

# AMP

ACTA  
MÉDICA  
PORTUGUESA

A Revista Científica da Ordem dos Médicos



12 | 23

Número 12  
Série II  
Lisboa

Volume 36  
Dezembro 2023  
Publicação Mensal

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

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

### Corpo Editorial

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

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

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

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

**Propriedade:** Ordem dos Médicos (NIPC 500 984 492)

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

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

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

**AMP36(12) - Dezembro de 2023**



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

**Depósito legal:** 20 957/88

**Estatuto Editorial:** <http://www.actamedicaportuguesa.com/estatuto-editorial>

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

### Conselho Científico

#### António Marques

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

#### Álvaro Cohen

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

#### Ana Isabel Santos

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

#### Ana Rita Cravo

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

#### António Franklin Ramos

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

#### António Jorge Silva

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

#### António Marques

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

#### Armando Mansilha

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

#### Catarina Aguiar Branco

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

#### Daniel Beirão

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

#### Duarte Nuno Vieira

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

#### Eduardo Netto

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

#### Fernando Lopes

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

#### Filomena Botelho

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

#### Francisco Esteves

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

#### Graça Mesquita

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

#### Isabel Fragata

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

#### Isabel Lima dos Santos

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

#### Isabel Luzeiro

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

#### Joana Patricia Tavares Ferreira

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

#### João Vítor Pina Alves

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

#### João Guerra da Costa

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

#### José Duraõ

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

#### José G. Merino

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

#### José Manuel Mira Mendes Furtado

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

#### José Miguens

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

#### José Neves

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

#### José Pinho Marques

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

#### Lia Sousa Fernandes

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

#### Lino Gonçalves

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

#### Lisa Vicente

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

#### Luciana Baêre de Faria Ricca Gonçalves

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

#### Luís Cadinha

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

#### Luís Costa

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

#### Luís Lopes

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

#### Luís Monteiro

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

#### Maria José Costa Almeida

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

#### Manuel Carlos Loureiro de Lemos

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

#### Maria da Graça de Figueiredo Vilar

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

#### Marta Janeiro da Costa Dias

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

#### Matthew Clarke

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

#### Miguel Vilares

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

#### Nelson José de Sousa Pereira

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

#### Nuno Diogo

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

#### Nuno Maria Trigueiros da Silva Cunha

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

#### Paula Maria Broeiro Gonçalves

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

#### Paulo Santos

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

#### Raquel Tavares

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

#### Ricardo Veiga

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

#### Rui Duarte Castro Moreira

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

#### Susana de Sousa

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

#### Teresa Magalhães

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



## Shifts in Mental Health Needs in Portugal during the COVID-19 Pandemic: What Do Mental Health Warrants Tell Us?

### Alterações nas Necessidades em Saúde Mental durante a Pandemia de COVID-19 em Portugal: O que Indicam os Mandados de Condução?

Filipe MARTINHO<sup>1</sup>, Ana Sofia CABRAL<sup>2</sup>  
Acta Med Port 2023 Dec;36(12):771-772 ▪ <https://doi.org/10.20344/amp.20602>

**Keywords:** COVID-19; Hospitalization; Mental Health; Pandemics; Portugal  
**Palavras-chave:** COVID-19; Hospitalização; Pandemia; Portugal; Saúde Mental

The burden of psychosocial factors that are associated with severe mental illness, such as unemployment, social isolation, and stress, has increased during the COVID-19 pandemic. Besides psychosocial factors, the pandemic changed the patterns of use of mental health services. There was a reduction in the demand for urgent care in 2020 in several countries, including Portugal,<sup>1</sup> as well as in Psychiatry admissions.<sup>2</sup> This reduction in admissions was mostly due to a reduction in voluntary admissions, with an increase in the proportion of admissions against the patient's will.<sup>2</sup> Nevertheless, the demand for mental health services remained at least at the same level as before. In fact, one study reported stability in the number of psychiatric outpatient consultations with an increase in telehealth consultations and a reduction in face-to-face consultations.<sup>3</sup> Therefore, it is likely that the number of urgent care visits and admissions in the time immediately after the start of the pandemic decreased due to confinement measures and fear of infection, and were limited to the most severe clinical situations.

Given that the duration of untreated psychosis is associated with increased severity, it is likely that treatment delay during the confinement period would increase disease severity in the post-confinement period.

Peixoto *et al* have now published evidence that, contrary to 2020 and the preceding years, there was an increase, between February 2021 and October 2022, in the number of requests from psychiatrists, other physicians, or families to health authorities for mental health warrants (the legal document through which health authorities request police authorities to involuntarily bring a patient to a psychiatric emergency department). There was also an increase in the number of mental health warrants issued by health authorities and in the number of admissions following urgent care visits where patients are brought to the emergency department by police authorities.<sup>4</sup> These measures increased

proportionally without a more expressive increase in either the number of requests for mental health warrants, issued warrants, or admissions. This suggests that the increase in requests, issued warrants, and admissions was not due to changes in criteria for issued warrants or criteria for admission. The authors also reported an increase in the number of patients with an initial episode of mental illness. All in all, these data suggest that there was an increase in the use of mental health care services by people with previously undiagnosed severe mental illness from February 2021 onwards.

