and reduce the need for mechanical ventilation. HFNC oxygen support is a widely used modality of delivering high concentrations of oxygen for treating patients with hypoxemic respiratory failure. This support is achieved via a device which provides humidified and heated oxygen at high flows through nasal cannulas. These cannulas can provide oxygen in concentrations between 21% and 100%, at a flow of up to 60 L/min and temperatures between 31 and 37°C. The main benefit of HFNC is that compared to other forms of oxygen supplementation, it increases patient's comfort and tolerance and does not induce claustrophobia, thus solving a frequent issue during clinical practice.

The aim of this review is to summarize the current evidence on the use of high-flow nasal oxygen in patients with severe SARS-CoV-2 infection.

MATERIAL AND METHODS

Literature search

We conducted a systematic literature search of PubMed and Cochrane Library databases through April 2021 using the following search terms: "high flow oxygen and COVID-19" and "high flow nasal and COVID-19".

Inclusion criteria

We included the intervention studies that met the following criteria: a) preliminary and clinical trials as well as case series and any observational studies that report the efficacy of high-flow oxygen therapy, alone or in combination with prone positioning, only for COVID-19; b) studies that report significant outcomes such as clinical improvement, length of stay, discharge rate, mortality rate, intubation rate and ventilator-free days; c) studies written in English; d) studies enrolling adult population. We excluded the following studies: those with no sufficient efficacy endpoints; case reports, conference abstracts, thesis, review articles, editorials, and duplicate studies.

Study selection

We performed title and abstract screening, and after that we conducted a full-text screening for eligibility.

Data extraction

For studies that report the efficacy of high-flow nasal oxygen (HFNO) therapy for COVID-19, we extracted the following data: article title, author, study type, country, number of patients, main findings.

Quality assessment.

Quality assessment of observational cohorts was performed by two independent authors using the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Form for Cohort Studies. Case series and studies that did not compare HFNO to another oxygen treatment modality were considered of poor quality (Table 1).

We decided to use a narrative synthesis of the results instead of a quantitative synthesis/meta-analysis. The reason behind this decision, is that in our exploratory search, there was a great heterogeneity in the measures of outcomes used in the studies on HFNO.

RESULTS

The systematic search yielded a total of 883 results, 327 were rejected as duplicated, 556 were screened and based on their title and abstract 141 reports were sought for retrieval. This allowed us to identify 116 successfully retrieved reports that were assessed for eligibility. After a detailed review process, 23 articles were included in this rapid review, four of which studied the combination of prone positioning and HFNO therapy. Of the 93 excluded studies, 51 studies did not meet a sufficient endpoint, three studies were written in languages other than English and 39 were case reports, reviews, editorials, comments, or guidelines (Fig. 1).

We identified eight studies that compared HFNO with another option for respiratory support (Table 2). Compared to standard oxygen therapy, HFNO leads to a significant reduction in the rate of intubation, but its effect on mortality was not clear.¹⁻³ In a study by Teng *et al* with a small number of patients (n = 22), in addition to an improvement to respiratory indexes, the researchers also found a significant decrease in lymphocytes and CRP after 72 hours of HFNO

Table 1 – Quality assessment of the included studies

First author	Quality assessment
Bonnet ¹	good
Sayan ²	good
Demoule ³	good
Teng ⁴	good
Duan ⁵	fair
Franco ⁶	good
Grieco ⁷	good
Mellado-Artigas ⁸	good
Simioli ⁹	poor
Procopio ¹⁰	poor
Guy ¹¹	poor
Panadero ¹²	poor
Xia ¹³	poor
Vianello ¹⁴	poor
Hu ¹⁵	poor
Chandel ¹⁶	poor
Patel ¹⁷	poor
Calligaro ¹⁸	poor
Lagier ¹⁹	poor
Tu ²⁰	poor
Ferrando ²¹	good
Tonelli ²²	good
Xu ²³	poor

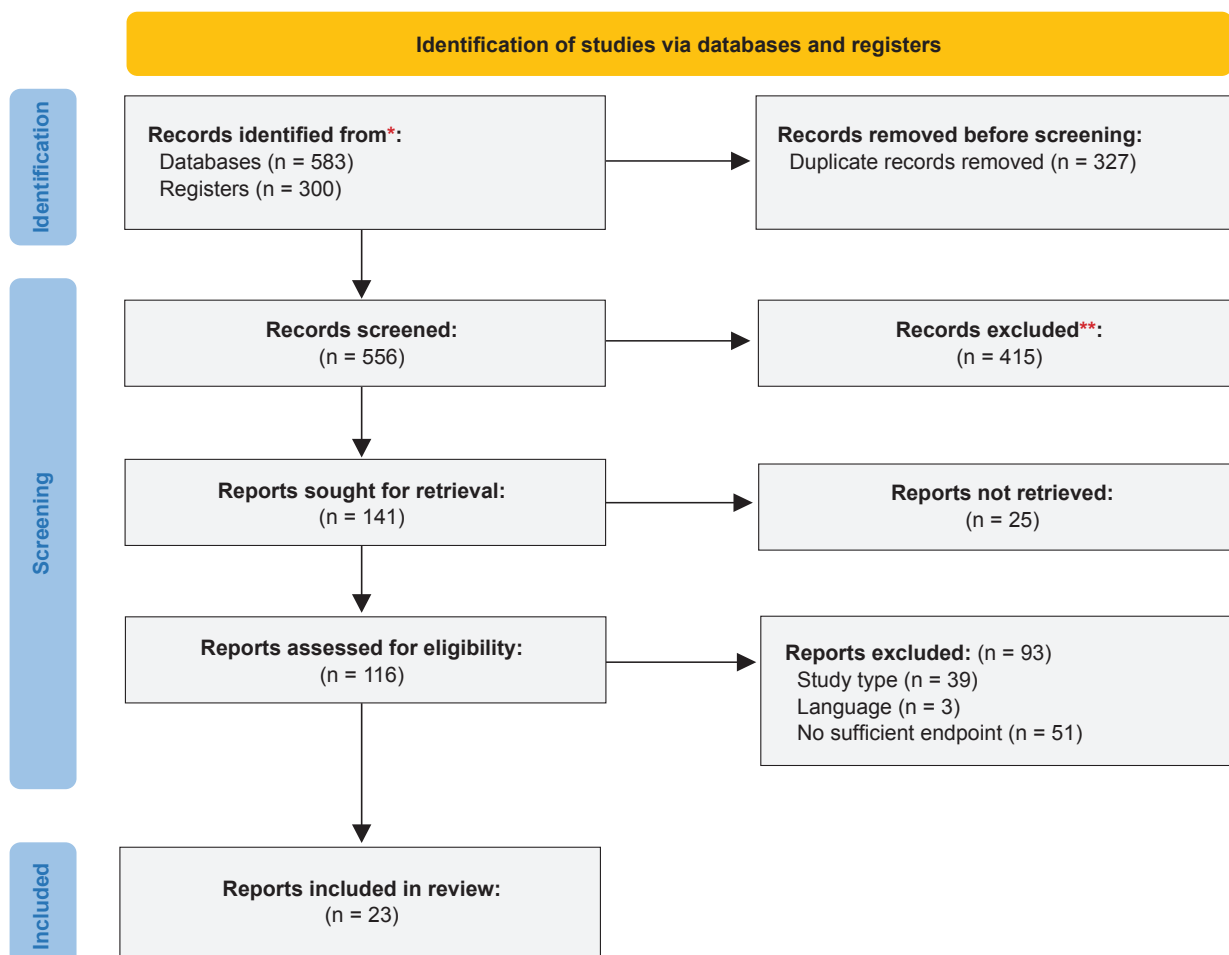


Figure 1 – Flowchart describing the literature search

* At this point, we describe the number of records that were identified using our search criteria, either in Databases such as pubmed or Registries such as <http://clinicaltrials.gov>.

** At this point, we describe the number of records that were excluded from our paper using the prespecified exclusion criteria.

treatment compared to conventional oxygen therapy.⁴ The rates of intubation and mortality did not differ between patients receiving NIV or HFNO but a randomized study reported that HFNO was associated with an increased intubation rate compared to Helmet NIV.⁵⁻⁷ Finally, patients treated with HFNO instead of being intubated early, stayed less time in the ICU and the use of this modality was associated with an increase in ventilator-free days.⁸

Additionally, 11 cohort studies and case series reported the clinical outcomes of patients receiving HFNO treatment (Table 3). Shortly after the application of HFNO, oxygenation indexes showed an upwards trend.^{9,10} The lowest percentage of HFNO failure (26%) was described in a case series of 27 patients by Guy *et al*,¹¹ while in the other included studies it ranged between 32% and 53%.¹²⁻¹⁸ Failure of this modality is consistently associated with poor prognosis in all the aforementioned studies, reaching 92% in a cohort from a resource-constrained setting by Calligaro *et al*.¹⁸ When measured between two and six hours after application of this modality, the ROX index could predict HFNO failure and need for invasive ventilation. Different cut-off points are suggested in the reviewed literature. Lagier *et al*¹⁹ reported a 36% rate of HFNO success in patients with

severe disease, who were not eligible for ICU-transfer due to comorbidities and in a case series of patients who did not tolerate CPAP or other NIV modalities, successful treatment was achieved with HFNO instead.¹⁰

High flow oxygen therapy in combination with prone positioning

Lastly, we identified four studies reporting on the clinical outcomes of the combination of HFNO combined with prone positioning (Table 4). In a case study by Tu *et al*, nine patients (mean age = 51) treated with HFNO and prone positioning were included. Each patient received a median of five prone positioning procedures, averaging two hours each.²⁰ After the first procedure, mean SpO₂ was increased from 90% ± 2% to 96% ± 3% ($p < 0.001$), and the mean PaO₂ was increased from 69 ± 10 to 108 ± 14 mmHg ($p < 0.001$). Mean PaCO₂ was also significantly decreased ($p = 0.007$).

A prospective, multicentre, observational cohort study in consecutive COVID-19 patients with acute respiratory failure (ARF) receiving support with HFNO investigated whether the combination of HFNO with awake-prone positioning prevented the need for intubation when compared to HFNO

Table 2 – Summary of studies that compared HFNO with another option for respiratory support

Title	First author	Publication date	Main finding
High flow nasal oxygen therapy to avoid invasive mechanical ventilation in SARS-CoV-2 pneumonia: a retrospective study.	Bonnet ¹	Feb 2021	High flow nasal cannula oxygen for acute respiratory failure due to COVID-19 was associated with a lower rate of invasive mechanical ventilation.
Impact of HFNC application on mortality and intensive care length of stay in acute respiratory failure secondary to COVID-19 pneumonia.	Sayan ²	May 2021	Administration of HFNC in respiratory failure secondary to COVID-19 pneumonia decreased the need for intubation and mortality.
High flow nasal cannula in critically ill patients with severe COVID-19.	Demoule ³	Oct 2020	HFNC significantly reduced intubation and subsequent invasive mechanical ventilation but did not affect case fatality
The value of high flow nasal cannula oxygen therapy in treating novel coronavirus pneumonia.	Teng ⁴	Oct 2020	In severe patients, early application of HFNO improved oxygenation and respiratory rate and reduced the length of stay in the ICU.
Use of high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in patients with COVID-19: a multicenter observational study.	Duan ⁵	Jul 2020	In critically ill patients with COVID-19 who used HFNC and NIV as first-line therapy, the duration of HFNC + NIV, intubation rate and mortality did not differ between two groups.
Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia.	Franco ⁶	Nov 2020	30-day mortality rates using HFNC, CPAP and NIV were not significantly different.
Effect of helmet noninvasive ventilation vs high-flow nasal oxygen on days free of respiratory support in patients with COVID-19 and moderate to severe hypoxemic respiratory failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial.	Grieco ⁷	May 2022 ¹	Among critically ill patients with moderate to severe hypoxemic respiratory failure due to COVID-19, helmet noninvasive ventilation, compared with high-flow nasal oxygen, resulted in no significant difference in the number of days free of respiratory support within 28 days.
High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure.	Mellado-Artigas ⁸	Feb 2021	The use of HFNO upon ICU admission in adult patients with COVID-19 related acute hypoxemic respiratory failure led to an increase in ventilator-free days and a reduction in ICU length of stay, when compared to early initiation of invasive mechanical ventilation.

alone.²¹ A total of 1076 patients with COVID-19 ARF were admitted, of which 199 patients received HFNO. Fifty-five of them (27.6%) were pronated during HFNO, while 60 (41%) and 22 (40%) patients from the HFNO and HFNO + awake-prone position groups were intubated. The results showed that the use of awake-prone position as an adjunctive therapy to HFNO did not prevent deterioration and need for intubation. Patients treated with HFNO + awake-prone position showed a trend for delay in intubation compared to HFNO alone, but the awake-prone position maneuver did not affect the 28-day mortality rate. It was concluded that in COVID-19 ARF patients who were treated with HFNO, the use of awake-prone positioning did not reduce the need for intubation or affect mortality.

A study by Tonelli *et al*,²² assessed the efficacy of prone positioning compared to standard care in patients receiving non-invasive respiratory support. From a total of 76 patients in the standard care group and 38 in the prone position group, 46 and 23 patients respectively were treated with HFNC. Patients in the prone position group were significantly younger and had worse respiratory profile. The

authors reported that awake prone positioning significantly reduced the need for endotracheal intubation in patients receiving HFNC therapy.

A retrospective observational case series was conducted by Xu *et al* which included 10 severe COVID-19 patients who received a combination of HFNC and prone positioning.²³ Compared to baseline, prone positioning led to a significant increase in PaO₂/F_{IO}2 and a slight increase in PaCO₂ (32.3 vs 29.7, $p < 0.001$). All patients enrolled in the study survived without progressing to critical condition and none required invasive ventilation.

DISCUSSION

The results of the studies included in this review are in favour of the use of HFNO in the treatment of patients with COVID-19 infection. HFNO usage is associated with a significant decrease in the rate of invasive ventilation compared to conventional oxygen therapy. Randomized controlled trials must be conducted before this modality can be confidently deemed not-inferior compared to more commonly used methods of ventilation in patients with severe disease.

Table 3 – Summary of studies that reported the clinical outcomes of patients receiving HFNO treatment, but do not compare it to another option for respiratory support

Title	First author	Publication date	Main finding
Clinical outcomes of high-flow nasal cannula in COVID-19 associated postextubation respiratory failure. A single-centre case series.	Simioli ⁹	Jan 2020	HFNO improved oxygenation and could be helpful in weaning patients.
Oxygen therapy via high flow nasal cannula in severe respiratory failure caused by SARS-CoV-2 infection: a real-life observational study.	Procopio ¹⁰	Dec 2020	HFNC can be used successfully in selected patients with COVID-19-related ARDS.
High-flow nasal oxygen: a safe, efficient treatment for COVID-19 patients not in an ICU.	Guy ¹¹	Nov 2020	The results of this single-centre study (23 out of 27 patients recovered, 19 out of 27 patients weaned from HFNO, including nine discharged) suggested that HFNO is effective.
High-flow nasal cannula for acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to COVID-19.	Panadero ¹²	Sep 2020	HFNO therapy may be used to avoid intubation or as a bridge therapy, and no increased mortality was observed secondary to the delay in intubation.
High-flow nasal oxygen in coronavirus disease 2019 patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multicenter, retrospective cohort study.	Xia ¹³	Nov 2020	HFNO failure was associated with a poor prognosis. Male and lower oxygenation at admission were the two strong predictors of HFNO failure.
High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat patients with hypoxemic acute respiratory failure consequent to SARS-CoV-2 infection.	Vianello ¹⁴	Nov 2020	HFNC may be a safe treatment for less severe patients with SARS-CoV-2 respiratory failure.
Application of high-flow nasal cannula in hypoxemic patients with COVID-19: a retrospective cohort study.	Hu ¹⁵	Dec 2020	HFNC was an effective way of respiratory support in the treatment of COVID-19 patients.
High-flow nasal cannula therapy in COVID-19: using the ROX index to predict success.	Chandel ¹⁶	Dec 2020	60% of the patients were successfully weaned from HFNC. HFNC failure was associated with a high mortality rate (45.5%), but mortality did not differ between the early and late failure groups.
Retrospective analysis of high flow nasal therapy in COVID-19-related moderate-to-severe hypoxemic respiratory failure.	Patel ¹⁷	Aug 2020	HFNO use was associated with a reduction in the rate of invasive mechanical ventilation and overall mortality in patients with COVID-19 infection.
The utility of high-flow nasal oxygen for severe COVID-19 pneumonia in a resource-constrained setting: a multi-centre prospective observational study.	Calligaro ¹⁸	Nov 2020	In a resource-constrained setting, 47% of the patients were successfully weaned from HFNO. HFNO failure was associated with increased mortality (83%).
High-flow oxygen therapy in elderly patients infected with SARS-CoV2 with a contraindication for transfer to an intensive care unit: a preliminary report.	Lagier ¹⁹	Apr 2021	Out of 44 patients who were treated with HFNO and were not eligible for ICU transfer, 36% of the patients had been weaned from HFNO and 64% had died.

Failure of this modality is associated with increased mortality, but the ROX index could potentially identify patients that will need intensification of oxygen support, early.

Some concerns have been raised regarding the increased transmission of the SARS-CoV-2 to healthcare workers when this respiratory modality is used, as well as its true efficacy in reducing the mechanical support of the respiratory function.²⁴ Clinicians are becoming more familiar with the use of HFNC in COVID-19 patients and hypoxic respiratory failure.

However, the use of personal protective equipment against SARS-CoV-2 transmission is deemed necessary when treating this group of patients. The risk of transmission is greater compared to patients treated with conventional oxygen supplementation and mechanically ventilated individuals due to increased aerosol generation. It is, however, unclear whether HFNC is associated with a higher risk of transmission compared with NIV modalities such as CPAP for which the increased rate of aerosol generation was singled out from the outset of the pandemic. The

Table 4 – Summary of studies of HFNO combined with prone positioning

Title	First author	Publication date	Main finding
Prone positioning in high-flow nasal cannula for COVID-19 patients with severe hypoxemia: a pilot study.	Tu ²⁰	May 2020	Prone positioning was safe and associated with improved oxygenation in HFNC patients with severe hypoxemia.
Awake prone positioning does not reduce the risk of intubation in COVID-19 treated with high-flow nasal oxygen therapy: a multicenter, adjusted cohort study.	Ferrando ²¹	Oct 2020	In patients with COVID-19 ARF treated with HFNO, the use of awake-PP did not reduce the need for intubation or affect mortality.
Early awake proning in critical and severe COVID-19 patients undergoing noninvasive respiratory support: a retrospective multicenter cohort study.	Tonelli ²²	Mar 2021	Prone positioning reduced the length of ICU and hospital stay, while mortality and tracheostomy rate was not significantly reduced.
Early awake prone position combined with high-flow nasal oxygen therapy in severe COVID-19: a case series.	Xu ²³	May 2020	After prone positioning, the median PaCO ₂ increased slightly [32.3 (29.3 – 34.0) vs 29.7 (28.0 – 32.0), <i>p</i> < 0.001] and the median PaO ₂ /FIO ₂ (PF) was elevated significantly.

benefits of using HFNC oxygen are the patient's respiratory work reduction and increased comfort, an increased clearance of the pharyngeal mucous secretions and provision of a positive end –expiratory pressure effect. This modality, however, is associated with increased aerosol generation and the World Health Organization (WHO) has acknowledged airborne transmission as a possible mode of transmission. In order to avoid this, the maximum possible sealing between the device and the interface of the patient as well as the use of a mask by the patient and limiting the required flow rate by applying a higher FIO₂ have been recommended. In any case, patients developing signs of clinical deterioration and increased work of breathing should immediately proceed to intubation and invasive ventilation. However, the use of HFNC in previous SARS outbreaks suggest a low risk of transmission and effectiveness in selected respiratory failure cases. A 2012 meta-analysis found no increased risk of healthcare professional infection with SARS when using this modality.²⁵

International organizations have proposed guidelines for the use of HFNC. Experts of the Assembly of Intensive Care and Rehabilitation of the Polish Respiratory Society suggest that in patients with worsening respiratory failure the use of HFNC may be an effective initial management strategy.²⁶ The German Respiratory Society has also developed treatment strategies for these patients. In those who do not improve clinically or as assessed by arterial blood gas measurements, escalation to more advanced conventional treatment is indicated with the use of CPAP or non-invasive ventilation before intubation.²⁷ A position paper of the Respiratory Support and Chronic Care Group of the French Society of Respiratory Diseases proposes the use of HFNC as part of the conventional respiratory support techniques as a first line therapy outside the ICU, especially in cases where resources are limited or if there is no immediate access to invasive ventilation.²⁸

Awake prone positioning has emerged as a promising adjunctive therapy in non-intubated COVID-19 patients, but the efficacy of prone positioning combined with HFNO has not been systematically investigated. By reducing the pleural pressure gradient from non-dependent to dependent regions, dorsal lung regions are recruited, and lung perfusion is subsequently redistributed, leading to improved oxygenation.²⁹ In fact, the studies included in this review show an improvement in the respiratory profile of patients after prone positioning manoeuvres and a reduction of the intubation rate. More clinical trials must be performed on this subject before conclusions can be drawn, but prone positioning appears to be a safe adjunctive treatment to HFNO therapy.

Despite the encouraging evidence of the efficacy of HFNC, there is a lack of uniformity in clinical practice. On this matter, Subramaniam reports significant variations in practice among first responders and private hospital doctors, with the latter being less comfortable using HFNO in neutral pressure rooms.³⁰ This could be indicative of the controversial evidence on the safety of HFNC for healthcare workers. Some studies concluded that HFNC benefits patients without increasing the risk of contamination compared to standard oxygen mask, provided that precautionary measures have been taken,³¹ but Elshof *et al*³² argue that the issue of HFNC-generated droplet aerodynamics might be more complicated. The current literature considers the use of a medical mask over the HFNC device as the main precautionary measure against droplet dispersion and a recently published study reported that this method almost completely suppresses dispersion induced by coughing.³³ An environmental study by Ahn *et al* found extensive contamination in the room of a patient receiving NIV and HFNC, and even viable viruses on contaminated surfaces.³⁴ Therefore, future experimental and clinical research should focus not only on the benefits of this modality, but also on its safety for healthcare workers.

The main limitation of this review is that a quantitative synthesis was not conducted and, as far as the efficacy of HFNO is concerned, multiple measures of outcomes were reported, and different comparators were used by the included studies. However, we have excluded studies with conditions other than COVID-19, thus limiting the amount of heterogeneity to some extent.

CONCLUSION

High flow nasal cannula oxygen is now recognised as an effective option of respiratory support in COVID-19 patients. Further investigation is required to determine its efficacy compared to other non-invasive modalities and whether its use could prevent the need for mechanical ventilation.

AUTHORS CONTRIBUTION

TP: Literature review and analysis, draft of the manuscript.

EO: Literature review and analysis, critical review of the manuscript.

ML, NZ, DS: Literature review, critical review of the manuscript.

VK: Design of the review, critical review of the manu-

script.

DV: Conception and design of the review, draft of the manuscript.

PROTECTION OF HUMAN SUBJECTS

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 issued by World Medical Association updated in 2013.

DATA CONFIDENTIALITY

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

COMPETING INTERESTS

The authors report no competing interests.

FUNDING SOURCES

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

REFERENCES

- Bonnet N, Martin O, Boubaya M, Levy V, Ebstein N, Karoubi P, et al. High flow nasal oxygen therapy to avoid invasive mechanical ventilation in SARS-CoV-2 pneumonia: a retrospective study. *Ann Intensive Care*. 2021;11:37.
- Sayan İ, Altınay M, Çınar AS, Türk HŞ, Peker N, Şahin K, et al. Impact of HFNC application on mortality and intensive care length of stay in acute respiratory failure secondary to COVID-19 pneumonia. *Heart Lung*. 2021;50:425-9.
- Demoule A, Vieillard Baron A, Darmon M, Beurton A, Géri G, Voiriot G, et al. High-flow nasal cannula in critically ill patients with severe COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:1039-42.
- Teng XB, Shen Y, Han MF, Yang G, Zha L, Shi JF. The value of high-flow nasal cannula oxygen therapy in treating novel coronavirus pneumonia. *Eur J Clin Invest*. 2021;51:e13435.
- Duan J, Chen B, Liu X, Shu W, Zhao W, Li J, et al. Use of high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in patients with COVID-19: A multicenter observational study. *Am J Emerg Med*. 2020; 2021;46:276-81.
- Franco C, Facciolo N, Tonelli R, Dongilli R, Vianello A, Pisani L, et al. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia. *Eur Respir J*. 2020;56:2002130.
- Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, Rosà T, Spadaro S, Bitondo MM, et al. Effect of helmet noninvasive ventilation vs high-flow nasal oxygen on days free of respiratory support in patients with COVID-19 and moderate to severe hypoxemic respiratory failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325:1731-43.
- Mellado-Artigas R, Ferreyro BL, Angrimán F, Hernández-Sanz M, Arruti E, Torres A, et al. High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure. *Crit Care*. 2021;25:58.
- Simioli F, Annunziata A, Langella G, Polistina GE, Martino M, Fiorentino G. Clinical outcomes of high-flow nasal cannula in COVID-19 associated postextubation respiratory failure. A single-centre case series. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2020;52:373-6.
- Procopio G, Cancelliere A, Trearichi EM, Mazzitelli M, Arrighi E, Perri G, et al. Oxygen therapy via high flow nasal cannula in severe respiratory failure caused by Sars-Cov-2 infection: a real-life observational study. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620963016.
- Guy T, Créac'hcadec A, Ricordel C, Salé A, Amouat B, Bizet JL, et al. High-flow nasal oxygen: a safe, efficient treatment for COVID-19 patients not in an ICU. *Eur Respir J*. 2020;56:2001154.
- Panadero C, Abad-Fernández A, Rio-Ramirez MT, Acosta Gutierrez CM, Calderon-Alcala M, Lopez-Riolobos C, et al. High-flow nasal cannula for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) due to COVID-19. *Multidiscip Respir Med*. 2020;15:693.
- Xia J, Zhang Y, Ni L, Chen L, Zhou C, Gao C, et al. High-flow nasal oxygen in coronavirus disease 2019 patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multicenter, retrospective cohort study. *Crit Care Med*. 2020;48:e1079-86.
- Vianello A, Arcaro G, Molena B, Turato C, Sukthi A, Guarnieri G, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat patients with hypoxemic acute respiratory failure consequent to SARS-CoV-2 infection. *Thorax*. 2020;75:998-1000.
- Hu M, Zhou Q, Zheng R, Li X, Ling J, Chen Y, et al. Application of high-flow nasal cannula in hypoxemic patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2020;20:324.
- Chandel A, Patolia S, Brown AW, Collins AC, Sahjwani D, Khangoor V, et al. High-flow nasal cannula therapy in COVID-19: using the ROX index to predict success. *Respir Care*. 2021;66:909-19.
- Patel M, Gangemi A, Marron R, Chowdhury J, Yousef I, Zheng M, et al. Retrospective analysis of high flow nasal therapy in COVID-19-related moderate-to-severe hypoxaemic respiratory failure. *BMJ Open Respir Res*. 2020;7:e000650.
- Calligaro GL, Lalla U, Audley G, Gina P, Miller MG, Mendelson M, et al. The utility of high-flow nasal oxygen for severe COVID-19 pneumonia in a resource-constrained setting: a multi-centre prospective observational study. *EclinicalMedicine*. 2020;28:100570.
- Lagier JC, Amrane S, Mailhe M, Gannier M, Arlotto S, Gentile S, et al. High-flow oxygen therapy in elderly patients infected with SARS-CoV2 with a contraindication for transfer to an intensive care unit: A preliminary report. *Int J Infect Dis*. 2021;108:1-3.
- Tu GW, Liao YX, Li QY, Dong H, Yang LY, Zhang XY, et al. Prone positioning in high-flow nasal cannula for COVID-19 patients with severe hypoxemia: a pilot study. *Ann Transl Med*. 2020;8:598.
- Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Adalia R, et al. Awake prone positioning does not reduce the risk of intubation in COVID-19 treated with high-flow nasal oxygen therapy: a multicenter, adjusted cohort study. *Crit Care*. 2020;24:597.
- Tonelli R, Pisani L, Tabbi L, Comellini V, Prediletto I, Fantini R, et al. Early awake proning in critical and severe COVID-19 patients undergoing noninvasive respiratory support: a retrospective multicenter cohort study. *Pulmonology*. 2021 (in press). doi: 10.1016/j.pulmoe.2021.03.002.

23. Xu Q, Wang T, Qin X, Jie Y, Zha L, Lu W. Early awake prone position combined with high-flow nasal oxygen therapy in severe COVID-19: a case series. *Crit Care*. 2020;24:250.
24. Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8:433-4.
25. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva C, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7:e35797.
26. Czajkowska-Malinowska M, Kania A, Kuca PJ, Nasiłowski J, Skoczyński S, Sokołowski R, et al. Treatment of acute respiratory failure in the course of COVID-19. Practical hints from the expert panel of the Assembly of Intensive Care and Rehabilitation of the Polish Respiratory Society. *Adv Respir Med*. 2020;88:245-66.
27. Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T, Randerath WJ, Bauer T, Geiseler J, et al. Position paper for the state-of-the-art application of respiratory support in patients with COVID-19. *Respiration*. 2020;99:521-42.
28. Rabec C, Gonzalez-Bermejo J, Respiratory Support Chronic Care Group AVO2 of the French Society of Respiratory Diseases SPLF; GAVO2 collaborators. Respiratory support in patients with COVID-19 (outside intensive care unit). A position paper of the Respiratory Support and Chronic Care Group of the French Society of Respiratory Diseases. *Respir Med Res*. 2020;78:100768.
29. Pelosi P, Caironi P, Taccone P, Brazzi L. Pathophysiology of prone positioning in the healthy lung and in ALI/ARDS. *Minerva Anesthesiol*. 2001;67:238-47.
30. Subramaniam A, Haji JY, Kumar P, Ramanathan K, Rajamani A. Noninvasive oxygen strategies to manage confirmed COVID-19 patients in Indian intensive care units: a survey. *Indian J Crit Care Med*. 2020;24:926-31.
31. Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. *Eur Respir J*. 2020;55:2000892.
32. Elshof J, Hebbink R, Duiverman ML, Hagmeijer R. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: risk of bio-aerosol dispersion. *Eur Respir J*. 2020;56:2003004.
33. Hamada S, Tanabe N, Inoue H, Hirai T. Wearing of medical mask over the high-flow nasal cannula for safer oxygen therapy in the COVID-19 era. *Pulmonology*. 2021;27:171-3.
34. Ahn JY, An S, Sohn Y, Cho Y, Hyun JH, Baek YJ, et al. Environmental contamination in the isolation rooms of COVID-19 patients with severe pneumonia requiring mechanical ventilation or high-flow oxygen therapy. *J Hosp Infect*. 2020;106:570-6.

A Difficult Diagnosis of Plasmodium ovale Malaria

Um Diagnóstico Difícil de Malária por Plasmodium ovale



Ana SANTOS-REIS¹, Jaime NINA^{1,2,3}

Acta Med Port 2022 Jun;35(6):484-487 • <https://doi.org/10.20344/amp.15814>

ABSTRACT

Malaria is a major cause of suffering, disease, and death worldwide and is considered the most important of all human parasitic diseases. Malaria is still endemic in most tropical and sub-tropical areas and globalization has contributed to an increase of imported cases around the world. We report a *Plasmodium ovale* infection in a traveler with recent return from a long land trip across West Africa. He declared adherence to mefloquine chemoprophylaxis only at the start of the trip. Initially, he was seen at two different hospitals and in both he was screened for malaria by microscopy and rapid diagnostic test, but his diagnosis was not confirmed. The traveler was then diagnosed at our hospital with a malaria infection by *Plasmodium ovale*. Complete blood count showed mild anemia, but leukocytes and platelets were already normal. Symptoms resolved in 24 hours after treatment started. Microscopy of stained blood films remains the gold standard for malaria diagnosis, which is critically dependent on trained eyes. In non-endemic regions with few cases during the year, training programs in malaria microscopy are crucial. The aim is to prevent the reintroduction of malaria in Europe, reduce individual morbidity and suffering, and thus contribute towards reduction in deaths caused by this disease.

Keywords: Europe; Malaria/diagnosis; Malaria/therapy; Plasmodium ovale; Portugal; Travel

RESUMO

A malária é uma das principais causas de sofrimento, doença e morte no mundo e é considerada a mais importante doença parasitária em humanos. A malária ainda é endêmica na maioria das áreas tropicais e sub-tropicais e a globalização tem contribuído para o aumento de casos em todo o mundo. Relatamos um caso de infeção por *Plasmodium ovale* num viajante com regresso recente de uma viagem por terra por vários países de África Ocidental. O viajante aderiu à profilaxia com mefloquina apenas no início da viagem. Já em Portugal, sentindo-se doente, febril, dirigiu-se a dois hospitais, onde realizou despiste para malária por microscopia e teste rápido, que foram descritos como negativos. Posteriormente, o viajante dirigiu-se ao nosso serviço onde foi diagnosticada uma infeção de malária por *Plasmodium ovale*. Os achados analíticos revelaram uma contagem de leucócitos normal, anemia moderada e, uma contagem de plaquetas já normal. Os sintomas terminaram com apenas 24 horas de tratamento. O método de referência do diagnóstico de malária continua a ser a microscopia, que é altamente dependente da experiência do pessoal do laboratório. Em regiões não endémicas com poucos casos durante o ano, é essencial promover e manter programas de capacitação em microscopia para prevenir a reintrodução da malária na Europa, diminuir a morbilidade e o sofrimento, e contribuir assim, para a redução do número de mortes pela doença.

Palavras-chave: Europa; Malaria/diagnóstico; Malaria/tratamento; Plasmodium ovale; Portugal; Viagem

INTRODUCTION

Malaria is a major cause of suffering, disease and death worldwide and it is considered the most important of all human parasitic diseases. Malaria is still endemic in most tropical and sub-tropical areas and globalization has contributed to an increase of imported cases around the world. Malaria was successfully eradicated from Portugal, with the last endemic case in 1959, and that was acknowledged by the World Health Organization in 1973.¹ Since then, all malaria cases were imported, mainly from the former Portuguese colonies in Africa. By far, *Plasmodium falciparum* malaria is the most common, but non-*falciparum* malaria is diagnosed in about 25% of the cases, both in Portugal and in Europe.²

Human malaria is caused by any one of five *Plasmodium* species, *P. falciparum* (*P.f.*), *P. malariae* (*P.m.*), *P. vivax* (*P.v.*), *P. ovale* ssp. (*P.o.*) and *P. knowlesi* (*P.k.*).³ *Plasmodium ovale* malaria has two sympatric species, i.e. two sub-population/variant types of the same parasite species that share the same epidemiology, morphology, are

non-recombining species but their discrimination is possible through molecular methods), namely *Plasmodium ovale curtisi* (classic type) and *Plasmodium ovale wallikeri* (variant type).⁴ *P. ovale* is endemic in all of Africa South of the Sahara desert, South Asia and islands of the Western Pacific.⁵⁻⁶ It is relatively unusual outside of Africa, and severe illness or death are most uncommon.⁷⁻⁸ Malaria can be avoided by travelers using two approaches: chemoprophylaxis and protection against mosquito bites. The protection against mosquito bites includes the use of clothes that cover most of the body, use of insect repellent in the exposed skin, and use of mosquito nets (with long-lasting insecticide). The hallmark of malaria symptoms is rigors, fever and profuse sweats characterize the paroxysm (malaria attack), comprising three successive stages, including the cold stage, hot stage and sweating stage. However, clinical manifestations might be non-specific and confused with a flu-like illness.

Clinically suspicious cases of malaria should be

1. Global Health and Tropical Medicine. Instituto de Higiene e Medicina Tropical. Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa. Portugal.

2. Infectious and Tropical Diseases Department. Hospital Egas Moniz. Centro Hospitalar Lisboa Ocidental. Lisboa. Portugal.

3. NOVA Medical School. Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Ana Santos Reis. anareis@ihmt.unl.pt

Recebido/Received: 27/01/2021 - **Aceite/Accepted:** 31/03/2021 - **Publicado Online/Published Online:** 12/05/2021 - **Publicado/Published:** 01/06/2022

Copyright © Ordem dos Médicos 2022



confirmed by diagnostic laboratory tests: microscopy, rapid diagnostic test and/or polymerase chain reaction (PCR). Microscopy remains the gold standard to detect, identify, quantify parasite density, and characterize parasite morphology, allowing to differentiate parasite species through a blood films.⁹ However, it has important disadvantages, namely being time consuming and requiring trained eyes, especially at low parasite density.¹⁰ Despite these disadvantages, microscopy remains the best method for malaria diagnosis.

We report a clinical case of *Plasmodium ovale*.

CASE REPORT

A healthy 39-year-old Portuguese man with high fever was seen at the outpatient clinic of the Infectious and Tropical Medicine department of Egas Moniz Hospital. He reported having just arrived from a two month long land trip across West Africa (Mauritania, Senegal, Gambia, Guinea-Bissau, Guinea-Conakry, Ivory Coast and Mali). He had already been seen at the emergency department of two other Portuguese hospitals, complaining that his symptoms were suggestive of malaria and was discharged from both with

laboratory results reported as negative. He said that during his trip he slept in his car or in a camping tent. He had started mefloquine chemoprophylaxis but stopped after a neuropsychiatric adverse reaction. He had never been diagnosed with malaria, even after short stays in Africa, South America and Southeast Asia.

The general laboratory results had only showed moderate anaemia and leukopenia (at the three hospitals). Rapid diagnostic tests were always negative. The microscopy examination showed one trophozoite, with morphology compatible with *Plasmodium ovale* ssp., and a schizont and a gametocyte were also seen. Parasite density was estimated to be 7 parasites/ μ L of *Plasmodium ovale* ssp. (Fig. 1). Molecular testing by nested PCR and Sanger sequencing was performed to confirm the diagnosis to mono-infection from *Plasmodium ovale wallikeri* (Fig. 2).^{11,12}

The patient was treated with dihydroartemisinin-piperaquine for three consecutive days, with apyrexia in 24 hours. Later on, the patient was treated with primaquine 30 mg daily for 14 days, to avoid future relapses, and he had no further febrile episodes, until now, after 23 months.

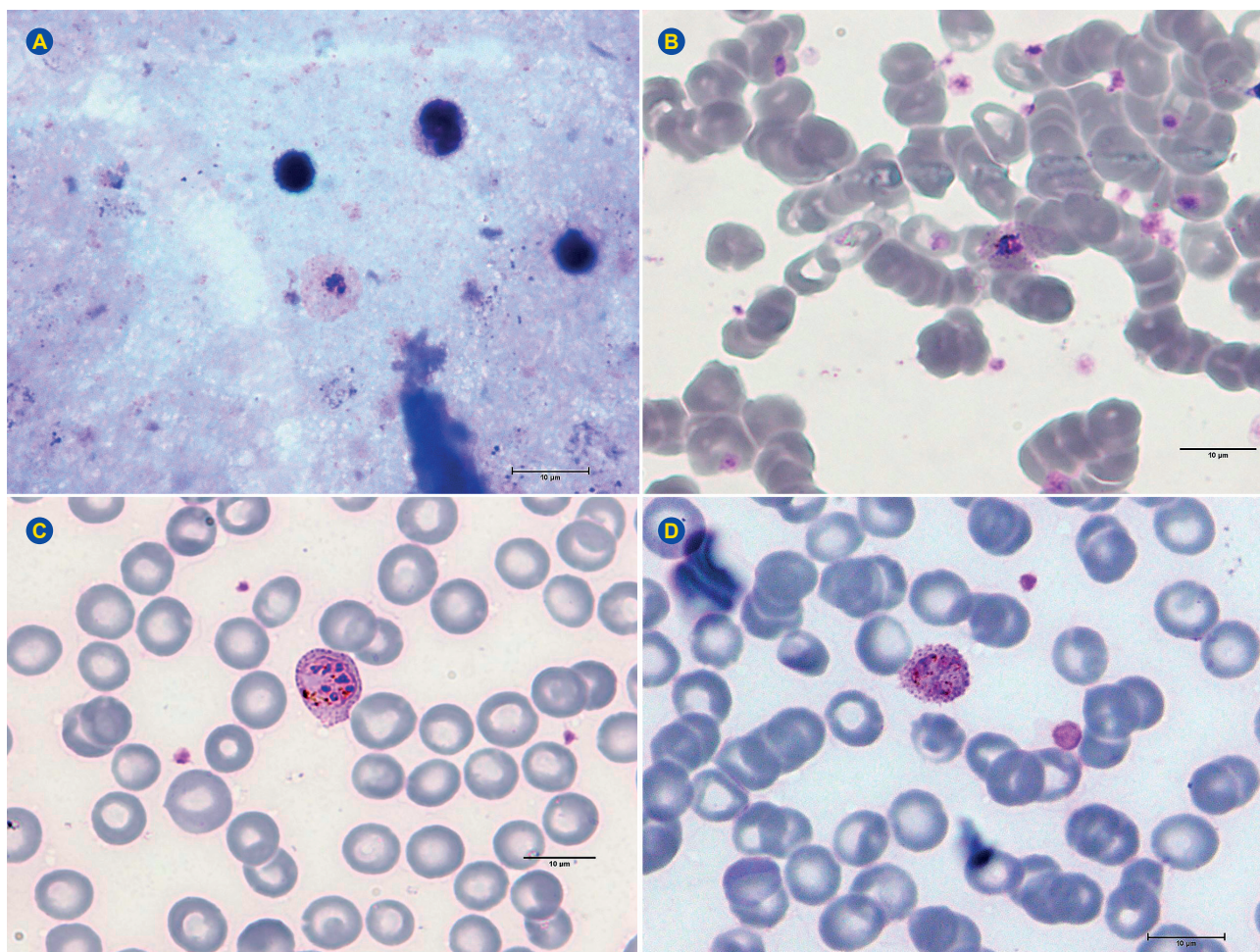


Figure 1 – *Plasmodium ovale* ssp. parasites Giemsa-stained blood films of case report (magnification 1.000 X).

(A) Thick blood with ring trophozoite, (B) Thin blood, compact trophozoite with RBC fimbriated edges and Schüffner stipplings, (C) Thin blood, schizont with hemozoin, Schüffner stipplings and seven distinctive merozoites inside. (D) Thin blood, gametocyte in infected red blood cell show some fimbriation and pigment is scattered throughout the cytoplasm.

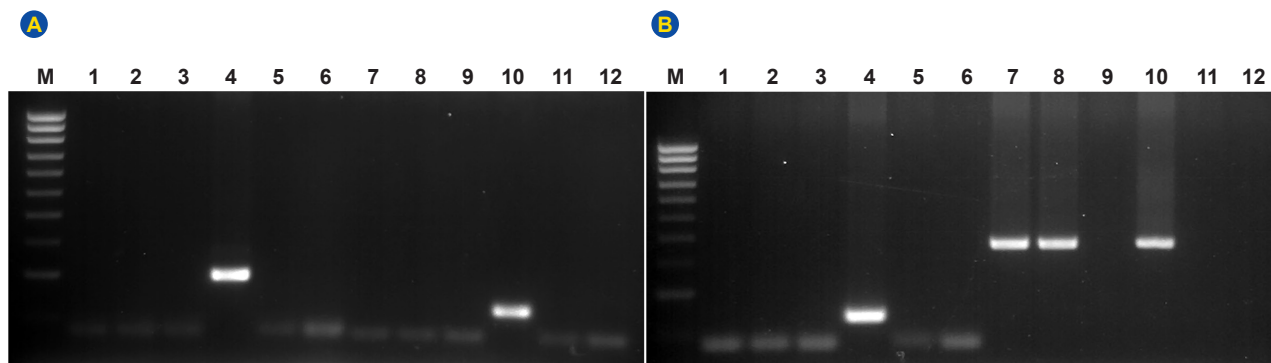


Figure 2 – PCR products (second reaction with species-specific primers) of the SSU rRNA gene of *Plasmodium* spp. were visualized on 2% agarose gel.

(A) M- Molecular marker 100 bp ladder (upper 1000 bp; lower 100 bp); Lane 1 to 6 PCR products with specific primers of *P. falciparum*: 1, 2 are product of amplification from duplicated sample; 3 is negative control of extraction, 4 is DNA positive control of *P. f.* (205 bp), 5 and 6 are negative control of *P. f.*, in the first and second PCR reaction respectively; lane 7 to 12 PCR products with specific primers of *P. vivax*: 7 and 8 are product of amplification from duplicated sample; 9 is negative control of extraction, 10 is DNA positive control of *P. v.* (120 bp), 11 and 12 are negative control of *P. v.*, in the first and second PCR reaction respectively; (B) M- Molecular marker 100 bp ladder (upper 1000 bp; lower 100 bp), Lane 1 to 6 PCR products with specific primers of *P. malariae*: 1, 2 are product of amplification from duplicated sample; 3 is negative control of extraction, 4 is DNA positive control of *P. m.* (144 bp), 5, 6 are negative control of *P. m.* in the first and second PCR reaction respectively; lane 7 to 12 PCR products with specific primers of *P. ovale* ssp.: 7, 8 are product of amplification from duplicated sample; 9 is negative control of extraction, 10 is DNA positive control of *P. o.* (375 bp), 11 and 12 are negative control of *P. o.* in the first and second PCR reaction, respectively.