In line with these data, the literature suggests that in the late pandemic period, when compared with the confinement period between March and August 2020, there was an increase in the use of mental health care services. There are reports of an increase in admissions<sup>5</sup> and an increase in the proportion of involuntary admissions.<sup>6</sup>

It is unclear if this increase in the use of mental health care services reflects a clearance in the backlog of care that was not delivered in 2020, i.e., the incidence of severe mental illness stayed the same while its presentation to health-care services increased later in compensation, or if there was a real increase in the incidence of severe mental illness secondary to the social changes brought by the pandemic response. It could also be possible that increased difficulties during the pandemic in terms of the community follow-up of people with severe mental illness resulted in an increase in the use of mental health warrant requests by community teams and families, i.e., more overburdened teams and families, faced with an increase in obstacles to community care, had a lower threshold for requesting mental health warrants to health authorities. If that were the case, the proportion of patients admitted after being subjected to a warrant would decrease, given that patients with less severe illnesses would be subjected to warrants, but that did not happen. Other authors reported that there has been a

1. Editor-Associado. Acta Médica Portuguesa. Lisboa, Portugal.

2. Centro de Responsabilidade Integrada de Psiquiatria. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra, Portugal.

✉ Autor correspondente: Filipe Martinho. [filipepestemartinho@gmail.com](mailto:filipepestemartinho@gmail.com)

Recebido/Received: 27/08/2023 - Aceite/Accepted: 08/09/2023 - Publicado/Published: 04/12/2023

Copyright © Ordem dos Médicos 2023



reduction since 2022 in the number of admissions due to psychotic illness,<sup>7</sup> but data from Portugal now published<sup>4</sup> suggests that the increase in the number of warrant requests and warrants issued was stable until October 2022.

In conclusion, there were several multifaceted phenomena throughout the pandemic that should be studied. As for mental health, coercive measures are a last resort that should be avoided as much as possible. The variables that influenced the shifts in care during the pandemic should be understood for better care to be provided to the community. More representative data on national practices are needed.

## REFERENCES

1. Gonçalves-Pinho M, Mota P, Ribeiro J, Macedo S, Freitas A. The impact of COVID-19 pandemic on psychiatric emergency department visits—a descriptive study. *Psychiatr Q.* 2021;92:621-31.
2. Clerici M, Durbano F, Spinogatti F, Vita A, de Girolamo G, Micciolo R. Psychiatric hospitalization rates in Italy before and during COVID-19: did they change? An analysis of register data. *Ir J Psychol Med.* 2020;37:283-90.
3. Di Lorenzo R, Fiore G, Bruno A, Pinelli M, Bertani D, Falcone P, et al. Urgent psychiatric consultations at mental health center during COVID-19 pandemic: retrospective observational study. *Psychiatr Q.* 2021;92:1341-59.
4. Ricoca Peixoto V, Ourique M, Pinto Rebelo B, Cristóvão F, Costa R, Aguiar P, et al. Requests, issuing, and hospital admissions regarding mental health warrants before and during the COVID-19 pandemic in a region in Portugal. *Acta Med Port.* 2023 (in press). doi: 10.20344/amp.19761.
5. Boldrini T, Girardi P, Clerici M, Conca A, Creati C, Di Cicilia G, et al. Italian network for research on mental health during COVID-19 pandemic. consequences of the COVID-19 pandemic on admissions to general hospital psychiatric wards in Italy: reduced psychiatric hospitalizations and increased suicidality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021;110:110304.
6. Balestrieri M, Rucci P, Amendola D, Bonizzoni M, Cerveri G, Colli C, et al. Emergency psychiatric consultations during and after the COVID-19 lockdown in Italy. A multicentre study. *Front Psychiatry.* 2021;12:697058.
7. Dionisie V, Ciobanu AM, Moisa E, Manea MC, Puiu MG. The impact of the COVID-19 pandemic on inpatient admissions for psychotic and affective disorders: the experience of a large psychiatric teaching hospital in Romania. *Healthcare.* 2022;10:1570.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

FM: Study design and conception, data interpretation, writing, critical review, and approval of the manuscript.

ASC: Data interpretation, critical review, and approval of the manuscript.

## COMPETING INTERESTS

FM has received support for attending meetings and/or travel from Janssen Cilag, BIAL and Jaba Recordati.

ASC has 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.