DISCUSSION

Our case illustrates the difficulty in diagnosing non-*falciparum* malaria in non-endemic countries, both for clinicians and for laboratory staff.¹ *P. ovale* is believed to be the most difficult of malaria species to identify because of usual low parasite density and some morphologic similarities with *P. vivax* and *P. malariae*. Microscopy is time consuming and requires technical expertise, and it is easy to miss the small number of parasites present. Furthermore, most RDTs are optimized to *P. falciparum* malaria and are usually negative for non-*falciparum* species as *P. ovale*, due to low sensitivity for this parasite.^{6,13} Clinical suspicion for malaria increased since the patient was a healthy heavily exposed person (sleeping in the car or under the stars), with partial chemoprophylaxis, fever episodes, plus suggestive complete blood count (CBC) results. Even if not specific, useful clues for a suspected diagnosis of malaria may be apparent on CBC: leucopenia, anaemia or thrombocytopenia.^{6,13-15} Thrombocytopenia is usually present in early acute malaria, and the platelet count can then rebound at the same time as parasite density starts to decline. In this kind of situation, reexamination of the blood's films should be done, trying to exclude missed malaria parasites. If clinical suspicion persists, blood film repetition at 12h and 24h after the first microscopy observation is recommended to rule out malaria.¹⁶ It is important to improve the quality of malaria diagnosis, because misdiagnosis in non-*falciparum* malaria presents both an individual and collective risk. Misdiagnosis and/or incomplete treatment could promote routes of transmission by transfusion, post-transplant, and congenital malaria.^{17,18} The access to travel advice can improve the knowledge about the exposure risk and adherence to chemoprophylaxis in order to ensure great protection for the health of travelers. *Anopheles atroparvus* is the dominant malaria

vector across Europe and it is a competent vector of some strains of *Plasmodium* sp. with potential local transmission. Local malaria transmission has been reported in several countries in Europe caused mainly by *P. vivax*, and a few cases by *P. falciparum*. Ecological changes in vectors due to rising temperature, low adherence to chemoprophylaxis, and malaria gametocyte carriers are essential ingredients to re-establish the vector, parasite and human host cycle.

Globalization, global warming and mass air travel conspire to introduce new challenges in healthcare services in non-endemic malaria regions. Maintaining expertise in malaria diagnosis by microscopy is crucial. It is the only method able to cover all *Plasmodium falciparum* and non-*falciparum* malaria cases quickly in emergency settings. The creation of a Portuguese and/or European network to share case reports and threats to malaria diagnosis would promote a better training/expertise in this diagnosis. Excellent communication between physicians and laboratory staff is key to encourage exhaustive observation of blood films. Furthermore, repeat of blood collection is recommended to guarantee confidence in results, in all suspected malaria cases and even in cases with unsuspecting initial fever. Both rigorous implementation of training in malaria microscopy and routine microscopy quality control are the only way to avoid misdiagnosis and/or delays in malaria diagnosis, resulting in adverse clinical outcomes. In addition, they are important to reduce the danger of reintroduction of malaria in Europe.

AUTHORS CONTRIBUTION

ASR, JN: Both authors had the same intellectual contribution for the conception and design of the article; data analysis and interpretation; draft of the manuscript; critical review, approval of the final version.

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 2013.

DATA CONFIDENTIALITY

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

PATIENT CONSENT

Informed consent for publication of his Case Report was given by the patient.

COMPETING INTERESTS

The authors have declared that no competing interests exist.

FUNDING SOURCES

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

REFERENCES

- Fonseca AG, Dias SS, Baptista JL, Torgal J. The burden of imported malaria in Portugal 2003 to 2012. *J Travel Med.* 2014;21:353-6.
- Ruas R, Pinto A, Nuak J, Sarmento A, Abreu C. Non-falciparum malaria imported mainly from Africa: a review from a Portuguese hospital. *Malar J.* 2017;16:298.
- Sutherland CJ, Tanomsing N, Nolder D, Oguike M, Jennison C, Pukrittayakamee S, et al. Two nonrecombining sympatric forms of the human malaria parasite *Plasmodium ovale* occur globally. *J Infect Dis.* 2010;201:1544-50.
- Alemu A, Fuehrer HP, Getnet G, Tessema B, Noedl H. *Plasmodium ovale curtisi* and *Plasmodium ovale wallikeri* in North West Ethiopia. *Malar J.* 2013;12:346.
- Okafor CN, Finnigan NA. *Plasmodium ovale* malaria. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021.
- Guerra RI, Ore M, Valdivia HO, Bishop DK, Ramos M, Mores CM, et al. Cluster of the first reported *Plasmodium Ovale* Spp. infections in Peru occurring among returning UN peace-keepers, a review of epidemiology, prevention and diagnostic challenges in nonendemic regions. *Malar J.* 2019;18:176.
- Tomar LR, Giri S, Baudhdh NK, Jhamb R. Complicated malaria: a rare presentation of *Plasmodium ovale*. *Trop Doct.* 2015;45:140-2.
- Strydom KA, Ismail F, Freaun J. *Plasmodium ovale*: a case of not-so-benign tertian malaria. *Malar J.* 2014;13:85.
- World Health Organization. Universal access to malaria diagnostic testing: an operational manual. Geneva: WHO; 2011.
- Wongsrichanalai C, Barcus MJ, Muth S, Sutamihardja A, Wernsdorfer WH. A review of malaria diagnostic tools: microscopy and rapid diagnostic test (RDT). *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77:119-27.
- Snounou G, Viriyakosol S, Zhu XP, Jarra W, Pinheiro I, do Rosario VE, et al. High sensitivity of detection of human malaria parasites by the use of nested polymerase chain reaction. *Mol.Biochem. Parasitol.* 1993;61:315-20.
- Dinko B, Oguike MC, Larbi JÁ, Bousema T, Sutherland CJ. Persistent detection of *Plasmodium falciparum*, *P.malariae*, *P.ovale curtisi* and *P. ovale wallikeri* after ACT treatment of asymptomatic Ghanaian school-children. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* 2013;3:45-50.
- Philip KE, Baddeley R, Jenkins M, Bovill B. Fever in the returning traveler: the importance of sensitivity. *BMJ Case Report.* 2015:bcr2014209140.
- Akinosoglou KS, Solomou EE, Gogos CA. Malaria: a haematological disease. *Hematology.* 2012;17:106-14.
- White NJ. Malaria and anaemia. *Malar J.* 2018;17:371.
- Bailey JW, Williams J, Bain BJ, Parker-Williams, Chiodini PL. General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guideline: the laboratory diagnosis of malaria. *Br J Haematol.* 2013; 163:573-80.
- Velasco E, Gomez-Barroso D, Varela C, Diaz O, Cano R. Non-imported malaria in non-endemic countries: a review cases of Spain. *Malar J.* 2017;16:260.
- Martin-Dávila P, Norman F, Fortun-Abete J, Píris M, Lovatti R, Rubio JM, et al. Donor-derived multiorgan transmission of mixed *P.malariae* and *P.ovale* infection: Impact of globalization on post-transplant infections. *Transplant Infectious Disease.* 2018;20:2938-49.

Salvage Robotic-Assisted Seminal Vesiculectomy for Merkel Cell Carcinoma Metastasis

Vesiculectomia Seminal Robótica de Salvação em Metástase de Carcinoma de Células de Merkel



Luísa Jerónimo ALVES¹, Bruno GRAÇA², Kris MAES²
Acta Med Port 2022 Jun;**35**(6):488-491 • <https://doi.org/10.20344/amp.15925>

ABSTRACT

A 71-year-old male presented with Merkel cell carcinoma along with inguinal lymph node involvement (stage III). The patient was proposed for systemic treatment followed by inguinal lymphadenectomy and adjuvant radiotherapy. During the follow-up period, recurrences were documented (lymphatic and visceral) and were treated with salvage surgery and radiotherapy. On the fifth year of follow-up the patient was diagnosed with a metastasis in the right seminal vesicle and underwent stereotactic body radiation therapy. Two-years later, tumor recurrence in the right seminal vesicle was managed with salvage robotic assisted seminal vesiculectomy. Advanced stages of Merkel cell carcinoma have a poor outcome and salvage treatments should be tailored to each patient. A multidisciplinary approach was crucial in achieving successful outcomes. The patient is still recurrence free twenty-four months after surgery. To the best of our knowledge, this is the first publication reporting a seminal vesical Merkel cell metastasis.

Keywords: Carcinoma, Merkel Cell/therapy; Neoplasm Metastasis/surgery; Robotics; Seminal Vesicles/surgery

RESUMO

Doente do sexo masculino de 71 anos, com carcinoma de células de Merkel com metastização ganglionar inguinal (estádio III), submetido a terapêutica sistémica seguida de linfadenectomia inguinal e radioterapia adjuvante. Durante o seguimento, todas as recorrências foram tratadas com radioterapia ou cirurgia de salvação. Cinco anos após o diagnóstico inicial, o doente foi diagnosticado com uma metástase na vesícula seminal direita, tendo sido tratado com radioterapia estereotáxica corporal. Dois anos mais tarde, por nova recorrência do tumor na vesícula seminal direita, foi submetido a uma vesiculectomia seminal robótica de salvação. Estádios avançados do carcinoma de células de Merkel apresentam um prognóstico reservado e os tratamentos de salvação devem ser adaptados a cada doente. Uma abordagem multidisciplinar revelou-se crucial para o sucesso do caso. O doente encontra-se no vigésimo quarto mês de pós-operatório, sem evidência de recidiva de doença. Até à data, este é o primeiro caso descrito de metástase na vesícula seminal de carcinoma de células de Merkel.

Palavras-chave: Carcinoma de Célula de Merkel/tratamento; Metástase Neoplásica/cirurgia; Robótica; Vesículas Seminais/cirurgia

INTRODUCTION

Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare skin tumor of neuro-endocrine origin with the propensity to metastasize systemically. Its first reference in literature was in 1972 as a 'trabecular carcinoma of the skin' by Toker.¹ At diagnoses, around 26% of the patients have nodal involvement and 9% distant metastasis with five-year overall survival of 41.4% and 13.5%, respectively. Occasionally, the diagnosis is made upon lymph node or distant metastasis without primary tumor found.² Salvage metastasis surgery might benefit selected patients. To the best of our knowledge, there is no description in the literature of a seminal vesicle MCC metastasis. We report a case of salvage robotic-assisted seminal vesiculectomy using of daVinci[®] Xi system.

CASE REPORT

A 71-year-old male with a past medical history of hypertension, presented with right inguinal lymph node enlargement in 2011. Physical examination, laboratory and imaging work-up, including a contrast-enhanced computed tomography (CT) and a fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography (PET), showed no other changes. An

excisional biopsy of the inguinal lymph node was performed revealing a Merkel cell carcinoma (MCC) and, subsequently, the patient was treated with cisplatin and etoposide. Due to lymph node progression (retroperitoneal and inguinal), the patient underwent second-line treatment with topotecan with favourable response on FDG-PET, showing the remaining right inguinal nodes. Therefore, the patient underwent salvage right inguinal lymphadenectomy followed by adjuvant radiotherapy in 2012. The patient remained asymptomatic without evidence of relapse until 2014 when he was diagnosed with a single left adrenal metastasis and underwent salvage surgery plus stereotactic body radiation therapy (SBRT). Later on, in 2016, FDG-PET detected a single metastasis in the right seminal vesicle (SV) which was treated with primary SBRT as it was considered to be the least iatrogenic treatment. In 2018, tumour recurrence in the right SV was noted (Fig. 1), without biopsy proven prostatic involvement. After an extensive discussion of the risks and small potentially oncological benefits of the salvage surgery, he underwent salvage robot-assisted bilateral seminal vesiculectomy in February 2019. First, the

1. Department of Urology. Hospital Beatriz Ângelo. Loures. Portugal.

2. Department of Urology. Hospital da Luz. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Luísa Jerónimo Alves. luisa.jeronimoalves@gmail.com

Recebido/Received: 09/02/2021 - Aceite/Accepted: 04/06/2021 - Publicado Online/Published Online: 23/07/2021 - Publicado/Published: 01/06/2022

Copyright © Ordem dos Médicos 2022



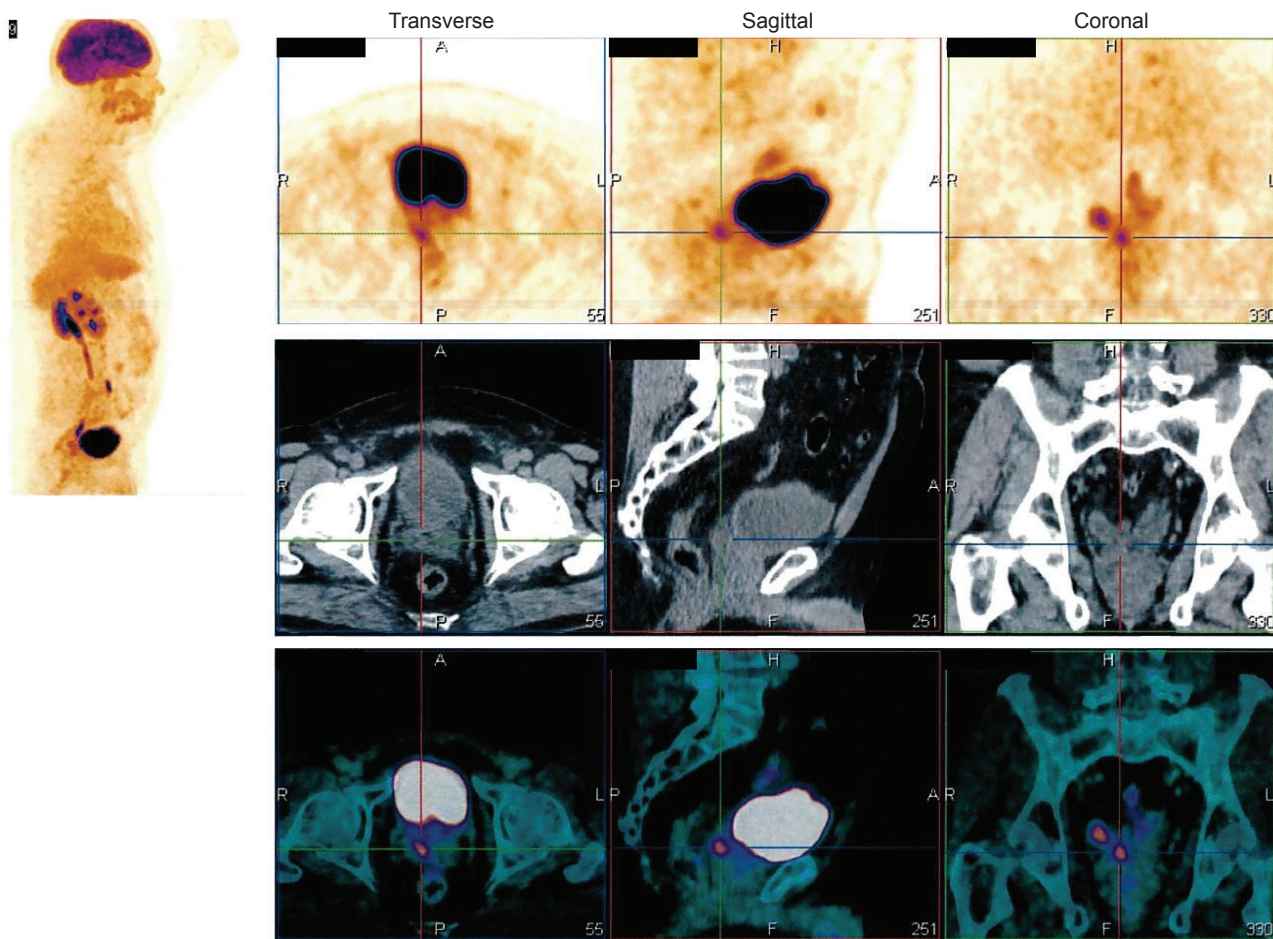


Figure 1 – FDG-PET-CT showing a recurrence in the right SV

peritoneum was incised to access the vas deferens and seminal vesicles. Afterwards, we proceeded with careful dissection of the medial and lateral attachments of SV up to the base of the prostate using selective coagulation. Vas deferens were clipped and sectioned. The post radiotherapy changes made the dissection challenging. The operative time was 100 minutes and blood loss 50 mL. The histopathological examination of the surgical specimen (Fig. 2) revealed a MMC metastasis. The postoperative period was uneventful, and the patient was discharged on the day after surgery. Both FDG-PET and CT were performed at six, 12 and 24 months after surgery. The patient is on his twenty-fourth post-operative month with no evidence of recurrence.

DISCUSSION

MCC is named based on its ultrastructural and immunophenotypic resemblance to sensory Merkel cells of the skin. An increasing incidence was noted which can be related with the ageing of the population. In 2013, the annual incidence in the USA was 0.7 cases per 100 000 people. It is more frequent in males and tends to affect older people with 90% of patients being older than 50-years.³ MMC development is associated with Merkel cell polyomavirus (MCPyV) infection (present in 70% - 100% of MCC specimens), immunosuppression and ultraviolet (UV) exposure. It presents

classically as a rapid growing skin lesion in sun-exposed areas.⁴ However, around 15% of patients are diagnosed with lymph node involvement in the absence of identifiable cutaneous tumour. In these cases, it is assumed that the primary lesion has spontaneously regressed under immune surveillance which may explain the better outcomes in this group of patients.⁵ At diagnosis, around 65% of patients have localized disease while 28% present with nodal involvement and 8% with distant metastasis. The differential diagnosis between other poorly differentiated small round-cell neoplasms, such as small-cell carcinoma of the lung and small-cell melanoma, can be challenging and immunohistochemistry is necessary for a definitive diagnosis.^{4,6} According to the American Joint Committee on Cancer staging, nodal involvement is classified as a stage III disease, and it can be divided in IIIA and IIIB differentiating micro or macroscopic nodal disease. Our case is included in the stage IIIB category.⁵ MMC is characterized by a high risk of relapse after initial surgical treatment and the best treatment approach is still controversial. In early stages (I and II) surgery with/without adjuvant RT should be offered. Bhatia *et al* reported improved survival associated with adjuvant RT in localized disease in a survival analysis of 6908 MCC cases. Although the survival benefit was not observed in stage III disease, adjuvant RT can decrease the risk of



Figure 2 – Surgical specimen

recurrence after surgery.⁷ In our case, following the diagnosis of an advanced disease, the patient was proposed for systemic treatment. After completing two lines of chemotherapy, showing partial response, surgery and adjuvant RT were offered. During the follow-up period, visceral relapses were handled with surgery and SBRT. This case illustrates the unpredictability of MMC. To the best of our knowledge, we are not aware of another report in the literature of a seminal vesicle MMC metastasis. Taking into account our patient's clinical history and the favorable response after salvage treatment, a salvage robotic-assisted seminal vesiculectomy was proposed. In terms of prognosis, MCC is closely linked with the stage at presentation. Interestingly, recent data showed that stage III MCC with unknown primary lesion has better overall prognosis. A study by Tarantola *et al* reported an overall survival of 76% compared with 36% in stage IIIB MCC with known primary tumor.⁸ A higher mutation burden leading to increased neoantigen presentation could be one explanation for this difference.⁹

Due to its rarity, there is still limited data on the best approach in MCC and the literature is based on case reports and small retrospective series. Therefore, we feel that it is important to report a case with an unpredictable metastasis pattern and showing the feasibility of salvage seminal vesiculectomy. In this setting, robotic surgery could be an advantage to the challenging dissection of irradiated fibrotic planes. A multidisciplinary approach proved to be crucial to the successful outcomes of this particular case.

AUTHORS CONTRIBUTION

LJA: Drafting the paper. Conception and design of the work.

BG, KM: Data acquisition and review of the paper.

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 2013.

DATA CONFIDENTIALITY

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

PATIENT CONSENT

Obtained.

COMPETING INTERESTS

None.

FUNDING SOURCES

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

REFERENCES

1. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol.* 1972;105:107-10.
2. Tai P, Park SY, Nghiem P. Staging, treatment and surveillance of Merkel cell carcinoma. Uptodate. [cited 2019 Apr 08]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/staging-treatment-and-surveillance-of-merkel-cell-carcinoma>.
3. Tai P, Nghiem P, Park SY. Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of Merkel cell (neuroendocrine) carcinoma. Uptodate. [cited 2018 Aug 01]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis-of-merkel-cell-neuroendocrine-carcinoma>.
4. Harms P, Harms K, Moore P, DeCaprio J, Nghiem P, Wong M, et al. The biology and treatment of Merkel cell carcinoma: current understanding and research priorities. *Nat Rev.* 2018;15:763-76.
5. Chen K, Papavasiliou P, Edwards K, Zhu F, Perlis C, Wu H, et al. A better prognosis for Merkel cell carcinoma of unknown primary origin. *Am J Surg.* 2013;206:752-7.
6. Haymerle G, Fochtman A, Kunstfeld R, Pammer J, Erovic B. Management of Merkel cell carcinoma of unknown primary origin: the Vienna Medical School experience. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272:425-9.
7. Bhatia S, Storer B, Iyer J, Moschiri A, Parvathaneni U, Byrd D, et al. Adjuvant radiation therapy and chemotherapy in Merkel cell carcinoma: survival analyses of 6908 cases from the National Cancer Data Base. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2016;108:djw042.
8. Tarantola T, Vallow L, Halyard M, Weenig R, Warschaw K, Weaver A, et al. Unknown primary Merkel cell carcinoma: 23 new cases and a review. *J Am Acad Dermatol.* 2012;68:433-40.
9. Vandeven N, Lewis C, Makarov V, Riaz N, Paulson K, Hippe D, et al. Merkel cell carcinoma patients presenting without a primary lesion have elevated markers of immunity, higher tumour mutation burden and improved survival. *Clin Cancer Res.* 2018;24:963-71.



Tânia ASCENSÃO¹, Nuno PEREIRA², Miguel BRANCO¹
Acta Med Port 2022 Jun;35(6):492-493 • <https://doi.org/10.20344/amp.16201>

Palavras-chave: Doenças Fetais/diagnóstico por imagem; Ecografia Prenatal; Veia Cava Inferior/anomalias congénitas; Veia Cava Inferior/diagnóstico por imagem; Trombose/diagnóstico por imagem

Keywords: Fetal Diseases/diagnostic imaging; Thrombosis/diagnostic imaging; Ultrasonography, Prenatal; Vena Cava, Inferior/abnormalities; Vena Cava, Inferior/diagnostic imaging

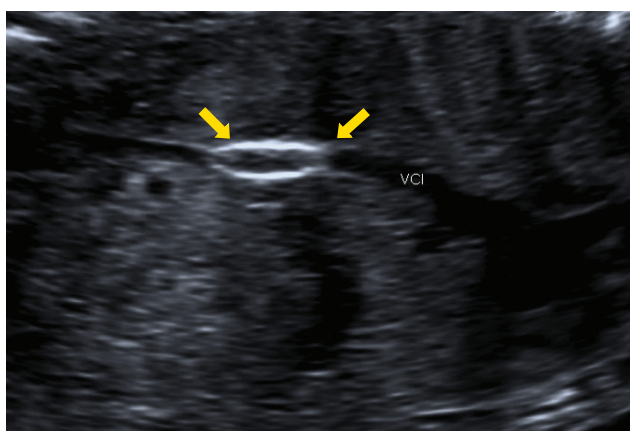


Figura 1 – Trombo calcificado no trajecto retrohepático da VCI

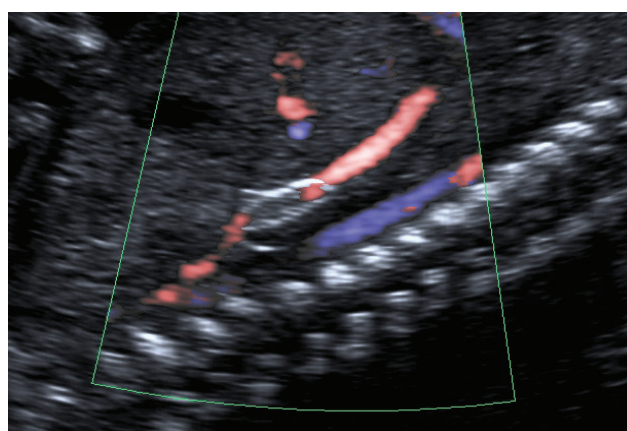


Figura 2 – Trajecto retrohepático da VCI revelando trombo e fluxo intermitente

Gestante de 37 anos, saudável, realizou ecografia morfológica que mostrou trombo calcificado de 10 x 3 mm no trajecto retrohepático da veia cava inferior (VCI) (Fig. 1) com fluxo intermitente (Fig. 2) e circulação colateral pela veia ázigos com vascularização renal normal. O estudo das trombofilias do casal foi negativo, tendo-se ainda excluído patologia hipertensiva, diabetes e infecção materna (incluindo a citomegalovírus), com vigilância posterior revelando estabilidade do trombo. O parto realizou-se às 38 semanas: recém-nascido masculino, 3715 gramas, índice de Apgar 9/10/10. O Doppler abdominal neonatal revelou VCI com imagem intraluminal calcificada bem como circulação colateral envolvendo o sistema ázigos, apresentando estudo das trombofilias normal. Actualmente, e com dois anos, a criança encontra-se assintomática, com indicação para profilaxia em caso de risco trombótico acrescido, como em contextos de imobilização prolongada. O diagnóstico pré-natal de trombose da VCI é raro, podendo ter etiologia materna, fetal ou idiopática.¹⁻³ A trombose concomitante da veia renal é comum, mas quando representa um achado isolado tem geralmente prognóstico favorável.^{2,3} É frequente o desenvolvimento de uma rede vascular colateral, asso-

ciado a um bom processo adaptativo e desfecho neonatal.²

CONTRIBUTO DOS AUTORES

TA: Escolha das imagens. Elaboração do texto. Pesquisa bibliográfica.

NP, MB: Escolha das imagens. Pesquisa bibliográfica. Correção do texto.

PROTECÇÃO 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 2013.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

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

CONSENTIMENTO INFORMADO

Obtido.

1. Serviço de Ginecologia e Obstetrícia. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.

2. Serviço de Obstetrícia. Centro Hospitalar Tondela Viseu. Viseu. Portugal.

✉ Autor correspondente: Tânia Ascensão. tania_ascensao@hotmail.com

Recebido/Received: 14/03/2021 - Aceite/Accepted: 13/05/2021 - Publicado Online/Published Online: 16/06/2021 - Publicado/Published: 01/06/2022

Copyright © Ordem dos Médicos 2022



CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter quaisquer conflitos de interesse relativamente ao presente artigo.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Sem fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. Smorgick N, Herman A, Wiener Y, Halperin R, Sherman D. Prenatal thrombosis of the inferior vena cava and the renal veins. *Prenat Diagn.* 2007;27:603-7.
2. Boussicault G, Sentilhes L, Cipierre C, Lépinard C, Boudelique C. Successful outcome of and idiopathic thrombosis of the fetal inferior vena cava. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:611-2.
3. Moreno A, Díaz J, Frontela C, Viñas O, López M. Trombosis fetal extensa de vena cava inferior y vena renal derecha. *Prog Obstet Ginecol.* 2014;57:172-5.

Recomendações para o Tratamento e Seguimento de Doentes com Febre Q



Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Patients with Q Fever

Cláudio NUNES-SILVA^{1,2}, Rafael ROCHA^{1,2}, António MARTINS^{1,2}, Lúcia RIBEIRO^{1,2}, João NUAKE^{1,2}, Margarida TAVARES^{1,2,3}, António SARMENTO^{1,2,4}, Filipa CEIA^{1,2}, Cândida ABREU^{1,2,4}
 Acta Med Port 2022 Jun;35(6):494-503 • <https://doi.org/10.20344/amp.18007>

RESUMO

A febre Q (do inglês *query fever*) é uma zoonose de distribuição mundial transmitida por uma bactéria intracelular Gram negativo, *Coxiella burnetii*. Os ruminantes domésticos são os principais reservatórios implicados na transmissão da doença ao ser humano. Em Portugal continental, esta doença é endémica, com o maior número de casos notificados nas regiões Centro e Sul. A doença causada por *C. burnetii* é complexa e polimórfica, podendo manifestar-se sob uma forma aguda autolimitada do tipo gripal, com um curso ligeiro a moderado e prognóstico benigno, e/ou sob uma forma persistente, geralmente localizada e de evolução grave ou potencialmente fatal. Pode ocorrer em casos isolados ou em contexto de surtos, alguns com importantes implicações em saúde pública, como o verificado na Holanda em 2007 - 2010. Dada a complexidade e espectro clínico da febre Q, não existe um consenso universal sobre a melhor forma de tratamento, gestão e seguimento destes doentes. Este protocolo é uma sugestão de tratamento e seguimento dos doentes com febre Q, compilando a informação de estudos e opiniões de peritos internacionais e a experiência dos autores. Pretende-se assim uniformizar a gestão destes doentes tendo em conta não só o espectro das suas manifestações clínicas, mas também os fatores de risco do hospedeiro, por forma a reduzir morbimortalidade que a doença possa causar.

Palavras-chave: *Coxiella burnetii*; Febre Q/tratamento farmacológico; Resultado do Tratamento

ABSTRACT

Q fever (or query fever) is a zoonotic infectious disease with worldwide distribution transmitted by an intracellular Gram-negative bacterium, *Coxiella burnetii*. The most common identified sources of human infection are farm animals, such as sheep, goats and cattle. The disease is endemic in mainland Portugal, with most cases notified in the central and southern regions. Q fever is a complex and pleomorphic disease, with those affected presenting with a wide range of manifestations from acute self-limited flu-like symptoms with good prognosis to persistent localized forms that may harbor a poor prognosis. Cases might occur in an isolated fashion or following outbreaks with great public health repercussion, as seen recently in the Netherlands from 2007 to 2010. Given the complexity of this infection, there is no universal consensus to date on the best strategy to manage Q fever patients. These guidelines provide recommendations regarding the treatment and follow-up of these patients, based on studies, on the author's experience and on the opinion of international experts. The aim is to harmonize the management of these patients taking into account not only the clinical manifestations but also the risk factors of the host in order to reduce disease-associated morbidity and mortality.

Keywords: *Coxiella burnetii*; Q Fever/drug therapy; Treatment Outcome

INTRODUÇÃO

A febre Q (do inglês *query fever*) é uma zoonose de distribuição mundial, tendo os primeiros casos sido reportados em trabalhadores de um matadouro em 1935, em Queensland, Austrália.¹ É causada por uma bactéria intracelular Gram negativo, *Coxiella burnetii*. A doença tem origem nos animais, afetando sobretudo mamíferos. Os ruminantes domésticos (isto é, gado bovino, caprino e ovino) são os principais reservatórios implicados na transmissão da doença ao ser humano. Nos animais, a infeção por *Coxiella burnetii* é quase sempre assintomática, o que dificulta a identificação dos animais afetados e, quando sintomática, manifesta-se sobretudo sob a forma de complicações obstétricas.^{1,2} Por este motivo, a transmissão da doença ao homem ocorre maioritariamente na altura dos partos dos animais, com elevada carga bacteriana eliminada através da placenta. O parto é, portanto, um período de maior risco

de contaminação ambiental e, conseqüentemente, de risco para a saúde pública. A transmissão aos seres humanos ocorre maioritariamente através da inalação de partículas transportadas pelo ar contaminadas com partículas esporo-like (SLP – *spore-like particles*) desta bactéria, que podem persistir no ambiente, viáveis e infetantes, durante vários meses. Atendendo à sua forma de disseminação, à sua elevada capacidade de transmissibilidade e ao seu potencial de induzir morbidade significativa, *Coxiella burnetii* é considerado um agente de bioterrorismo de categoria B,¹⁻³ segundo uma classificação criada pelos Centers for Disease Control and Prevention que organiza os agentes biológicos passíveis de serem utilizados como armas biológicas em três categorias (A, B e C). Na categoria B estão incluídos os agentes que são moderadamente fáceis de disseminar, causam morbidade moderada e baixa mortalidade, que

1. Serviço de Doenças Infecciosas. Centro Hospitalar e Universitário de São João. Porto, Portugal.

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

3. EPI Unit. Instituto de Saúde Pública. Universidade do Porto. Porto, Portugal.

4. I3S Instituto de Investigação e Inovação em Saúde. Universidade do Porto. Porto, Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Cláudio Nunes-Silva. claudio.j.n.silva@gmail.com

Recebido/Received: 29/01/2022 - **Aceite/Accepted:** 18/04/2022 - **Publicado/Published:** 01/06/2022

Copyright © Ordem dos Médicos 2022



implicam uma melhoria específica da capacidade de diagnóstico e aumento da vigilância, como é o caso da *Coxiella burnetii*, agente da febre Q.

Em Portugal, os primeiros registos de casos de infeção por *Coxiella burnetii* surgiram em meados do século XX, tendo a febre Q passado a integrar a lista das Doenças de Declaração Obrigatória (DDO) da Direção Geral da Saúde (DGS) em 1999.² Esta doença é considerada endémica no continente, com o maior número de casos notificados nas regiões Centro e Sul. Apesar dos dados oficiais apontarem para uma baixa incidência (0,11 casos por 105 habitantes em 2008), esta é uma doença largamente subnotificada.³ Num trabalho realizado pelo Centro de Estudos de Vetores e Doenças Infeciosas Doutor Francisco Cambournac (CEVDI) do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge em colaboração com a DGS entre 2004 e 2009, foi possível demonstrar que o número de casos com confirmação laboratorial ultrapassou em mais do dobro as notificações clínicas registadas no sistema DDO em igual período de tempo.³ Acresce ainda a circunstância da infeção poder passar despercebida, quer por ocorrer de forma assintomática quer pela inespecificidade do quadro clínico e insuficiente exploração do contexto epidemiológico.

A doença causada por *C. burnetii* é complexa e polimórfica, podendo manifestar-se sob uma forma aguda autolimitada, com um curso ligeiro a moderado e prognóstico benigno, e/ou sob uma forma persistente, geralmente localizada e de evolução grave ou potencialmente fatal. Pode ocorrer em casos isolados ou em contexto de surtos, alguns com importantes implicações em saúde pública, como o verificado recentemente na Holanda entre 2007 e 2010.¹

Dada a complexidade e espetro clínico da febre Q, não existe um consenso universal sobre a melhor forma de tratamento, gestão e seguimento dos doentes com doença primária ou localizada persistente.

Dependendo das manifestações clínicas e de fatores inerentes ao doente (como por exemplo, certas comorbilidades), cada caso requer um tratamento e seguimento particulares. Em relação à infeção primária, por exemplo, o principal fator a ter em conta após o diagnóstico prende-se com o rastreio de fatores de risco potenciais para uma evolução para doença localizada persistente (com consequente desenvolvimento de complicações e alta morbimortalidade) que justifique a colocação de antibioterapia profilática combinada por um período de tempo variável.^{1,4,5} Já no que diz respeito à doença localizada persistente, como a endocardite e as infeções vasculares, para além da necessidade de tratamento antibiótico combinado e prolongado é muitas vezes necessário tratamento cirúrgico para que a erradicação do foco de infeção e o sucesso terapêutico sejam conseguidos. As situações particulares das grávidas e das crianças requerem também uma escolha de antibioterapia específica que seja capaz de erradicar a infeção sem causar toxicidade farmacológica ou teratogenicidade.^{5,6}

O seguinte protocolo pretende tentar uniformizar e simplificar a abordagem e tratamento dos casos de febre Q, tendo em conta não só as suas manifestações primárias e

de localização persistente, mas também os fatores de risco do hospedeiro que requeiram particular atenção no seu seguimento e tratamento, por forma a reduzir morbimortalidade associada à doença.

MÉTODOS

O presente protocolo constitui uma revisão da informação disponível até à data acerca do tratamento e gestão clínica de doentes com febre Q, reunindo consensos de peritos internacionais, estudos, revisões de literatura e a própria opinião dos autores de acordo com a sua prática médica e experiência na gestão destes doentes em áreas onde não existe evidência sobre a melhor abordagem. Assenta numa revisão bibliográfica por pesquisa na MEDLINE (National Library of Medicine, Bethesda, Estados Unidos da América), tendo sido utilizado o termo MeSH “Q fever”, com inclusão de publicações na língua inglesa sem restrição temporal. Desta pesquisa inicial resultaram 1493 artigos com resumo e texto completo disponíveis, sendo que 1403 foram excluídos com base no título e 49 com base no resumo. Dos 41 selecionados para leitura integral, 26 foram excluídos por pouca qualidade ou por não cumprirem o objetivo dos autores. Dos 15 artigos incluídos, três dizem respeito a revisões narrativas de literatura, três a séries de relatos de casos, três a estudos de coorte prospetivos, dois a normas/consensos, dois a estudos retrospectivos caso-controlo, um a uma meta-análise e um a um estudo transversal. Fez-se ainda pesquisa manual de referências bibliográficas, tendo sido incluídas quatro referências adicionais: duas na língua portuguesa (lista de doenças de notificação obrigatória da DGS e um boletim epidemiológico do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge) e duas na língua inglesa (um consenso da American Academy of Pediatrics relativo ao uso de doxiciclina em crianças com idade abaixo dos oito anos, e uma revisão de literatura da plataforma *online* UpToDate®). Foram também revistos os resumos das características dos medicamentos (RCM) dos fármacos utilizados no tratamento da febre Q na grávida.

1. FEBRE Q PRIMÁRIA

A suspeita clínica de febre Q primária implica rastreio serológico em todos os doentes que se apresentem com sintomas consistentes com infeção aguda, nomeadamente síndrome gripal com história de febre prolongada, hepatite, pneumonia atípica, e com fatores de risco epidemiológico para a doença. Deve ser efetuada serologia para febre Q em todas as grávidas com contexto epidemiológico de risco para infeção por *Coxiella burnetii* que se apresentem com febre ou complicações obstétricas de etiologia desconhecida.¹ O diagnóstico serológico de febre Q aguda é feito na presença de título de anticorpo da classe IgG anti-fase II ≥ 200 e/ou da classe IgM anti-fase II ≥ 50 , ou, em alternativa, se for demonstrado um aumento em quatro vezes do título de IgG anti-fase II entre amostras colhidas na fase aguda e de convalescença (i.e., colhidas com intervalo de três a seis semanas).^{1,5,7} Toda a amostra de sangue para diagnóstico e monitorização serológica dos doentes de febre Q

deve ser enviada para o laboratório de referência em Portugal, o Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA).

1.1. Quais os doentes que devem ser tratados com antibiótico?

- Doentes sintomáticos, uma vez que o tratamento diminui a duração de sintomas e reduz o risco de progressão para complicações. O tratamento é mais eficaz se iniciado nos primeiros três dias de sintomas^{1,5,8};
- Todas as grávidas com evidência de infeção, mesmo que assintomática. Esta população apresenta uma maior probabilidade de doença assintomática, maior risco de evolução para infeção com focalização persistente e complicações obstétricas, incluindo morte fetal. Nas grávidas, mesmo que assintomáticas, deve ser efetuado rastreio serológico naquelas com contexto epidemiológico de maior risco (e preferencialmente no primeiro trimestre). As grávidas com evidência serológica de doença prévia (isto é, com título de IgG detetável, mas ≤ 200 e sem presença de anticorpos da classe IgM e IgA) não devem ser tratadas.^{1,5,8}

1.2. Que avaliação de rotina pré-tratamento deve ser feita?

Após decisão de tratamento da infeção primária por *C. burnetii*, o esquema de antibioterapia, duração de tratamento e sua monitorização são determinados pela presença ou ausência de fatores de risco de evolução para infeção persistente. De facto, vários estudos demonstram que doentes com valvulopatia, cardiomiopatia, aneurisma em território vascular (sobretudo da artéria aorta abdominal) e/ou presença de anticorpos anti-fosfolipídicos apresentam um maior risco de evolução para doença localizada persistente.^{1,5,6} Assim, recomenda-se que (Fig. 1):

- Sejam pedidos níveis de anticardiolipinas (aCL) em todos os doentes⁸⁻¹⁰;
- Seja feito um ecocardiograma transtorácico em todos os doentes. Deve ainda ser pedido um ecocardiograma transesofágico sempre que o transtorácico for inconclusivo, ou no caso em que este é negativo mas os doentes apresentem maior risco de evolução para endocardite (título de aCL > 60 GPL, sobretudo em homens com idade superior a 40 anos).^{1,5,9} Num estudo de Million *et al* foi demonstrado que os níveis de aCL eram significativamente mais altos em doentes com valvulopatia (sendo, portanto, atualmente considerado um biomarcador de valvulopatia e fator preditor independente de progressão para endocardite)⁸⁻¹⁰;
- Seja feito um exame de imagem abdominal (preferencialmente tomografia computadorizada, sendo a ecografia uma alternativa se o primeiro método de imagem estiver contraindicado) para rastreio de aneurisma da artéria aorta abdominal em doentes de alto risco (maiores de 65 anos, fumadores e/ou

com história familiar de aneurisma). A presença de enxertos/próteses e/ou de aneurismas em território vascular é considerada fator de risco *major* para infeção localizada a nível vascular, sendo a aorta abdominal a localização mais frequente.⁸ Na presença de aneurisma recomenda-se prosseguir estudo com tomografia por emissão de positrões com desoxiglicose marcada pelo 18-flúor (18 F-FDG PET/TC) para rastreio de sinais precoces de infeção vascular.^{1,5,8}

1.3. Que esquema de antibioterapia deve ser selecionado e quanto tempo tratar?

1.3.1. Adultos (excluindo grávidas)

Na ausência dos fatores de risco abaixo listados, recomenda-se, nos adultos, o seguinte esquema de tratamento (Tabela 1):

- Primeira linha: doxiciclina oral (100 mg *bid*) durante 14 dias^{1,5,8};
- Alternativas: minociclina (100 mg *bid*), trimetoprim/sulfametoxazole (160/800 *bid*), claritromicina (500 mg *bid*) ou ciprofloxacina (500 mg *bid*) durante 14 dias.^{1,5,8}

De forma a reduzir o risco de progressão para doença localizada persistente recomenda-se tratamento prolongado combinado (profilaxia antibiótica) durante 12 meses nos doentes com os seguintes fatores de risco^{1,5,8,11}:

- História de febre reumática;
- Próteses valvulares;
- Estenose ou regurgitação de grau ≥ 2 ;
- Prolapso da válvula mitral;
- Espessamento valvular;
- Válvula aórtica bicúspide;
- Cardiomiopatia congénita;
- Aneurisma aórtico ou prótese/enxerto em território vascular.

O tratamento antibiótico combinado deve ser feito com doxiciclina 100 mg *bid* e hidroxicloroquina 600 mg/dia (em toma única ou dividida em três tomas diárias) durante um mínimo de 12 meses, de acordo com a evolução clínica e serológica (ver ponto 1.4. e Tabela 1).^{1,8,10,11} A combinação com a hidroxicloroquina aumenta a atividade bactericida da doxiciclina ao aumentar o valor do pH no interior do fagossoma.^{1,5,8}

A redução do risco de evolução para infeção persistente com o uso de antibioterapia combinada e prolongada é sustentada por vários estudos observacionais. Por exemplo, numa coorte francesa de 31 doentes com febre Q aguda e valvulopatia, a profilaxia antibiótica com 12 meses de doxiciclina e hidroxicloroquina preveniu a evolução para endocardite em 18 doentes que completaram este esquema antibiótico. Os 13 doentes que não completaram tratamento evoluíram para endocardite.^{8,10} Numa outra coorte holandesa que incluiu 16 doentes com febre Q aguda e indicação para tratamento profilático, oito doentes receberam tratamento antibiótico combinado e não progrediram para

Tabela 1 – Tratamento: febre Q primária e formas de doença localizada persistente

População	Proposta de tratamento
Febre Q primária	
Adultos (excluindo grávidas)	
Sem fatores de risco	Primeira linha: doxiciclina oral (100 mg <i>bid</i>) durante 14 dias ^{1,5} Alternativas: minociclina (100 mg <i>bid</i>), trimetoprim/sulfametoxazole (160/800 <i>bid</i>), claritromicina (500 mg <i>bid</i>), ciprofloxacina (500 mg <i>bid</i>) durante 14 dias ^{1,5,8}
Com fatores de risco^a	Doxiciclina 100 mg <i>bid</i> e hidroxicloroquina 600 mg/dia (em toma única ou dividida em três tomas diárias) durante um mínimo de 12 meses, de acordo com a evolução clínica e serológica ^{10,11}
Idade pediátrica	
Sem fatores de risco	Primeira linha: doxiciclina ^b (se ≤ 45 kg na dose 2,2 mg/kg <i>bid</i> , máximo (máx.) 200 mg/d, se > 45 kg 100 mg <i>bid</i>) durante 14 dias ^{1,12,13} Alternativas: trimetoprim/sulfametoxazole 8 - 12 mg/kg/d (baseado no componente trimetoprim, máx. 320 mg/dia) dividido em duas doses (12/12h). Se doxiciclina e trimetoprim/sulfametoxazole contraindicados, ponderar uso de macrólidos (como a claritromicina, 1 - 2 mg/kg/d) durante 14 dias ^{1,5,8,12}
Com fatores de risco^{a,c}	Doxiciclina (se ≤ 45 kg na dose 2,2 mg/kg <i>bid</i> , máx. 200 mg/d, se > 45 kg 100 mg <i>bid</i>) e hidroxicloroquina ^d 3,25 mg/kg <i>tid</i> (máx. 200 mg <i>tid</i>) durante um mínimo de 12 meses, de acordo com a evolução clínica e serológica ¹²
Grávidas	
Sem outros fatores de risco	Primeira linha: trimetoprim/sulfametoxazole (160/800 <i>bid</i>) até ao final do sétimo mês da gravidez ^{e,1,5,8,14} Alternativa: doxiciclina ^f oral (100 mg <i>bid</i>) durante 14 dias ^{1,5,8,14}
Com outros fatores de risco^a	Trimetoprim/sulfametoxazole (160/800 <i>bid</i>) durante a gravidez com alteração do esquema de tratamento para doxiciclina 100 mg <i>bid</i> e hidroxicloroquina 600 mg/dia (em toma única ou dividida em três tomas diárias) após o parto, que devem ser continuados durante, pelo menos, 12 meses de acordo com a evolução clínica e serológica (opinião dos autores)
Doença localizada persistente^g	
Adultos	Doxiciclina oral (100 mg <i>bid</i>) e hidroxicloroquina 600 mg/dia (dose única ou dividida em três doses diárias) durante 18 - 24 meses ^{h,1,5,8}
Crianças	Doxiciclina (se ≤ 45 kg 2,2 mg/kg <i>bid</i> , máx. 200 mg/d; se > 45 kg 100 mg <i>bid</i>) e hidroxicloroquina 3,25 mg/kg <i>tid</i> (máx. 200 mg <i>tid</i>) 18 - 24 meses ^{h,i,1,8,12,13}
Grávidas	Trimetoprim/sulfametoxazole (160/800 <i>bid</i>) durante a gravidez com alteração do esquema de tratamento para doxiciclina 100 mg <i>bid</i> e hidroxicloroquina 600 mg/dia (em toma única ou dividida em três tomas diárias) após o parto, que deve ser mantido durante 18 a 24 meses ^{g,1,14}

^a: Fatores de risco de progressão para doença localizada persistente: história de febre reumática, presença de próteses valvulares, estenose ou regurgitação de grau ≥ 2, prolapso da válvula mitral, espessamento valvular, válvula aórtica bicúspide, cardiomiopatia congénita, aneurisma aórtico ou prótese/enxerto em território vascular

^b: Ponderando o risco-benefício, a Sociedade Americana de Pediatria recomenda o uso de doxiciclina em crianças de todas as idades se por um período de tempo ≤ 21 dias, sobretudo se com clínica grave de febre Q aguda (por exemplo, pneumonia) com necessidade de internamento^{8,13}

^c: Não existem linhas de orientação nacionais ou internacionais específicas para o tratamento da febre Q na população pediátrica. Dada a potencial evolução para formas localizadas persistentes, recomenda-se o tratamento combinado com doxiciclina e hidroxicloroquina durante 12 meses nas crianças com idade igual ou superior a oito anos de idade que apresentem pelo menos um dos fatores de risco listados. A evidência é ainda menos robusta quando se considera a população com menos de oito anos de idade.¹²

^d: Dose de hidroxicloroquina extrapolada a partir de dados sobre doses terapêuticas (em mg/kg) usadas no tratamento da malária, artrite reumatóide juvenil e lúpus eritematoso sistémico pediátricos

^e: O trimetoprim/sulfametoxazole deve ser descontinuado no final do sétimo mês de gravidez pelos riscos fetais e perinatais (querníctero/ encefalopatia bilirrubínica) do seu uso próximo do termo da gravidez.^{1,5,8,14} Quando o tratamento se inicia no primeiro trimestre, deve ser prescrito concomitantemente ácido fólico.^{1,8,14}

^f: Em caso de reação alérgica grave ao trimetoprim/sulfametoxazole, a maioria dos autores recomenda o uso de doxiciclina uma vez que os dados são insuficientes para recomendar outros fármacos dado o alto risco de complicações obstétricas e fetais na febre Q. Quando comparada com outras tetraciclina, a doxiciclina apresenta menos efeitos adversos na gravidez.^{1,5,8,14}

^g: O tempo de tratamento da doença localizada persistente depende do local da infeção e da evolução serológica com o tratamento (consultar texto para uma explicação mais detalhada)

^h: Na impossibilidade de usar um ou os dois antibióticos do esquema de antibioterapia combinada de primeira linha, recomenda-se discussão conjunta com equipa de Infecçologia, podendo utilizar-se, como alternativa, outros antibióticos em diferentes combinações, como trimetoprim/sulfametoxazole, ciprofloxacina, rifampicina, claritromicina e azitromicina

ⁱ: Nas crianças com idade inferior a 8 anos, ponderar risco-benefício caso-a-caso: a maioria dos peritos prefere o uso de doxiciclina (em comparação com outros agentes alternativos) uma vez que regimes antibióticos contendo doxiciclina são superiores e o risco de morbimortalidade de febre Q com doença localizada persistente é elevado^{12,13}

infeção com focalização persistente, oito não receberam profilaxia tendo três destes desenvolvido endocardite.^{8,11}

1.3.2. População pediátrica

Nas crianças, recomenda-se que a primeira linha de tratamento seja também com doxiciclina (se ≤ 45 kg na dose 2.2 mg/kg *bid*, máximo 200 mg/d, se > 45 kg 100 mg *bid*) ou, em alternativa, com trimetoprim/sulfametoxazole (8

- 12 mg/kg/d baseado no componente trimetoprim, máximo 320 mg/dia) durante 14 dias (Tabela 1).^{1,12,13} Se doxiciclina e trimetoprim/sulfametoxazole forem contraindicados, deve ser ponderado o uso de macrólidos (como a claritromicina, 1 - 2 mg/kg/dia) durante 14 dias.^{1,5,8,12} Considerando o risco-benefício, a Sociedade Americana de Pediatria recomenda o uso de doxiciclina em crianças de todas as idades se por um período de tempo ≤ 21 dias, sobretudo se com clínica

grave de febre Q aguda (por exemplo, pneumonia) com necessidade de internamento.^{8,13}

Não existem linhas de orientação nacionais ou internacionais específicas para o tratamento da febre Q na população pediátrica com fatores de risco de progressão para doença localizada persistente. A opinião de peritos recomenda o tratamento combinado com doxiciclina e hidroxiquina (3.25 mg/kg *tid*, máximo 200 mg *tid*) durante 12 meses nas crianças com idade igual ou superior a 8 anos que apresentem pelo menos um dos fatores de risco listados no ponto 1.3.1. A evidência é ainda menos robusta quando se considera a população com menos de 8 anos de idade. Algumas das recomendações foram extrapoladas a partir de uma série de 13 casos de tratamento em crianças com endocardite aguda, em que 11 foram tratadas com doxiciclina e hidroxiquina numa mediana de 18 meses.¹²

1.3.3. Grávidas

Todas as grávidas devem ser tratadas para febre Q aguda mesmo que assintomáticas.^{1,5} O tratamento de primeira linha é com trimetoprim/sulfametoxazole (160/800 *bid*) até ao final do sétimo mês da gravidez, momento em que este deve ser descontinuado pelos riscos fetais e perinatais (querníctero/ encefalopatia bilirrubínica) do seu uso próximo do termo da gravidez (Tabela 1).^{1,5,8,14} Estudos retrospectivos demonstraram que o tratamento prolongado com trimetoprim/sulfametoxazole reduziu o risco de placentite, complicações obstétricas/fetais e de evolução para focalização persistente na grávida.^{15,16} Quando o tratamento se inicia no primeiro trimestre, deve ser prescrito concomitantemente ácido fólico.^{1,8,14}

Em caso de reação alérgica grave ao trimetoprim/sulfametoxazole, a maioria dos autores recomenda o uso de doxiciclina, na dose de 100 mg *bid* durante 14 dias, uma vez que os dados são insuficientes para recomendar outros fármacos dado o alto risco de complicações obstétricas e fetais na febre Q. Quando comparada com outras tetraciclina, a doxiciclina apresenta menos efeitos adversos na gravidez.^{1,5,8,14}

Nas grávidas com pelo menos um dos fatores de risco listados no ponto 1.3.1., os autores recomendam tratamento com trimetoprim/sulfametoxazole (Tabela 1) durante a gravidez com alteração do esquema de tratamento para doxiciclina e hidroxiquina após o parto, que deve ser mantido durante, pelo menos, 12 meses de acordo com a evolução clínica e serológica (ver ponto 1.4.). Esta recomendação é feita com base na extrapolação das recomen-

dações feitas para a população adulta não grávida com fatores de risco para doença localizada persistente.

1.4. Como fazer a monitorização durante e após o tratamento dos doentes com febre Q aguda?

1.4.1. Doentes elegíveis para tratamento curto com antibiótico durante 14 dias

Deve ser feita avaliação clínica, analítica e serológica aos três e seis meses após conclusão do tratamento, com o objetivo de diagnosticar precocemente uma evolução para infeção persistente (Fig. 1, Tabela 2). A investigação subsequente depende dos resultados serológicos^{1,5,8}:

- Se IgG anti-fase I para *Coxiella burnetii* se mantiver < 800: não é necessária investigação adicional e o doente pode ter alta da consulta^{1,8};
- Se IgG anti-fase I para *Coxiella burnetii* \geq 800 aos três ou aos seis meses: deve ser repetido ecocardiograma (preferencialmente transesofágico) e teste de reação de polimerase em cadeia (PCR) sérica para *C. burnetii*. Se o ecocardiograma não evidenciar alterações sugestivas de endocardite infecciosa ou alterações estruturais cardíacas, deve ser feita avaliação adicional com 18 F-FDG PET/TC para avaliar presença de foco de infeção persistente.^{1,8}

1.4.2. Situações com maior risco de evolução para doença localizada persistente

Nos doentes com os fatores de risco presentes no ponto 1.3.1. e que são elegíveis para tratamento prolongado com doxiciclina e hidroxiquina durante, pelo menos, 12 meses, recomenda-se uma avaliação clínica (incluindo monitorização de potenciais efeitos adversos decorrentes do tratamento), analítica (incluindo doseamento do título de anticardiolipinas) e serológica durante e após o tratamento, conforme é apresentado na Tabela 3.^{1,5,17}

Durante o tratamento, a avaliação clínica deve incluir a monitorização de efeitos adversos que possam ocorrer em consequência da antibioterapia, nomeadamente:

- depósitos na córnea e retinopatia com a hidroxiquina, aconselhando-se avaliação oftalmológica de seis em seis meses^{1,8};
- fotossensibilidade com a doxiciclina, pelo que se deve recomendar uso de protetor solar e evicção de exposição solar durante o tratamento.^{1,8}
- no que diz respeito à monitorização serológica, se o tratamento for eficaz é expectável uma descida

Tabela 2 – Estratégia de seguimento dos doentes após conclusão do tratamento com doxiciclina durante 14 dias. Deve manter-se avaliação aos três e seis meses após conclusão do tratamento antibiótico.

Monitorização	Ao diagnóstico	Meses após fim de tratamento	
		3	6
Clinica	x	x	x
Análises (inc biomarcador aCL)	x	x	x
Microbiologia (serologia fase I e II)	x	x	x

aCL: anticardiolipinas, inc: incluindo

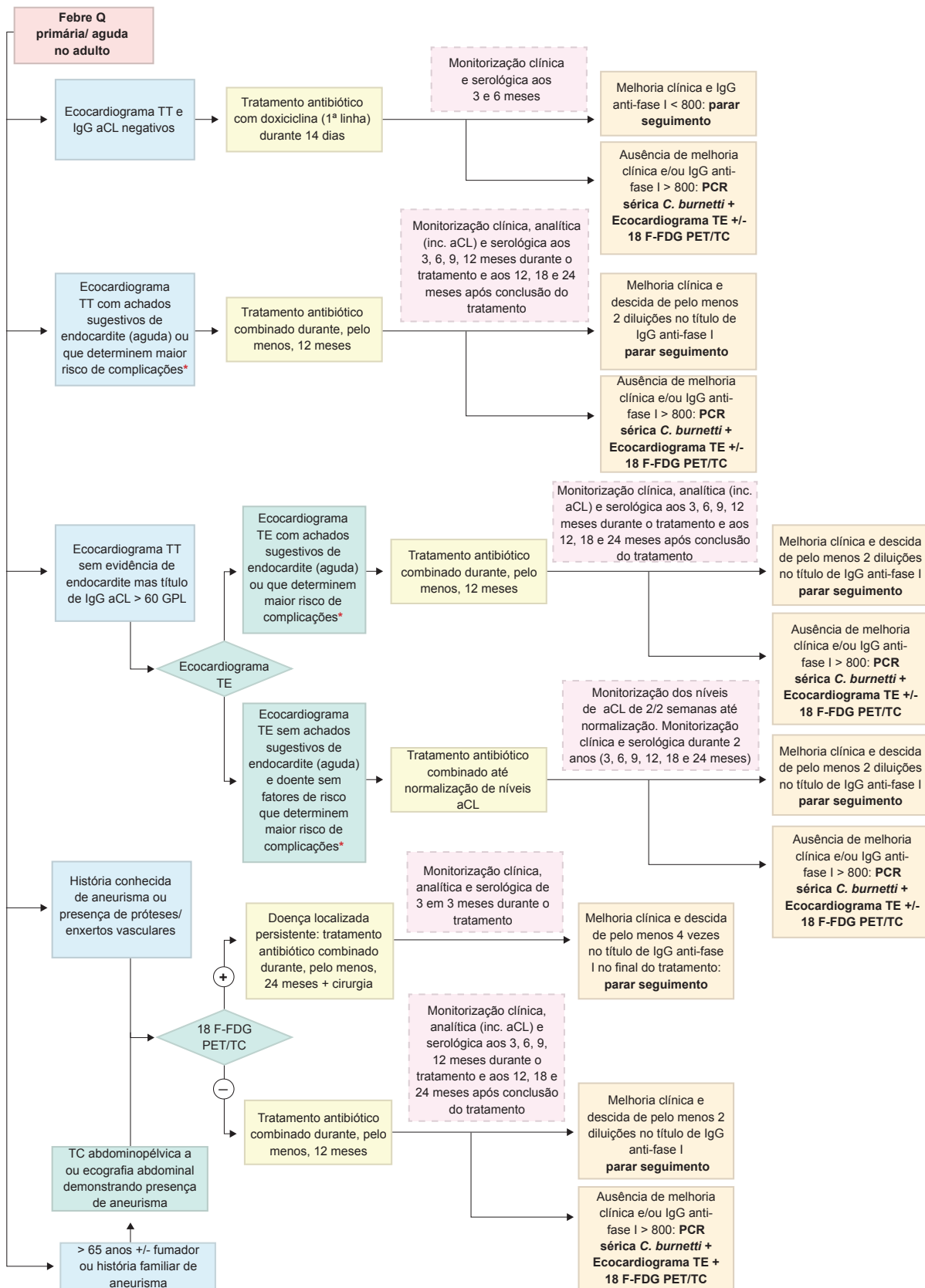


Figura 1 – Algoritmo de avaliação, tratamento e seguimento dos doentes adultos com febre Q primária/ aguda

Todos os doentes com febre Q primária/aguda devem ter uma avaliação inicial com ecocardiograma transtorácico e doseamento de título de anticardiolipina. As situações particulares relativas ao tratamento e seguimento na grávida e nas crianças não se encontram representadas neste algoritmo, podendo ser encontradas no texto e devendo ser sempre discutidas caso-a-caso em equipa multidisciplinar, que inclua Infeciologia, Obstetrícia e/ou Pediatria.

*: Condições que determinam maior risco de complicações/evolução para endocardite persistente: história de febre reumática, presença de próteses valvulares, estenose ou regurgitação de grau ≥ 2, prolapso da válvula mitral, espessamento valvular, válvula aórtica bicúspide, cardiomiopatia congénita.

18 F-FDG PET/TC: tomografia por emissão de positões com desoxiglicose marcada pelo 18-flúor; aCL: anticardiolipinas; inc: incluindo; PCR: técnica de reação de polimerase em cadeia; TC: tomografia computadorizada; TE: transesofágico; TT: transtorácico

de pelo menos duas diluições do título de IgG anti-fase I aos 12 meses após o início do tratamento.¹ Se em qualquer momento, durante o seguimento, o título de IgG anti-fase I aumentar para valores \geq 800, recomenda-se a repetição de ecocardiograma (preferencialmente transesofágico) e teste de PCR sérica para *C. burnetii*. Se o ecocardiograma for negativo, deve ser feita avaliação adicional com 18 F-FDG PET/TC para identificar a presença de foco de infeção persistente.^{1,5,8}

1.5. Como tratar e monitorizar os doentes com febre Q aguda e títulos elevados de anticardiolipinas (aCL) na ausência de outros fatores de risco para infeção localizada persistente?

Os estudos demonstram que os níveis de aCL são significativamente mais altos em doentes com valvulopatia, constituindo um fator preditor independente de progressão para endocardite.^{1,9,10} Numa revisão de 2017 de Eldin C *et al*, os autores recomendam a realização de ecocardiograma transesofágico sempre que o transtorácico for negativo nos homens com idade superior a 40 anos e com título de aCL $>$ 60 GPL (i.e. com maior risco de progressão para endocardite).^{1,8} Se o ecocardiograma transesofágico demonstrar, neste grupo de doentes, achados sugestivos de endocardite ou alterações estruturais que configurem um maior risco de evolução para infeção persistente (ver 1.3.1.), os autores sugerem tratamento prolongado com doxiciclina e hidroxicroquina. Caso o ecocardiograma transesofágico seja negativo, sugerem monitorização serológica durante dois anos (aos três, seis, nove, 12, 18 e 24 meses após o diagnóstico).¹

No entanto, estudos subsequentes demonstram que títulos elevados de aCL constituem não só um fator preditor de progressão para endocardite, como também são significativamente mais elevados em doentes com manifestações de hepatite, trombose, colecistite alitiásica, meningite e síndrome hemafagocítica.¹⁷ Raoult D *et al* sugerem ainda que esta zoonose possa ser um fator desencadeador de doença hepática autoimune subsequente em doentes com manifestações de hepatite e presença de títulos elevados de anticorpos anti-fosfolipídicos (incluindo anticardiolipinas) ou de outros marcadores de autoimunidade.^{1,17}

É ainda hoje controverso como tratar os doentes com títulos elevados de aCL ($>$ 60 GPL) na ausência de outros fatores de risco que justifiquem terapia antibiótica combina-

da e prolongada.

Nestes doentes, sugere-se o tratamento com doxiciclina e hidroxicroquina até à normalização dos níveis de aCL.⁸ Para além da avaliação clínica, recomendamos:

- monitorização dos níveis de aCL de duas em duas semanas até à sua normalização;
- e
- monitorização serológica durante dois anos (aos três, seis, nove, 12, 18 e 24 meses).

Se durante a avaliação serológica, o título de IgG anti-fase I aumentar para valores iguais ou superiores a 800, sugere-se a repetição de ecocardiograma (preferencialmente transesofágico) e PCR sérica para *C. burnetii*.¹ Se o ecocardiograma for negativo, deve ser feita avaliação adicional com 18 F-FDG PET/TC para excluir a presença de foco de infeção persistente.^{1,5,8}

2. DOENÇA LOCALIZADA PERSISTENTE

A doença localizada persistente por *Coxiella burnetii* pode manifestar-se sob a forma de endocardite, infeção endovascular (aneurisma vascular e/ou infeção de prótese/enxerto vascular), infeção osteoarticular (osteomielite/artrite ou infeção de prótese articular), cujos critérios de diagnóstico podem ser encontrados na Tabela 4 adaptada de Eldin C *et al*.¹

2.1. Quais os esquemas de tratamento recomendados na população não grávida?

Nos adultos e nas crianças com idade igual ou superior a oito anos, com evidência de doença localizada persistente, recomenda-se o tratamento com doxiciclina oral e hidroxicroquina durante 18 a 24 meses (Tabela 1),^{1,5,8} com a seguinte posologia:

- adultos: doxiciclina oral (100 mg *bid*) e hidroxicroquina 600 mg/dia (dose única ou dividida em três doses diárias) durante 18 a 24 meses^{1,5,8};
- crianças com idade igual ou superior a oito anos: doxiciclina (se \leq 45 kg 2,2 mg/kg *bid*, máximo 200 mg/d; se $>$ 45 kg 100 mg *bid*) e hidroxicroquina (600 mg/dia) 18 - 24 meses.^{1,8,12,13}

Nas crianças com idade inferior a oito anos, deve ser ponderado o risco-benefício caso-a-caso: a maioria dos peritos prefere o uso de doxiciclina (em comparação com outros agentes alternativos), uma vez que regimes antibióticos contendo doxiciclina são superiores e o risco de morbimortalidade de febre Q com doença localizada

Tabela 3 – Estratégia de seguimento dos doentes durante os 12 meses de tratamento combinado com hidroxicroquina e doxiciclina, e após a sua conclusão. Deve manter-se avaliação aos 12, 18 e 24 meses após conclusão do tratamento antibiótico.

Monitorização	Ao diagnóstico	Meses após início de tratamento				Meses após conclusão de tratamento		
		3	6	9	12	12	18	24
Clínica (inc efeitos adversos)	x	x	x	x	x	x	x	x
Análises (inc aCL)	x	x	x	x	x	x	x	x
Microbiologia (serologia fase I e II)	x	x	x	x	x	x	x	x
Avaliação OFT ^a			x		x			

^a: A avaliação oftalmológica deve ser feita a cada seis meses durante o tratamento com hidroxicroquina.

aCL: anticardiolipinas; inc: incluindo; OFT: oftalmológica

Tabela 4 – Critérios definidores de doença localizada persistente por *Eldin C et al*¹ (primeira secção)

Critério	Definição
Endocardite	
Definitivo	Válvula cardíaca positiva por cultura, PCR ou imunohistoquímica
	<u>Microbiologia</u> cultura ou PCR positivos no sangue ou êmbolo OU serologia com título IgG I $\geq 6\ 400$ mg/dL
<i>Major</i>	<u>Evidência de envolvimento endocárdico</u> ecocardiograma positivo para EI: <ul style="list-style-type: none"> ▪ massa intracardíaca oscilante numa válvula ou estruturas de suporte, no trajeto de fluxos regurgitantes, ou em materiais implantados na ausência de uma explicação anatómica alternativa ▪ abscesso, deiscência de novo de uma prótese valvular, regurgitação valvular de novo fixação valvular ou aneurisma micótico detetado por 18 F-FDG PET/TC
<i>Minor</i>	Predisposição cardíaca (conhecida ou diagnosticada de novo por ecocardiograma) Febre ($> 38^{\circ}\text{C}$) Fenómenos vasculares Fenómenos imunológicos (glomerulonefrite, nódulos de Osler, manchas de Roth, fator reumatóide) Evidência serológica: IgG I ≥ 800 e ≤ 6400 mg/dL
Diagnóstico definitivo: (i) 1 critério definitivo, (ii) 2 critérios <i>major</i> , (iii) 1 critério <i>major</i> + 3 <i>minor</i> (incluindo 1 microbiológico e 1 condição cardíaca predisponente)	
Diagnóstico possível: (i) 1 critério <i>major</i> + 2 <i>minor</i> (incluindo 1 microbiológico e 1 condição cardíaca predisponente) ou (ii) 3 critérios <i>minor</i> (incluindo 1 microbiológico e 1 condição cardíaca predisponente)	
Infeção vascular	
Definitivo	Amostra arterial (prótese ou aneurisma) ou de abscesso peri-arterial ou de espondilodiscite com ligação à aorta positiva por cultura, PCR ou imunohistoquímica
	<u>Microbiologia</u> cultura ou PCR positivos no sangue ou êmbolo OU serologia com título IgG I ≥ 6400 mg/dL
<i>Major</i>	<u>Evidência de envolvimento vascular</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ em TC: aneurisma ou prótese vascular E abscesso peri-arterial, fístula ou espondilodiscite ▪ em 18 F-FDG PET/TC: marcação específica de um aneurisma ou prótese vascular
<i>Minor</i>	Predisposição vascular (aneurisma ou prótese vascular) Febre ($> 38^{\circ}\text{C}$) Embolização Evidência serológica: IgG I ≥ 800 e ≤ 6400 mg/dL
Diagnóstico definitivo: (i) 1 critério definitivo, (ii) 2 critérios <i>major</i> , (iii) 1 critério <i>major</i> + 2 <i>minor</i> (incluindo 1 microbiológico e 1 condição cardíaca predisponente)	
Diagnóstico possível: predisposição vascular, evidência serológica e febre ou embolização	

persistente é elevado (i.e., benefício de uso de doxiciclina superior ao risco).^{12,13}

Nas impossibilidade de usar um ou os dois antibióticos do esquema de antibioterapia combinada de primeira linha, recomenda-se discussão conjunta com equipa de Doenças Infeciosas, podendo utilizar-se, como alternativa, outros antibióticos em diferentes combinações, como: trimetoprim/sulfametoxazole, ciprofloxacina, rifampicina, claritromicina e azitromicina.

2.2. Qual o esquema de tratamento recomendado nas grávidas?

Nas grávidas, os autores sugerem o tratamento com trimetoprim/sulfametoxazole (160/800 *bid*) durante a gravidez com alteração do esquema para doxiciclina e hidróxido-cloroquina após o parto, que deve ser mantido durante 18 a 24 meses, dependendo da localização do foco de infeção (Tabela 1).^{1,14}

2.3. Por quanto tempo deve ser feito o tratamento antibiótico?

O tempo de tratamento da doença localizada persistente depende do local da infeção, sugerindo-se:

- Endocardite de válvula nativa 18 meses e de válvula protésica 24 meses;
- Infeção vascular (aneurisma ou prótese/enxerto) 24 meses.

O tratamento antibiótico combinado com cirurgia melhora significativamente o prognóstico destes doentes.¹ Numa série de casos de doentes com infeção vascular, a cirurgia foi associada a melhoria do prognóstico clínico e do perfil serológico: em 66 doentes seguidos durante 2,5 anos após o diagnóstico, 18% morreram, sendo a taxa de fatalidade de 6,5% naqueles submetidos a cirurgia em comparação com 28,6% nos doentes tratados de forma conservadora.¹⁸ O tratamento cirúrgico combinado com antibioterapia está também associado a uma descida mais rápida de IgG anti-fase I para valores inferiores a 800^{1,8,18;}

Tabela 4 – Critérios definidores de doença localizada persistente por *Eldin C et al*¹ (secção final)

Critério	Definição
Infeção de prótese articular	
Definitivo	Biópsia de amostra peri-prótesica ou aspirado de líquido articular positivos por cultura, PCR ou imunohistoquímica
Major	<u>Microbiologia</u> cultura ou PCR positivos no sangue OU serologia com título IgG I ≥ 6400 mg/dL <u>Evidência de envolvimento protésico</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ coleção da prótese ▪ 18 F-FDG PET/TC ou <i>leucoscan</i> com demonstração de foco hipermetabólico consistente com infeção
	Presença de prótese articular (critério indispensável) Febre > 38 °C Dor articular Evidência serológica: IgG I ≥ 800 e ≤ 6400 mg/dL
Diagnóstico definitivo: (i) 1 critério definitivo, (ii) 2 critérios <i>major</i> , (iii) 1 critério <i>major</i> + 3 <i>minor</i> (incluindo 1 microbiológico e presença de prótese articular)	
Diagnóstico possível: (i) 1 critério <i>major</i> + 2 <i>minor</i> (incluindo 1 microbiológico e presença de prótese articular) ou (ii) 3 critérios <i>minor</i> (incluindo 1 microbiológico e 1 presença de prótese articular)	
Osteomielite/ artrite	
Definitivo	Biópsia de osso, sinovial ou aspirado de líquido articular positivos por cultura, PCR ou imunohistoquímica
Major	<u>Microbiologia</u> cultura ou PCR positivos no sangue OU serologia com título IgG I ≥ 800 mg/dL <u>Evidência de envolvimento ósseo/articular</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ clínica de artrite, osteomielite ou tenosinovite ▪ TC ou RM: com evidência de osteomielite, artrite ▪ 18 F-FDG PET/TC ou <i>leucoscan</i>: captação osteoarticular
	Febre > 38 °C Mono ou poli-artralgia Evidência serológica: IgG I ≥ 400 e ≤ 800 mg/dL
Diagnóstico definitivo: (i) 1 critério definitivo, (ii) 2 critérios <i>major</i> , (iii) 1 critério <i>major</i> + 3 <i>minor</i> (incluindo 1 microbiológico)	
Diagnóstico possível: (i) 1 critério <i>major</i> + 2 <i>minor</i> ou (ii) 3 critérios <i>minor</i>	

18 F-FDG PET/TC: tomografia por emissão de positrões com desoxiglicose marcada pelo 18-flúor; EI: endocardite infecciosa; PCR: técnica de reação de polimerase em cadeia; TC: tomografia computadorizada; RM: ressonância magnética

- Osteomielite/artrite 18 meses.

2.4. Como fazer a monitorização durante e após o tratamento dos doentes com febre Q localizada persistente?

Durante o tratamento com doxiciclina e hidroxiquina deve ser feita monitorização clínica, incluindo avaliação oftalmológica de seis em seis meses durante o tratamento para excluir toxicidade decorrente do uso prolongado de hidroxiquina. A monitorização serológica deve ser feita de três em três meses durante o tratamento. A descida do título de anticorpos IgG anti-fase I durante o tratamento é lenta. Os anticorpos da classe IgM são os primeiros a desaparecer, seguidos da classe IgA. Anticorpos da classe IgG podem permanecer positivos durante muitos anos.¹⁹ O tratamento antibiótico pode ser terminado com segurança apenas quando o doente tiver completado os tempos de tratamento mínimos acima recomendados (i.e., 18 - 24 meses, dependendo da localização da infeção) e o título de IgG anti-fase I tiver descido pelo menos quatro vezes. Se a última condição não se verificar, deve averiguar-se a adesão e prolongar o tratamento e respetiva monitorização serológica até que tal aconteça.^{1,5,8}

CONCLUSÃO

O tratamento e seguimento de casos de febre Q são questões complexas, e devem ter em conta não só as manifestações primárias da doença, mas também a sua localização persistente, e os fatores de risco individuais do hospedeiro que possam potenciar o desenvolvimento de complicações. Em relação à infeção primária ou aguda, devem ser rastreados os fatores de risco para evitar a evolução do doente para doença localizada persistente que justifique a colocação de antibioterapia profilática combinada por um período de tempo variável. Para que o sucesso terapêutico seja conseguido na doença localizada persistente, como a endocardite e infeções vasculares, para além da necessidade de tratamento antibiótico combinado e prolongado é muitas vezes necessário tratamento cirúrgico. Em particular, o tratamento de grávidas e crianças exige a escolha de esquemas de antibioterapia específicos, capazes de erradicar a infeção com o mínimo de toxicidade farmacológica possível. A literatura existente sobre este tema encontra-se dispersa, baseando-se sobretudo em trabalhos de dois centros europeus, e não existe, tanto quanto é do nosso conhecimento, nenhuma fonte bibliográfica que reúna a melhor evidência na abordagem destes doentes. A febre

Q, é uma doença endémica em Portugal pelo que, dada a morbimortalidade que pode causar, é fundamental uma tentativa de uniformização do seu tratamento e gestão clínica de uma forma simples e sistematizada.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

CNS; RR; AM, LR, FC, CA: contribuição intelectual substancial direta no desenho e elaboração do artigo. Participação na escrita do manuscrito, na revisão dos rascunhos e na revisão crítica do conteúdo.

JN, MT, AS, FC, CA: Participação na revisão dos rascunhos e na revisão crítica do conteúdo e sua aprovação da versão final.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos

pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial actualizada em 2013.

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 terem qualquer conflito de interesse relativamente ao presente artigo.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declaram não ter recebido subsídios, bolsas ou qualquer outra forma de financiamento para a elaboração do artigo.

REFERÊNCIAS

- Eldin C, Mélenotte C, Mediannikov O, Ghigo E, Million M, Edouard S, et al. From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30:115-90.
- Direção-Geral da Saúde. Doenças de notificação obrigatória. [consultado 2021 ago 01]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-2013/sinave-lista-de-ddo-pdf.aspx>.
- Santos AS. Febre Q: do diagnóstico à investigação ecoepidemiológica de *Coxiella burnetii* no contexto da infeção humana. 2016. [consultado 2021 ago 01]. Disponível em: http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/3226/1/Boletim_Epidemiologico_Observacoes_N14_2015_artigo5.pdf.
- Million M, Bardin N, Bessis S, Nouiak N, Douliery C, Edouard S, et al. Thrombosis and antiphospholipid antibody syndrome during acute Q fever: a cross-sectional study. *Medicine.* 2017;96:e7578.
- Anderson A, Bijlmer H, Fournier PE, Graves S, Hartzell J, Kersh GJ, et al. Diagnosis and management of Q fever— United States: recommendations from CDC and the Q Fever Working group. *MMWR Recomm Rep.* 2013;62:1–30.
- Kampschreur LM, Wegdam-Blans M, Wever PC, Renders N, Delsing CE, Sprong T, et al. Chronic Q fever diagnosis - consensus guideline versus expert opinion. *Emerg Infect Dis.* 2015;21:1183-8.
- Chang K, Yan JJ, Lee HC, Liu KH, Lee NY, Ko WC. Acute hepatitis with or without jaundice: a predominant presentation of acute Q fever in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2004;37:103-8.
- Raoult D. Treatment and prevention of Q fever. In: Uptodate [consultado 2021 dez 05]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-q-fever>.
- Million M, Walter G, Bardin N, Camoin L, Giorgi R, Bongrand P, et al. Immunoglobulin G anticardiolipin antibodies and progression to Q fever endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2013;57:57-64.
- Million M, Walter G, Thuny F, Habib G, Raoult D. Evolution from acute Q fever to endocarditis is associated with underlying valvulopathy and age and can be prevented by prolonged antibiotic treatment. *Clin Infect Dis.* 2013;57:836-44.
- Keijmel SP, Krijger E, Delsing CE, Sprong T, Nabuurs-Franssen MH, Bleeker-Rovers CP. Differentiation of acute Q fever from other infections in patients presenting to hospitals, the Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2015;21:1348-56.
- Cherry CC, Kersh GJ. Pediatric Q fever. *Curr Infect Dis Rep.* 2020;22:10.
- American Academy of Pediatrics. Q fever. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editors. *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases.* Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2012. p 599-600.
- Ghanem-Zoubi N, Paul M. Q fever during pregnancy: a narrative review. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26:864-70.
- Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, Stein A. Managing Q fever during pregnancy: the benefits of long-term cotrimoxazole therapy. *Clin Infect Dis.* 2007;45:548-55.
- Million M, Roblot F, Carles D, D'Amato F, Protopopescu C, Carrieri MP, et al. Reevaluation of the risk of fetal death and malformation after Q fever. *Clin Infect Dis.* 2014;59:256-60.
- Melenotte C, Protopopescu C, Million M, Edouard S, Carrieri MP, Eldin C, et al. Clinical features and complications of *Coxiella burnetii* infections from the French national reference center for Q fever. *JAMA Netw Open.* 2018;1:e181580.
- Botelho-Nevers E, Fournier PE, Richet H, Fenollar F, Lepidi H, Foucault C, et al. *Coxiella burnetii* infection of aortic aneurysms or vascular grafts: report of 30 new cases and evaluation of outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26:635-40.
- Kampschreur LM, Oosterheert JJ, Koop AM, Wegdam-Blans MC, Delsing CE, Bleeker-Rovers CP, et al. Microbiological challenges in the diagnosis of chronic Q fever. *Clin Vaccine Immunol.* 2012;19:787-90.

Functional Disorders in Neurology and Gastroenterology: Notes on Terminology, Classification and Stigma

Perturbações Funcionais em Neurologia e Gastroenterologia: Notas Sobre Terminologia, Classificação e Estigma

Keywords: Conversion Disorder Gastrointestinal Diseases; Psychophysiological Disorders

Palavras-chave: Doenças Gastrointestinais; Perturbação Conversiva; Perturbações Psicofisiológicas

Dear Editor,

We read with great interest a report of a rare cause of dysphagia due to osteophytes in which the authors wish to illustrate the importance of a thorough assessment of swallowing complaints.¹ The relevance of a comprehensive diagnostic assessment of any presenting symptom is indisputable.

However, our attention was directed towards the fact that initially the patients' symptoms were consistent with neurogenic dysphagia since the patient suffered from Parkinson's disease. This reminded us of a different, albeit related topic. Terms and descriptors such as psychogenic, dissociative, psychosomatic, hysteria, non-organic, and medically unexplained are often still used to describe neurological (and related to other organ systems) conditions in which a full diagnostic work-up (including clinical examination, laboratory and additional testing) does not reveal other primary diagnoses or objective structural findings.

This terminology is outdated and not in line with our current knowledge about functional disorders, their pathophysiology, or even most modern classification systems.^{2,3} Even more troublesome is the prevalent use in doctor-patient interactions of expressions explicitly implying that symptoms are feigned, psychological, or all in the head.

This is not just a matter of semantics of minor importance. The way these disorders are conceptualized, diagnosed, and communicated to patients is of the utmost importance as it can deeply impact patients' expectations, prognosis, and ultimately their recovery potential.³⁻⁵ There is a long history, and knowledge about these complex conditions has advanced significantly in recent years.² Stigma,

preconceptions, and prejudice regarding these disorders stem partly from faulty previous diagnostic concepts and the schism between different conceptual frameworks.^{2,3,5}

These functional gastrointestinal and neurological symptoms fit in the categories of functional gastrointestinal and motility disorders (FGIMD) and functional neurological disorder (FND), respectively. FGIMD are best conceptualized as disorders of the gut-brain interaction (including functional dysphagia) involving visceral hypersensitivity, abnormal gastrointestinal motility, inflammation, microbiome imbalances, and intestinal permeability.⁴ As for FND, there have been many advances in the understanding of these conditions, and they are currently conceptualized as involving disturbances of self-agency (subjective implicit sense of volitional control of one's actions), attentional mechanisms, salience, emotional processing, and interoception (bidirectional sensory signaling between internal organs and the brain generating a sense of an internal state of the body).³ The diagnosis of FND in particular is not one of exclusion but based on history and positive findings on examination.³

A detailed overview of the recommended diagnostic and management approaches of these diverse and complex disorders is outside the scope of this article. However, we would like to highlight the importance of considering these symptoms and functional disorders according to the current paradigm that should increasingly guide our clinical practice and future phenomenological, clinical, and basic research.

AUTHORS CONTRIBUTION

TT: Concept, writing original draft and subsequent revisions.

RO: Critical review of the manuscript.

COMPETING INTERESTS

TT: Received from Janssen Portugal support for attending the XV Congresso Nacional de Psiquiatria. Received educational materials from Angelini, Bial and Lundbeck.

RO: None disclosed.

FUNDING SOURCES

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

REFERENCES

- Maltês S, Chambino B, Campos L. A curious case of dysphagia due to osteophytes. *Acta Med Port.* 2021;35:222-3.
- Raynor G, Baslet G. A historical review of functional neurological disorder and comparison to contemporary models. *Epilepsy Behav Rep.* 2021;16:100489.
- Aybek S, Perez DL. Diagnosis and management of functional neurological disorder. *BMJ.* 2022;376:o64.
- Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, Ruddy J, Ford AC. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. *Lancet.* 2020;396:1664-74.
- Hearn M, Whorwell PJ, Vasant DH. Stigma and irritable bowel syndrome: a taboo subject?. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:607-15.

Tomás TEODORO^{1,2,3}, Renato OLIVEIRA^{3,4,5}

- Early Intervention & First Episode Psychosis Unit (Clínica 1 – Unidade Partilhada). Department of Psychiatry. Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa. Lisbon. Portugal.
- Adult ADHD & Neurodevelopmental Disorders Outpatient Services. Department of Psychiatry. Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa. Lisbon. Portugal.
- CHRC - Comprehensive Health Research Centre. NOVA Medical School. Universidade NOVA de Lisboa. Lisbon. Portugal.
- Department of Neurology & Headache Centre. Hospital da Luz Lisboa. Lisbon. Portugal.

5. Department of Neurosciences and Mental Health. Hospital de Santa Maria. Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte. Lisbon. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Tomás Teodoro. tomasteodoro@chpl.min-saude.pt

Recebido/Received: 14/03/2022 - **Aceite/Accepted:** 15/02/2022 - **Publicado Online/Published Online:** 03/05/2022 - **Publicado/Publicated:** 01/06/2022

Copyright © Ordem dos Médicos 2022

<https://doi.org/10.20344/amp.18259>



Tratamento Endovascular no Acidente Vascular Cerebral Isquémico: “Urgência na Redução das Assimetrias”

Endovascular Treatment in Acute Ischemic Stroke: “Urgency in Reducing Asymmetries”

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral Isquémico; Portugal; Procedimentos Endovasculares

Keywords: Endovascular Procedures; Ischemic Stroke; Portugal

Lemos com bastante satisfação o estudo de Dias *et al*¹ publicado na Acta Médica Portuguesa que revelou as assimetrias nacionais no acesso ao tratamento endovascular (TEV) no acidente vascular cerebral (AVC) isquémico por oclusão de grande vaso proximal (OVP).

Felizmente, no período em análise houve melhoria nacional das taxas de TEV, mais evidente nos distritos próximos de hospitais com TEV (HCTEV), tendo-se demonstrado a disparidade regional nos tempos de atraso da TEV. Nesse sentido, realçamos que a mediana do tempo AVC - primeira porta de entrada na via verde foi 13 minutos inferior nos doentes transferidos num hospital sem TEV (HSTEV) em comparação com os doentes cuja primeira porta foi um HCTEV. É um dado que possivelmente reflete a pressão de seleção com prejuízo dos doentes que chegam no limite temporal para TEV nos HSTEV.

A menor dispersão e os valores inferiores da mediana do tempo entre o AVC e a primeira porta de entrada no sistema em doentes transferidos (amplitude interquartil 56 – 129 minutos no HSTEV *versus* 64 – 156 minutos no HCTEV) reforça a nossa percepção. A título exemplificativo, na nossa série consecutiva de 409 doentes (2016 - 2018) com AVC da artéria cerebral média por OVP da região do sotavento / Algarve central, apenas 48 (11,7%) foram transferidos para um dos HCTEV de Lisboa.

De salientar que, entre os doentes que não foram trans-

feridos (n = 361), 70 (19,3 %) foram tratados com alteplase, sendo que o tempo adicional necessário para transporte inter-hospitalar impossibilitou a TEV. Somadas as OVP cujo helitransporte esteve impossibilitado por condições climáticas (n = 6), percebemos que mais de um em cada cinco doentes desta série (21%, 76/361) teve o acesso à TEV impossibilitado exclusivamente por estar no Algarve no momento do AVC.

Os tempos mínimos de helitransporte para um HCTEV em Lisboa variam entre 60 e 105 minutos com impacto no nosso tempo mediano (4h:40 min, mínimo 2h:38 min/máximo 10h:45 min) entre o AVC e o início da trombectomia. Este atraso elevado tem impacto negativo no prognóstico (Tabela 1).²

De forma a melhorar o acesso à trombectomia, é essencial que se dê prioridade à mitigação dos determinantes do atraso na via verde do AVC, que continua a ser um problema relevante, bem como à introdução de técnicas avançadas de imagem para que mais doentes possam beneficiar desta terapêutica.^{3,4} Capacitar o Algarve, a região continental mais a sul do país, de capacidade para TEV, é um passo central para a redução das assimetrias no tratamento do AVC em Portugal.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

HN, AB: Redação do artigo.

IG, AB, AP: Revisão crítica do artigo.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Esta pesquisa não recebeu financiamento específico de nenhuma agência de financiamento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

Tabela 1 – Associação entre o atraso temporal e a chance de redução da incapacidade neurológica com trombectomia em comparação com a terapia médica (adaptado de Saver *et al*)²

Tempo entre o início do AVC e a punção para trombectomia	OR*	95% Intervalo confiança
120 minutos	3,13	(2,06 – 4,76)
180 minutos	2,79	(1,96 – 3,98)
240 minutos	2,49	(1,79 – 3,47)
300 minutos	2,22	(1,55 – 3,16)
360 minutos	1,98	(1,30 – 3,00)
420 minutos	1,76	(1,06 – 2,92)
480 minutos	1,57	(0,86 – 2,88)
540 minutos	1,40	(0,68 – 2,86)
600 minutos	1,25	(0,54 – 2,86)

Com base na análise de 1287 participantes de 5 ensaios clínicos randomizados e duplo cegos trombectomia com ou sem alteplase *versus* alteplase (MR CLEAN 2015, ESCAPE 2015, EXTEND-IA 2015, REVASCAT 2015 e SWIFT PRIME)

* Odds ratio de um *outcome* melhor para qualquer pontuação na escala modificada de Rankin.

REFERÊNCIAS

1. Dias MC, Dos Reis RS, Santos JV, Nunes AP, Ferreira P, Maia B, et al. Nationwide access to endovascular treatment for acute ischemic stroke in Portugal. *Acta Med Port.* 2022;35:127-34.
2. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, et al. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA.* 2016;316:1279-88.
3. Sobral S, Taveira I, Seixas R, Vicente AC, Duarte J, Goes AT, et al. Late hospital arrival for thrombolysis after stroke in Southern Portugal: Who is at risk? *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28:900-5.
4. Thon JM, Jovin TG. Imaging as a selection tool for thrombectomy in acute ischemic stroke: pathophysiologic considerations. *Neurology.* 2021;97:S52-9.

Hipólito NZWALO^{1,2}, Ana BOTELHO^{1,3}, Inês GIL⁴, Alexandre BAPTISTA⁵, Ana Paula FIDALGO¹

1. Unidade de AVC. Centro Hospitalar Universitário do Algarve. Faro. Portugal.
2. Faculdade de Medicina e Ciências Biomédicas. Universidade do Algarve. Faro. Portugal.
3. Faculdade de Economia. Universidade do Algarve. Faro. Portugal.
4. Serviço de Radiologia. Centro Hospitalar Universitário do Algarve. Faro. Portugal.
5. Unidade de Cuidados Intensivos de Portimão. Centro Hospitalar Universitário do Algarve. Portimão. Portugal.

✉ Autor correspondente: Hipólito Nzwalo. nzwalo@gmail.com

Recebido/Received: 01/03/2022 - Aceite/Accepted: 07/03/2022 - Publicado/Published: 01/06/2022

Copyright © Ordem dos Médicos 2022

<https://doi.org/10.20344/amp.18202>



Still Regarding Schizophrenia, Secondary Schizophrenia, Pseudo-Schizophrenia, and Schizophrenia-Like Psychosis

Ainda a Propósito da Esquizofrenia, da Esquizofrenia Secundária, da Pseudo-Esquizofrenia e da Psicose do Tipo Esquizofrenia

Keywords: Schizophrenia; Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders

Palavras-chave: Espectro da Esquizofrenia e Outros Transtornos Psicóticos; Esquizofrenia

Dear editor, I read with pleasure the reply to my recent letter,¹ by Martinho and Carvalho.

I could not agree more. Of course, pseudo-schizophrenia and secondary schizophrenia are obsolete concepts! Schizophrenia is, *per se*, useless, whenever it is misused! Schizophrenia is just a myth, according to Professor Thomas Szasz.² Or, maybe if the reader prefers, it is just a misdiagnosis, according to Professor Charles Raymond Lake.³ We could go even further, with this argument, as the death of psychiatry has already been proclaimed by Professor

Edwin Fuller Torrey some decades ago,⁴ after the victory of anti-psychiatry led by Professor David Cooper.⁵

All the authors I am citing here were once clinical psychiatrists, just like us. That will be our biggest challenge for the twentieth-first century: to resuscitate schizophrenia. For that we will need to revisit (again and again) and describe (in greatest detail) what schizophrenia is not. We can only find, and diagnose, schizophrenia by excluding all other causes for schizophrenia-like psychosis. I could not agree more.

We need to keep in mind the errors of the past; otherwise we will be condemned to repeat them. Only then we may rehabilitate our dearest schizophrenia and save Psychiatry from its impending doom.

COMPETING INTERESTS

The author declared that no competing interests exist.

FUNDING SOURCES

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

REFERENCES

1. Martinho SM, Carvalho AM. Abandoning old concepts and revisiting the idea of a diagnostic hierarchy in psychiatry. *Acta Med Port.* 2022;35:233-4.
2. Szasz T. Schizophrenia: the sacred symbol of psychiatry. Syracuse: Syracuse University Press; 1976.
3. Lake CR. Schizophrenia is a misdiagnosis, implications for the DSM-5 and the ICD-11. New York: Springer; 2012.
4. Torrey EF. The death of psychiatry. Radnor: Chilton Book Company; 1974.
5. Cooper D. Psychiatry and anti-psychiatry. London: Tavistock Press; 1967.

João GAMA MARQUES^{1,2}

1. Serviço de Psiquiatria Geral e Transcultural. Hospital Júlio de Matos. Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa. Lisboa. Portugal.
2. Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: João Gama Marques. joagamarques@gmail.com

Recebido/Received: 03/03/2022 - Aceite/Accepted: 16/02/2022 - Publicado Online/Published Online: 06/05/2022 - Publicado/Published: 01/06/2022

Copyright © Ordem dos Médicos 2022

<https://doi.org/10.20344/amp.18209>



Strongly Recommended, Encouraged, and Easily Accessed Palliative Care Training, for Both Family Medicine Specialists and Residents

Formação em Cuidados Paliativos, Tanto para Especialistas como para Internos de Medicina Geral e Familiar, Fortemente Recomendada, Encorajada e de Fácil Acesso

Keywords: Family Medicine; Medical Education; Palliative Care; Primary Health Care

Palavras-chave: Cuidados Paliativos; Cuidados de Saúde Primários; Educação Médica; Medicina Geral e Familiar

Dear Editor,

We have read with enthusiasm the paper by Castro *et al*, entitled “Why is Palliative care training during the Portuguese Family Medicine Residency Program Not Mandatory?”¹ and we would like to contribute to this discussion.

In the last few decades, the number of people living with chronic disease has increased, mainly due to population aging, leading to an increase both in the number of individuals with functional dependence status and in important social costs.² These chronic, progressive, life-threatening, and burdening diseases play an important role in this new era of the palliative care approach.

Portuguese data recently published by us, shows that, both family physician (FP) specialists and residents believe that Family Medicine can play an important role in the provision of palliative care, namely in the early identification of patients with palliative care needs, initial treatment of patients with palliative care needs, symptomatic management, and in perceiving FP as patient advocates.³

As for mandatory training in palliative care, as pointed out by Castro *et al*, there does not seem to be a consensual view. In our study, while some FPs assume palliative care training is beneficial, others consider that this training should only be optional and provided to those who have

some affinity for this area.³ However, as well stated by Sarmiento Medina *et al*, it is expected that family physicians will increasingly provide palliative care measures to their patients⁴, so we must find a way to deliver this message to FPs.

Another interesting point relates to the characteristics of the suggested training program. FPs suggested they would prefer short sessions addressing theoretical concepts, discussion of clinical cases through an interactive discussion of fictitious or real clinical cases and communication skills through a role-play training-based program. Finally, there was consensus about the benefits of a practical internship to complement the theoretical training program.³

One point that seems to be undeniable is that the integration of primary care in the Portuguese palliative care network may improve the delivery of care in a more effective and consistent way. Palliative care or palliative measures must be introduced in our “daily clinical practice language”, and by allowing the humanization of care to take a step forward.

So, revisiting the prior question by Castro *et al*, we would like to ask Why is palliative care training promoted by each region for both FP specialists and residents, not strongly recommended, encouraged, and easily accessed?

AUTHORS CONTRIBUTION

CSC, FP: Both authors had an equal contribution for the concept and draft of the paper.

COMPETING INTERESTS

The authors have declared that no competing interests exist.

FUNDING SOURCES

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

REFERENCES

1. Castro RF, Esteves AC, Gouveia M, Reis-Pina P. Why is palliative care training during the Portuguese Family Medicine residency program not mandatory? *Acta Med Port.* 2022;35:87–8.
2. Prince MJ, Wu F, Guo Y, Gutierrez Robledo LM, O'Donnell M, Sullivan R, *et al*. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *Lancet.* 2015;385:549–62.
3. Cardoso CS, Prazeres F, Xavier B. Family physicians' perspectives on their role in palliative care : a double focus group in Portugal. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:7282.
4. No Sarmiento Medina PJ, Díaz Prada VA, Rodriguez NC. El rol del médico de familia en el cuidado paliativo de pacientes crónicos y terminales. *Semergen.* 2019;45:349-55.

Carlos Seíça CARDOSO✉^{1,2}; Filipe PRAZERES^{2,3,4}

1. Unidade de Cuidados de Saúde Primários da Figueira da Foz Norte. Figueira da Foz. Portugal.
2. Centre for Health Technology and Services Research. Faculty of Medicine. University of Porto. Porto. Portugal.
3. Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade da Beira Interior. Covilhã. Portugal.
4. Unidade de Saúde Familiar Beira Ria. Gafanha da Nazaré. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Carlos Seíça Cardoso. carlos.asc4@gmail.com

Recebido/Received: 12/02/2022 - **Aceite/Accepted:** 21/02/2022 - **Publicado/Published:** 01/06/2022

Copyright © Ordem dos Médicos 2022

<https://doi.org/10.20344/amp.18109>



Consumo de Álcool em Portugal: Precisamos de Fazer Mais

Alcohol Consumption in Portugal: We Need to Do More

Palavras-chave: Alcoolismo; Consumo de Álcool/prevenção e controlo; Cuidados de Saúde Primários

Keywords: Alcohol Drinking/prevention and control; Alcoholism; Primary Health Care

Caro Editor,

No artigo “Tratamento Farmacológico da Síndrome de Abstinência Alcoólica”, publicado no número de abril de 2022 da Acta Médica Portuguesa,¹ Teixeira refere que Portugal está entre os países com maiores taxas de consumo de bebidas alcoólicas, encabeçando os países europeus em dados de 2018.^{1,2}

Tendo em conta estes números, percebe-se que é fundamental detetar precocemente os indivíduos com consumo alcoólico de risco, de forma a intervir antes do surgimento de consequências nefastas na saúde individual e sociofamiliar, papel para o qual os profissionais dos Cuidados de Saúde Primários (CSP) são particularmente convocados.^{3,4}

Potenciado pelo período pandémico, o álcool voltou a estar na ordem do dia, sobretudo na Psiquiatria e nos CSP, tendo em conta o isolamento, o sofrimento psicológico e a ausência de um conjunto de estratégias de *coping* que esta fase das nossas vidas realçou.⁵ A prática clínica e os múltiplos relatórios nacionais demonstram que, apesar de significativos, os números divulgados se associam, ainda assim, a um subdiagnóstico do consumo excessivo de bebidas alcoólicas,³ dificultando a perceção da real dimensão deste problema de saúde pública e o desenho de medidas de intervenção que sejam realmente adequadas.

A contribuir para este subdiagnóstico estão o estigma

e a vergonha gerados por comportamentos disfuncionais de consumo ou outros achados psicossomáticos associados, que não raras vezes levam à ocultação de sintomas por parte dos consumidores e, conseqüentemente, a uma maior dificuldade na identificação do problema.⁵ Por isso, é essencial manter um elevado nível de suspeição para o consumo alcoólico de risco e suas conseqüências, aplicando rotineira e ativamente as ferramentas disponíveis, nomeadamente o questionário AUDIT, que está devidamente validado para a população portuguesa e que, através de poucas perguntas, permite diagnosticar e intervir precocemente.¹

Apesar dos resultados já alcançados e que apontam um caminho positivo no combate ao alcoolismo, o grande desafio atual passa pela antecipação do diagnóstico, essencialmente através do desenho de estratégias preventivas,² sobretudo ao nível da prevenção primordial e da prevenção primária. Até porque não é preciso muito para fazer a diferença, uma vez que os resultados publicados nos principais estudos levam a concluir que cinco a 10 minutos de aconselhamento simples permitem reduzir o consumo de álcool em 25% - 35% no período de seis a 12 meses e uma diminuição de cerca de 45% na proporção de consumidores excessivos.³

Esta é, portanto, uma luta que continua a valer a pena e que conta com todos.

CONFLITOS DE INTERESSE

O autor declara 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. Teixeira J. Tratamento farmacológico da síndrome de abstinência alcoólica. Acta Med Port. 2022;34:286-93.
2. Ministério da Saúde. Retrato da Saúde, Portugal. Lisboa: MS; 2018.
3. Gomes CM. A medicina geral e familiar e a abordagem do consumo de álcool – detecção e intervenções breves no âmbito dos Cuidados de Saúde Primários. Lisboa: Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; 2010.
4. Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências. Relatório anual 2018 - a situação do país em matéria de álcool. Lisboa: SICAD; 2019.
5. Araújo A, Pereira AT, Cesário-Reis C, Nascimento L, Pina C, D'avó J, et al. Impulsividade, tríade negra e álcool: estudo transversal numa amostra de doentes internados na Unidade de Alcoologia de Coimbra. Rev Port Alcool. 2021;2:11-28.

Francisco SANTOS COELHO✉¹

1. Unidade de Saúde Familiar Valongo. Porto. Portugal.

✉ Autor correspondente: Francisco Santos Coelho. franciscomscoelho@hotmail.com

Recibido/Received: 03/04/2022 - Aceite/Accepted: 13/04/2022 - Publicado/Published: 01/06/2022

Copyright © Ordem dos Médicos 2022

<https://doi.org/10.20344/amp.18357>



Tuberculosis in Times of COVID-19: A Diagnosis Not to Be Forgotten

Tuberculose em Tempos de COVID-19: Um Diagnóstico a Não Esquecer

Keywords: Coronavirus; COVID-19; Mycobacterium tuberculosis; SARS-CoV-2; Tuberculosis

Palavras-chave: Coronavírus; COVID-19, Mycobacterium tuberculosis; SARS-CoV-2; Tuberculose

This case report arises from the importance of tuberculosis as an infectious disease that can have a similar presentation to COVID-19, increasing diagnosis difficulty. In Portugal tuberculosis was considered a priority. However, the COVID-19 pandemic overtook resources, delaying diagnosis and treatment, a risk factor for outbreaks and worse outcomes.¹⁻⁴

We present the case of a 16-year-old female, observed in the Pediatric Emergency Department, with a three-day history of productive cough, thoracic pain, odynophagia, and asthenia. She was febrile on the first day (38°C), but afebrile since then, without other complaints. There was no known epidemiologic context.

At admission she was febrile (38°C axillary). The pulmonary auscultation showed crackles at the superior left lobe (SLL). Physical examination was otherwise normal. Thoracic x-ray (Fig. 1) showed apical interstitial infiltrate and atelectasis in the SLL. The blood tests showed anemia (11 g/dL) and C-reactive protein (CRP) of 8.7 mg/dL, without other abnormalities. SARS-CoV-2 testing was negative. She was treated with amoxicillin/clavulanic acid (875/125 mg bid) for eight days, and azithromycin (500 mg id) for five days, with only slight improvement.

She was observed nine days later due to persistence

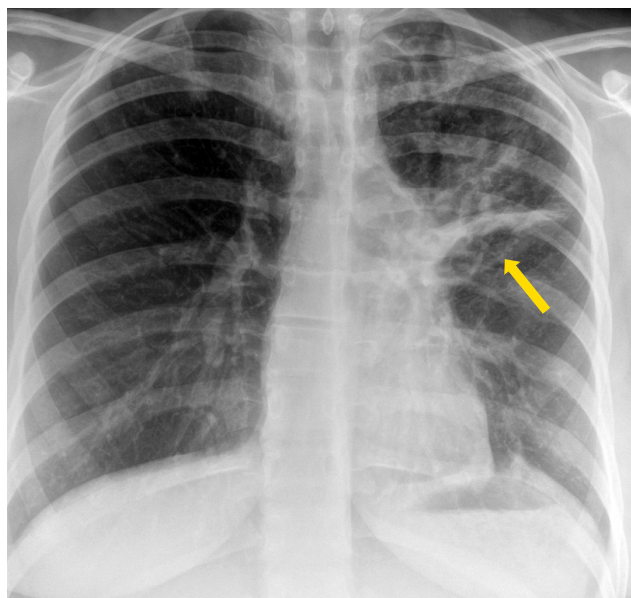


Figure 1 – Thoracic x-ray, showing interstitial infiltrate and atelectasis in the superior left lobe (arrow)

of fever, and was retested for SARS-CoV-2, which came negative.

Ten days later she was readmitted with persistent cough, thoracic pain, and intermittent fever. Physical examination and thoracic x-ray were suchlike the previous admission. The third SARS-CoV-2 test was negative.

A thoracic computed tomography scan (Fig. 2) showed several nodular images, cavitory lesions mainly on the SLL, bilateral tree-in-bud infiltrates and segmental paramediastinal atelectasis of the superior right lobe.

The blood tests showed leukocytosis (14 080/uL), CRP of 9.62 mg/dL and sedimentation rate > 120 mm/hr.

Sputum direct smear showed acid-alcohol-resistant bacilli. The molecular test detected *Mycobacterium tuberculosis* DNA. The rifampin resistance gene was negative. Cultural test for *M. tuberculosis* was negative.

Tuberculosis contacts were investigated. The girl's stepbrother, who had previously lived with the family was diagnosed with active pulmonary tuberculosis.

Her father had had persistent cough for the previous weeks, and due to difficulties in access to medical care had not been observed. He was diagnosed with cavitated tuberculosis.

Treatment was started with isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol for three months, and then continued with isoniazid and rifampin for 12 months. The antibiogram confirmed susceptibility to first-line drugs and treatment had good outcome.

The COVID-19 pandemic may increase tuberculosis incidence and mortality, delaying tuberculosis strategy time-lines. There is also a set of opportunities: contact tracing, dedication of public health units to epidemiologic and infectious disease control and increasing use of digital technologies.^{4,5}

Anticipating these setbacks and opportunities might help guide clinical, epidemiologic, and preventive measures.⁵

AUTHORS CONTRIBUTION

MP: Medical follow-up of the patient at the Emergency Room. Draft of the manuscript.

JT: Medical follow-up of the patient at the Emergency Room. Literature review.

IC: Medical follow-up of the patient at the Pneumology Practice. Critical review of the paper.

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 2013.

DATA CONFIDENTIALITY

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

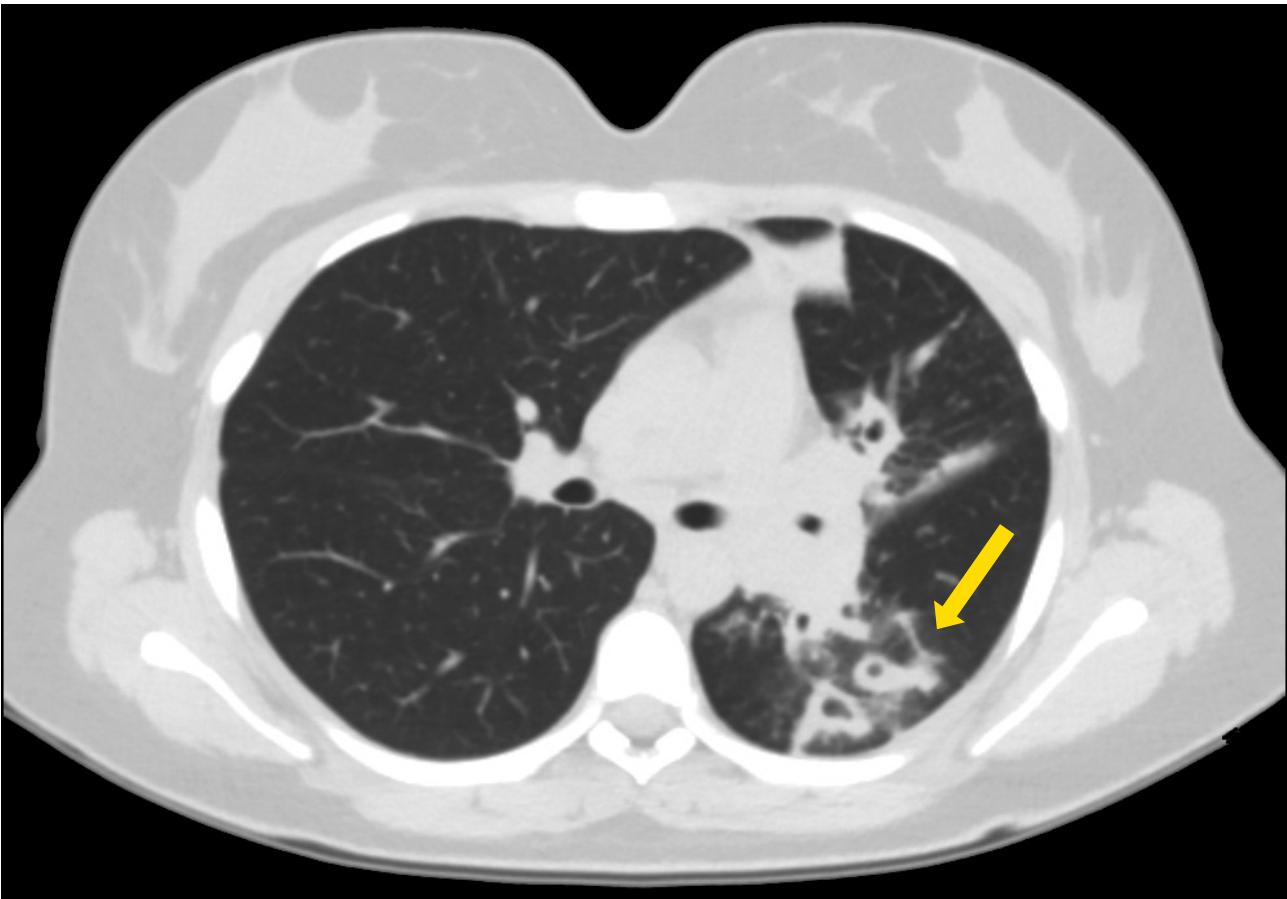


Figure 2 – Thoracic CT scan, showing pulmonary cavitary lesions (arrow)

PATIENT CONSENT

Obtained.

COMPETING INTERESTS

The authors have declared that no competing interests exist.

REFERENCES

1. Crisan-Dabija R, Grigorescu C, Pavel CA, Artene B, Popa I, Cernomaz A, et al. Tuberculosis and COVID-19: lessons from the past viral outbreaks and possible future outcomes. *Can Respir J*. 2020;2020:1401053.
2. Togun T, Kampmann B, Stoker NG, Lipman M. Anticipating the impact of the COVID-19 pandemic on TB patients and TB control programmes. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020;19:21.
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. [cited 2020 Nov 14]. Available from: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
4. Mateiro Gomes BL, Carvalho I. Tuberculosis - reaping benefits from COVID-19 in Portugal. *Pulmonology*. 2021;27:4-6.
5. STOP TB Partnership. The potential impact of the COVID-19 response on tuberculosis in high-burden countries: a modelling analysis. [cited 2020 Nov 14]. Available from: http://www.stoptb.org/assets/documents/news/Modeling%20Report_1%20May%202020_FINAL.pdf (2020).

Margarida PEIXOTO¹, Joana TENENTE¹, Isabel CARVALHO^{1,2}

1. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia. Espinho. Portugal.

2. Centro Diagnóstico Pneumológico de Gaia. Vila Nova de Gaia. Portugal.

✉ Autor correspondente: Margarida Peixoto. margarida.monteiro.peixoto@gmail.com

Recebido/Received: 05/05/2021 - Aceite/Accepted: 14/04/2022 - Publicado/Published: 01/06/2022

Copyright © Ordem dos Médicos 2022

<https://doi.org/10.20344/amp.16507>



Gestão do Doente COVID-19 na Rede Nacional de Cuidados Continuados Integrados: A Perspetiva do Médico Paliativista

Management of COVID-19 Patients in Continuous Care Units: A Palliative Care Perspective

Palavras-chave: COVID-19; Cuidados Paliativos; Empoderamento; Pandemia; Qualidade de vida

Keywords: COVID-19; Empowerment; Pandemics; Palliative Care; Quality of Life

Do total de óbitos por COVID-19 registados entre maio de 2020 e maio de 2021,¹ 65,8% ocorreram na faixa etária acima dos 80 anos e 21,3% entre os 70 e 79 anos. Sendo a idade um fator de risco para contrair COVID-19, e sabendo-se que a mortalidade é maior em idosos e pacientes com doenças crónicas ou malignas,² poder-se-á depreender o impacto da pandemia na Rede Nacional de Cuidados Continuados Integrados (RNCCI). Um estudo de fevereiro de 2020 identificou que, apesar da maioria dos casos não ter apresentado sintomas, 5% da população foi hospitalizada e 1% a 2% requereu internamento em unidades de Cuidados Intensivos.³

Neste contexto, é possível que o principal objetivo tenha sido a contenção da pandemia, subvalorizando-se o sofrimento provocado pelo descontrolo sintomático enquanto a cura não é atingida. Adicionalmente, os profissionais de saúde depararam-se frequentemente com questões éticas exigentes, sendo a integração de profissionais de Cuidados Paliativos (CP) crucial para apoiar nestas situações.

Dado o elevado número de doentes infetados com sintomas graves, é importante partilhar orientações práticas sobre o controlo sintomático, com grande enfoque nos sintomas respiratórios e comportamentais, bem como na

prática da sedação paliativa. As Guias da Clínica de Navarra,⁴ aconselhadas pelo Colégio da Competência em Medicina Paliativa, destinam-se a apoiar profissionais de saúde menos familiarizados com a realidade de fim-de-vida. Estas guias encontram-se resumidas na Tabela 1, lado a lado com medidas potencialmente aplicáveis numa unidade de Cuidados Continuados de qualquer tipologia que não Cuidados Paliativos, esperando poder ajudar profissionais que se venham a deparar com estas situações.

Assim, consideramos que a integração de equipas de CP na frente de combate, associada a um maior investimento na formação em CP e no envolvimento destes profissionais na RNCCI contribuiriam não só para um melhor controlo sintomático e, conseqüentemente, substancial melhoria da qualidade de vida destes utentes, como também para a diminuição da ocupação dos serviços de urgência e do número de internamentos em hospitais de agudos.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

JR: Conceção, redação e aprovação da versão final do trabalho. Aquisição e análise de dados.

FPR, RN: Organização, redação, revisão crítica e aprovação da versão final do trabalho. Análise 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.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Relatório de situação. 2022. [consultado 2021 jul 06]. Disponível em: <https://covid19.min-saude.pt/relatorio-de-situacao>.
2. Rashedi J, Poor BM, Asgharzadeh V, Pourostadi M, Kafil HS, Vegari A, et al. Risk factors for COVID-19. *Infez Med.* 2020;4:469-74.
3. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* 2020;25:2000180.
4. Clínica Universidad de Navarra. Guías rápidas de apoyo y control sintomático en pacientes avanzados con COVID-19. [consultado 2021 jul 06]. Disponível em: https://cuidadospaliativos.org/blog/wp-content/uploads/2020/03/Guia-COVID-19.V.2.0_22.3.20.pdf.

Tabela 1 – Sugestões de medidas de controlo sintomático possíveis em UCC não-UCP

Sintoma	Medidas em Cuidados Paliativos Especializados*	Exemplo de Medidas possíveis numa UCC não-UCP
Dispneia	Morfina 2,5 mg Sc 4/4 h.	Benzodiazepinas (lorazepam até 0,5 mg prn, ou alprazolam (pouco sedativo) até 1 mg 6/6 h). Ambas podem ser usadas via SL
	Se tolerar as 2 primeiras doses e sentir alívio do sintoma, avançar para ISCC. - Simples: 15 mg de Morfina a cada 24 h - Moderado: 24 mg/24 horas	Se à vontade com opioides mas sem hipótese de via Sc: Morfina de libertação rápida 5 mg via oral 4/4 h e pautar para Morfina LP 12/12 h
Tosse	Mesmo tratamento de dispneia	Codeína 30 mg 4/4 h até 360 mg/dia
	Dexametasona Sc em cateter único, iniciar 4 mg e pautar	Prednisolona (começar com 20 mg, dar no máximo até as 17 h)
	Morfina inalatória (não alimentar de seguida pelo efeito anestésico na cavidade oral)	
Broncorreia/estertor	Butilescopolamina 20 mg Sc 6/6 h até 180 mg/dia	Amitriptilina (iniciar 10 mg à noite, aumentar conforme tolerância ou efeitos laterais) e furosemida (iniciar com 40 mg/dia e pautar)
	Atropina, gotas oftalmológicas, 3 gotas SL cada 6 - 8 h	
Delirium	Se causa tratável, tratar causa	Tratar causa tratável
	Se sintomas positivos (alucinações e/ou alteração do comportamento (delírios): - Haloperidol 1 – 2 mg Sc até cada 2/2 h (dose máxima 20 mg) - Olanzapina 2,5 mg PO ao deitar, ou até cada 2/2 h (dose máxima 20 mg)	Haloperidol 1 - 2 mg PO até 1/1 h até controlo da situação; depois iniciar no dia seguinte em horas fixas (8/8 h) com 50% da dose total necessária para atingir controlo na fase inicial
	Se insónia por inquietação ou agitação noturna - Quetiapina 25 mg PO ao deitar, podendo repetir mais 2 doses de 25 mg durante a noite (dose máxima 600 mg) - Levomepromazina 6,25 mg (PO, SC ou EV) ao deitar, repetir até 2 vezes durante a noite (dose máxima 300 mg)	Restantes mesmo esquema, podendo usar via PO
Febre	Paracetamol 1 g (PO ou retal) 6/6 h	Paracetamol 1 g (PO ou retal) 6/6 h
	Diclofenac 75 mg Sc 12/12 h Objetivo: prevenir/tratar desconforto da febre, mais do que o valor em si.	Ibuprofeno 600 mg até 2400 mg/dia
Sedação Paliativa	Iniciar ISCC em 50 cc de SF a 2.1 cc/h com: - Midazolam 50 mg OU levomepromazina 100 mg - Morfina 30 mg - Butilescopolamina 60 mg Caso já fizesse morfina, iniciar com a dose que fazia anteriormente	Ideal seria semelhante às UCP. Caso não tenha experiência ou não seja possível realizar ISCC (previsível na maioria das UCC), poderá usar fármacos sedativos até atingir estado de consciência desejável para conforto (ex Diazepam 10 mg retal)

UCC: unidade de Cuidados Continuados; UCP: unidade de Cuidados Paliativos; Sc: administração subcutânea; ISCC: infusão subcutânea contínua; Prn: *pro re nata*; SL: administração sublingual; LP: libertação prolongada; PO: *per os*; SF: soro fisiológico; EV: administração endovenosa

*: adaptado de Guias Clínicas de Navarra.

João RIBEIRO^{1,2}, Filipa PINTO-RIBEIRO³, Rui NUNES²

1. Unidade de Cuidados Continuados e Paliativos WeCare Saúde. Póvoa de Varzim. Portugal.

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

3. Escola de Medicina. Universidade do Minho. Braga. Portugal.

✉ Autor correspondente: João Ribeiro. jribeiro_14@hotmail.com

Recebido/Received: 22/07/2021 - Aceite/Accepted: 22/04/2022 - Publicado/Published: 01/06/2022

Copyright © Ordem dos Médicos 2022

<https://doi.org/10.20344/amp.16897>



Digital Medicine in Psychiatry and Mental Health

Medicina Digital em Psiquiatria e Saúde Mental

Keywords: Digital Technology; Mental Health; Remote Consultation; Telemedicine

Palavras-chave: Consulta Remota; Saúde Mental; Tecnologia Digital; Telemedicina

Dear Editor,

The recent study by O'Neill *et al* explores doctors' attitudes towards telemedicine within the Portuguese public national health service.¹ It was interesting to note that telemedicine is mostly deployed through the telephone to perform remote medical appointments with a minority using video calls.¹

The use of technology in healthcare has been around for centuries.² Remote consultation is only a component of telemedicine that was not living up to its full potential. Telemedicine itself is only a small part of the wider conceptual field of digital medicine. One consensual definition of telehealth is a technology-enabled healthcare management and delivery systems provided using different means and allowing consultation, assessment, monitoring, ongoing treatment, and psychoeducation, among other possibilities.² Despite not being something new, telemedicine in many medical specialties was underdeveloped until the COVID-19 pandemic propelled its widespread use across the globe.³

Digital Psychiatry (DP) is more than a simple transposition of face-to-face services (outpatient medical appointments, nursing interventions, or psychoeducation sessions) to digital platforms. Several domains need to be considered in telepsychiatry services⁴: 1) system context; 2) organizational logistics and protocols; 3) technology and infrastructure; 4) human resources; 5) patient; 6) reasons for consulting; 7) therapeutic relationship and 8) caregivers' home and digital inclusion. Telepsychiatry has proved to be an efficient and safe method for patients with mood and anxiety disorders, for psychotherapy and disaster responses.⁴ DP for severe mental illness (SMI) is a relevant issue.² Barriers might

include organizational, technological, and human factors (e.g., worsening of delusions involving technology, struggling to build rapport).³ The mental status examination in the age of DP is not without its limitations. However, any shortcomings should be seen in the light of the glass is half-full metaphor, as an opportunity for transformation and exploring virtues of new methods. Digital mental status examination allows exploration of classical psychopathological findings but adds complexity with a novel presentation of typical symptoms and new symptoms manifesting through specific digital interactions.⁵ Digital psychopathology is a complex field that deserves further study. *A priori* assumptions about SMI (e.g., schizophrenia) might deem it unfit to be included in the selected groups using telepsychiatry. However, systematic reviews have consistently demonstrated that DP for selected patients is feasible, acceptable, and effective as compared to in-person care.²

Despite the long history of applying technology in healthcare, there is a pressing need to develop adequate pathways, procedures, and clinical protocols for different patient populations. Digital literacy of patients and healthcare workers alike is key for future advances and opening new avenues in this field.

AUTHORS CONTRIBUTION

TT: Conception and draft of the manuscript.

JG: Conception and critical review of the manuscript.

FUNDING SOURCES

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

COMPETING INTERESTS

TT: Received equipment, materials, drugs, medical writing, gifts or other services from Janssen-Cilag Portugal, Angelini Pharma, JABA Recordati, Lundbeck Portugal and Generis

JG: Declared that no competing interests exist.

REFERENCES

- O'Neill C, Matias MV, Peixoto VR, O'Neill H, Aguiar P, Castela E. Consulta não presencial no serviço nacional de saúde português durante a pandemia de COVID-19: estudo da opinião dos médicos e implicações para o futuro. *Acta Med Port.* 2022 (in press). doi:10.20344/amp.16724.
- Donahue AL, Rodriguez J, Shore JH. Telemental health and the management of psychosis. *Curr Psychiatry Rep.* 2021;23:27.
- Dave S, Abraham S, Ramkisson R, Matheiken S, Pillai AS, Reza H, et al. Digital psychiatry and COVID-19: the big bang effect for the NHS? *BJPsych Bull.* 2021;45:259-63.
- Greenhalgh T, Wherton J. Telepsychiatry: learning from the pandemic. *Br J Psychiatry.* 2022;1-5.
- Rocha Neto HG, Silva Filho OC, Cavalcanti MT, Telles-Correia D. Digital psychopathology: a not yet explored frontier in mental status examination. *Braz J Psychiatry.* 2022 (in press). doi:10.1590/1516-4446-2021-2395.

Tomás TEODORO^{1,2,3}, Joaquim GAGO^{3,4,5}

- Early Intervention & First Episode Psychosis Unit (Clínica 1 – Unidade Partilhada). Department of Psychiatry. Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa. Lisbon. Portugal.
- Adult ADHD & Neurodevelopmental Disorders Outpatient Service. Department of Psychiatry. Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa. Lisbon. Portugal.
- CHRC – Comprehensive Health Research Centre. NOVA Medical School. Universidade NOVA de Lisboa. Lisbon. Portugal.
- Oeiras Community Mental Health Team. Department of Psychiatry and Mental Health. Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental. Lisbon. Portugal.
- Department of Mental Health. NOVA Medical School. Universidade NOVA de Lisboa. Lisbon. Portugal.

✉ Autor correspondente: Tomás Teodoro. tomasteodoro@chpl.min-saude.pt

Recebido/Received: 04/04/2022 - Aceite/Accepted: 27/04/2022 - Publicado/Published: 01/06/2022

Copyright © Ordem dos Médicos 2022

<https://doi.org/10.20344/amp.18329>



Correction to the article “Prevalence of the Most Frequent Neuropsychiatric Diagnoses in Hospitalized SARS-CoV-2 Patients Evaluated by Liaison Psychiatry: Cross-Sectional Study”, Published on Acta Med Port 2022 Jun;35(6):425-432.

Errata ao artigo “Prevalência dos Diagnósticos Neuropsiquiátricos Mais Frequentes em Pacientes Internados com SARS-CoV-2 Avaliados por Psiquiatria de Ligação: Estudo Transversal”, Publicado em Acta Med Port 2022 Jun;35(6):425-432.

On page 428, Table 2, column **p-value** and in the Table **description**, where it reads:

Table 2 – Clinical characteristics and outcomes of patients with SARS-CoV-2 infection evaluated by Liaison Psychiatry

	No. (% within the group)			p-value
	Total (n = 46)	Delirium (n = 20)	No delirium (n = 26)	
Risk factors for COVID-19^{‡‡}				
Cardiovascular disease [§]	18 (39.1)	7 (35.0)	11 (42.3)	0.615
Cancer	6 (13.0)	2 (10.0)	4 (15.4)	0.684
Organ transplant	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Obesity	13 (28.3)	7 (35.0)	6 (23.0)	0.373
Sickle cell anaemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
COPD	6 (13.0)	2 (10.0)	4 (15.4)	0.684
CKD	8 (17.4)	3 (15.0)	5 (19.2)	0.511
Diabetes	14 (30.4)	5 (25.0)	9 (34.6)	0.535
Any risk factor ^{§ §}	33 (71.7)	16 (80.0)	18 (69.2)	0.410
Charlson Comorbidity Index (CCI), CCI score (estimated 10-year survival)				
0 (100%)	6 (13.0)	2 (10.0)	4 (15.4)	
1 (98%)	4 (8.7)	1 (5.0)	3 (11.5)	
2 (96%)	3 (6.5)	2 (10.0)	1 (3.9)	
3 (77%)	7 (15.2)	3 (15.0)	4 (15.4)	
4 (53%)	4 (8.7)	3 (15.0)	1 (3.9)	0.644
5 (21%)	5 (10.9)	2 (10.0)	3 (11.5)	
6 (2%)	4 (8.7)	3 (15.0)	1 (3.9)	
> 6 (0%)	13 (28.3)	4 (20.0)	9 (34.6)	
Psychiatric history	23 (50.0)	10 (50.0)	13 (50.0)	1
COVID-19 symptoms	33 (71.7)	19 (95.0)	14 (53.8)	0.02
ICU admission[†]	15 (32.6)	9 (45.0)	6 (23.1)	0.116
Days between SARS-CoV-2 positive test and LP evaluation, median (IQR)	14 (19.3)	16.50 (16.0)	8 (16.5)	0.045
Length of hospital stay median (IQR)	28 (34.50)	35 (34.0)	23 (36.5)	0.370
Outcomes				
Death	5 (10.9)	3 (15.0)	2 (7.7)	0.640 ^{††}
Discharged	40 (87.0)	17 (85.0)	23 (88.5)	1 ^{††}
Lost to follow-up	1 (2.17)	0 (0)	1 (3.8)	1 ^{††}

^{‡‡}: Risk factors for severe COVID-19 illness as defined by CDC in March 2020¹⁵; [§]: Severe cardiovascular disease, including congestive heart failure, coronary artery disease or cardiomyopathy; ^{§ §}: Presence of any of the previous risk factors; ^{||}: Cough, dyspnoea, and fever; [†]: Admission to intensive care unit (ICU) during hospitalisation; ^{**}: Chi-squared test; ^{††}: Fisher's Exact test.

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CKD: chronic kidney disease; IQR: Inter-Quartile Range; LP: Liaison Psychiatry

It should read:

Table 2 – Clinical characteristics and outcomes of patients with SARS-CoV-2 infection evaluated by Liaison Psychiatry

	No. (% within the group)			p-value
	Total (n = 46)	Delirium (n = 20)	No delirium (n = 26)	
Risk factors for COVID-19^{‡‡}				
Cardiovascular disease [§]	18 (39.1)	7 (35.0)	11 (42.3)	0.615 ^{**}
Cancer	6 (13.0)	2 (10.0)	4 (15.4)	0.684 ^{**}
Organ transplant	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Obesity	13 (28.3)	7 (35.0)	6 (23.0)	0.373 ^{**}
Sickle cell anaemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
COPD	6 (13.0)	2 (10.0)	4 (15.4)	0.684 ^{**}
CKD	8 (17.4)	3 (15.0)	5 (19.2)	0.511 ^{**}
Diabetes	14 (30.4)	5 (25.0)	9 (34.6)	0.535 ^{**}
Any risk factor ^{§ §}	33 (71.7)	16 (80.0)	18 (69.2)	0.410 ^{**}
Charlson Comorbidity Index (CCI), CCI score (estimated 10-year survival)				
0 (100%)	6 (13.0)	2 (10.0)	4 (15.4)	
1 (98%)	4 (8.7)	1 (5.0)	3 (11.5)	
2 (96%)	3 (6.5)	2 (10.0)	1 (3.9)	
3 (77%)	7 (15.2)	3 (15.0)	4 (15.4)	
4 (53%)	4 (8.7)	3 (15.0)	1 (3.9)	0.644 ^{††}
5 (21%)	5 (10.9)	2 (10.0)	3 (11.5)	
6 (2%)	4 (8.7)	3 (15.0)	1 (3.9)	
> 6 (0%)	13 (28.3)	4 (20.0)	9 (34.6)	
Psychiatric history	23 (50.0)	10 (50.0)	13 (50.0)	1 ^{**}
COVID-19 symptoms	33 (71.7)	19 (95.0)	14 (53.8)	0.02 ^{**}
ICU admission[†]	15 (32.6)	9 (45.0)	6 (23.1)	0.116 ^{**}
Days between SARS-CoV-2 positive test and LP evaluation, median (IQR)	14 (19.3)	16.50 (16.0)	8 (16.5)	0.045 [‡]
Length of hospital stay median (IQR)	28 (34.50)	35 (34.0)	23 (36.5)	0.370 [‡]
Outcomes				
Death	5 (10.9)	3 (15.0)	2 (7.7)	0.640 ^{††}
Discharged	40 (87.0)	17 (85.0)	23 (88.5)	1 ^{††}
Lost to follow-up	1 (2.17)	0 (0)	1 (3.8)	1 ^{††}

^{‡‡}: risk factors for severe COVID-19 illness as defined by CDC in March 2020¹⁵; [§]: severe cardiovascular disease, including congestive heart failure, coronary artery disease or cardiomyopathy; ^{§ §}: presence of any of the previous risk factors; ^{||}: cough, dyspnoea, and fever; [†]: admission to intensive care unit (ICU) during hospitalisation; ^{**}: chi-square test; ^{††}: Fisher's Exact test; [‡]: Mann-Whitney test

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CKD: chronic kidney disease; IQR: Inter-Quartile Range; LP: Liaison Psychiatry

Article published with errors:

<https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/16410>

Na página 428, Table 2, coluna **p-value** e na **legenda** da Tabela, onde se lê:

Table 2 – Clinical characteristics and outcomes of patients with SARS-CoV-2 infection evaluated by Liaison Psychiatry

	No. (% within the group)			p-value
	Total (n = 46)	Delirium (n = 20)	No delirium (n = 26)	
Risk factors for COVID-19^{‡‡}				
Cardiovascular disease [§]	18 (39.1)	7 (35.0)	11 (42.3)	0.615
Cancer	6 (13.0)	2 (10.0)	4 (15.4)	0.684
Organ transplant	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Obesity	13 (28.3)	7 (35.0)	6 (23.0)	0.373
Sickle cell anaemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
COPD	6 (13.0)	2 (10.0)	4 (15.4)	0.684
CKD	8 (17.4)	3 (15.0)	5 (19.2)	0.511
Diabetes	14 (30.4)	5 (25.0)	9 (34.6)	0.535
Any risk factor ^{§ §}	33 (71.7)	16 (80.0)	18 (69.2)	0.410
Charlson Comorbidity Index (CCI), CCI score (estimated 10-year survival)				
0 (100%)	6 (13.0)	2 (10.0)	4 (15.4)	
1 (98%)	4 (8.7)	1 (5.0)	3 (11.5)	
2 (96%)	3 (6.5)	2 (10.0)	1 (3.9)	
3 (77%)	7 (15.2)	3 (15.0)	4 (15.4)	
4 (53%)	4 (8.7)	3 (15.0)	1 (3.9)	0.644
5 (21%)	5 (10.9)	2 (10.0)	3 (11.5)	
6 (2%)	4 (8.7)	3 (15.0)	1 (3.9)	
> 6 (0%)	13 (28.3)	4 (20.0)	9 (34.6)	
Psychiatric history	23 (50.0)	10 (50.0)	13 (50.0)	1
COVID-19 symptoms	33 (71.7)	19 (95.0)	14 (53.8)	0.02
ICU admission[†]	15 (32.6)	9 (45.0)	6 (23.1)	0.116
Days between SARS-CoV-2 positive test and LP evaluation, median (IQR)	14 (19.3)	16.50 (16.0)	8 (16.5)	0.045
Length of hospital stay median (IQR)	28 (34.50)	35 (34.0)	23 (36.5)	0.370
Outcomes				
Death	5 (10.9)	3 (15.0)	2 (7.7)	0.640 ^{††}
Discharged	40 (87.0)	17 (85.0)	23 (88.5)	1 ^{††}
Lost to follow-up	1 (2.17)	0 (0)	1 (3.8)	1 ^{††}

^{‡‡}: Risk factors for severe COVID-19 illness as defined by CDC in March 2020¹⁵; [§]: Severe cardiovascular disease, including congestive heart failure, coronary artery disease or cardiomyopathy; ^{§ §}: Presence of any of the previous risk factors; ^{||}: Cough, dyspnoea, and fever; [†]: Admission to intensive care unit (ICU) during hospitalisation; ^{**}: Chi-squared test; ^{††}: Fisher's Exact test.

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CKD: chronic kidney disease; IQR: Inter-Quartile Range; LP: Liaison Psychiatry

Deverá ler-se:

Table 2 – Clinical characteristics and outcomes of patients with SARS-CoV-2 infection evaluated by Liaison Psychiatry

	No. (% within the group)			p-value
	Total (n = 46)	Delirium (n = 20)	No delirium (n = 26)	
Risk factors for COVID-19^{‡‡}				
Cardiovascular disease [§]	18 (39.1)	7 (35.0)	11 (42.3)	0.615 ^{**}
Cancer	6 (13.0)	2 (10.0)	4 (15.4)	0.684 ^{**}
Organ transplant	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Obesity	13 (28.3)	7 (35.0)	6 (23.0)	0.373 ^{**}
Sickle cell anaemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
COPD	6 (13.0)	2 (10.0)	4 (15.4)	0.684 ^{**}
CKD	8 (17.4)	3 (15.0)	5 (19.2)	0.511 ^{**}
Diabetes	14 (30.4)	5 (25.0)	9 (34.6)	0.535 ^{**}
Any risk factor ^{§ §}	33 (71.7)	16 (80.0)	18 (69.2)	0.410 ^{**}
Charlson Comorbidity Index (CCI), CCI score (estimated 10-year survival)				
0 (100%)	6 (13.0)	2 (10.0)	4 (15.4)	
1 (98%)	4 (8.7)	1 (5.0)	3 (11.5)	
2 (96%)	3 (6.5)	2 (10.0)	1 (3.9)	
3 (77%)	7 (15.2)	3 (15.0)	4 (15.4)	
4 (53%)	4 (8.7)	3 (15.0)	1 (3.9)	0.644 ^{††}
5 (21%)	5 (10.9)	2 (10.0)	3 (11.5)	
6 (2%)	4 (8.7)	3 (15.0)	1 (3.9)	
> 6 (0%)	13 (28.3)	4 (20.0)	9 (34.6)	
Psychiatric history	23 (50.0)	10 (50.0)	13 (50.0)	1 ^{**}
COVID-19 symptoms	33 (71.7)	19 (95.0)	14 (53.8)	0.02 ^{**}
ICU admission[†]	15 (32.6)	9 (45.0)	6 (23.1)	0.116 ^{**}
Days between SARS-CoV-2 positive test and LP evaluation, median (IQR)	14 (19.3)	16.50 (16.0)	8 (16.5)	0.045 [‡]
Length of hospital stay median (IQR)	28 (34.50)	35 (34.0)	23 (36.5)	0.370 [‡]
Outcomes				
Death	5 (10.9)	3 (15.0)	2 (7.7)	0.640 ^{††}
Discharged	40 (87.0)	17 (85.0)	23 (88.5)	1 ^{††}
Lost to follow-up	1 (2.17)	0 (0)	1 (3.8)	1 ^{††}

‡‡: risk factors for severe COVID-19 illness as defined by CDC in March 2020¹⁵; §: severe cardiovascular disease, including congestive heart failure, coronary artery disease or cardiomyopathy; § §: presence of any of the previous risk factors; ||: cough, dyspnoea, and fever; †: admission to intensive care unit (ICU) during hospitalisation; **: chi-square test; ††: Fisher's Exact test; ‡: Mann-Whitney test

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CKD: chronic kidney disease; IQR: Inter-Quartile Range; LP: Liaison Psychiatry

Artigo publicado com erros:

<https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/16410>



<https://doi.org/10.20344/amp.18534>



PubMed



www.actamedicaportuguesa.com