## Novos Tempos, Novas Realidades, Novas Leis: A Continuidade, a Mudança e os Novos-Velhos Desafios em Psiquiatria e Saúde Mental em Portugal

### New Times, New Realities, New Laws: Continuity, Change and the Same-Old Challenges in Psychiatry and Mental Health in Portugal

Fernando VIEIRA<sup>1</sup>, Ana CABRAL<sup>2</sup>, Bruno TRANCAS<sup>3</sup>, Fernando ALMEIDA<sup>4</sup>, Henrique BARRETO<sup>5</sup>, Inês ROBALO<sup>6</sup>, João PIMENTEL<sup>7</sup>, Joaquina CASTELÃO<sup>8</sup>, Manuel José RAMOS DA FONSECA<sup>9</sup>  
**Acta Med Port 2023 Dec;36(12):773-775** ▪ <https://doi.org/10.20344/amp.20746>

**Palavras-chave:** Portugal; Psiquiatria/legislação e jurisprudência; Psiquiatria/tendências; Saúde Mental/tendências  
**Keywords:** Mental Health/trends; Portugal; Psychiatry/legislation & jurisprudence; Psychiatry/trends

Quase um quarto de século depois da Lei de Saúde Mental (LSM) ter entrado em vigor, eis que uma nova LSM – Lei 35/2023 de 21 de julho<sup>1</sup> – é publicada em Portugal. Perguntar-se-á, em primeiro lugar, porquê agora? E sobretudo, porquê mudar?

A resposta é fácil. Caso não se mudasse, o internamento compulsivo correria o risco de se extinguir por força da legislação internacional que naturalmente não pode deixar de enfatizar que todos os cidadãos são iguais e têm os mesmos direitos independentemente de sofrerem de doença mental. Quase arriscaríamos poder dizer, ironizando como o célebre pensador italiano Giuseppe Tomasi di Lampedusa (1896-1957), que para se manter o internamento, na lei anterior designado por compulsivo, “Tudo deve mudar para que tudo fique como está...”. Com esta expressão, referimo-nos apenas à possibilidade legal de tratar medicamente cidadãos afetados por doença mental grave que perturbe o seu discernimento, capacidade de julgamento e de decisão em plena liberdade, e implique, simultaneamente, perigo grave. É que – enquanto psiquiatras, médicos de outras especialidades, psicólogos, juristas e outros profissionais, e familiares de doentes mentais – sabemos que em algumas situações a involuntariedade do tratamento, no atual estado da ciência, é tão incontornável quanto a sua imperiosa necessidade, nomeadamente quando cidadãos afetados por doença mental grave se podem colocar, a si e/ou a outros em perigo por motivos de doença mental.

Porém, a mudança de paradigma impunha-se por força da Convenção dos Direitos das Pessoas com Deficiência (CRPD) adotada entre nós em Resolução da Assembleia

da Assembleia da República, sendo igualmente necessário repensar a organização da prestação de cuidados de saúde mental, adequando-a à legislação que estabelece os princípios gerais e as regras da organização e funcionamento dos serviços de saúde mental.<sup>2,3</sup>

Passados mais de 20 anos da LSM, houve avanços a nível científico (dos quais as formulações ‘medicamentosas de longa duração’ usadas em quadros psicóticos como a esquizofrenia são um exemplo), avanços nos valores sociais (desde logo a necessária primazia dos direitos humanos e seu reconhecimento) e ainda a importância de cuidados comunitários de proximidade a nível de psiquiatria. Havia ainda que mudar o que estava a ser mal interpretado. Por exemplo, impunha-se a clarificação quanto à necessidade de as avaliações clínico-psiquiátricas (ACP) emitidas pelo serviço de urgência serem apresentadas ao Ministério Público na sequência de emissão de mandado de condução pelas autoridades posterior à libertação ou internamento. Por outro lado, era necessário modificar o que estava a correr menos bem (por exemplo, aclarar os procedimentos a ter em consideração aquando da necessidade de utilização de electroconvulsivoterapia e de medidas coercivas), e por último, ter em conta a Convenção sobre os Direitos do Homem e a Biomedicina.<sup>4</sup> Outra clarificação relevante desta nova lei é a expressa primazia do tratamento involuntário em regime de ambulatório, em detrimento do regime de internamento, privilegiando-se o meio menos restritivo e a garantia de maior proximidade dos cuidados.

Num artigo desta natureza, justificar-se-á também a alusão às principais mudanças no texto da lei. Não

1. Departamento de Psiquiatria. Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa. Lisboa. Portugal.  
2. Departamento de Psiquiatria. Centro Hospitalar Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.  
3. Departamento de Psiquiatria. Hospital Fernando da Fonseca. Amadora. Portugal.  
4. Departamento de Ciências Sociais e do Comportamento. Universidade da Maia. Maia. Portugal.  
5. Departamento de Psicologia. Centro Hospitalar Lisboa Ocidental. Lisboa. Portugal.  
6. Ministério Público. Lisboa. Portugal.  
7. Administração Regional de Saúde Centro. Coimbra. Portugal.  
8. FamiliarMente – Federação Portuguesa das Associações das Famílias de Pessoas Com Experiência de Doença Mental. Lisboa. Portugal.  
9. Tribunal da Relação. Lisboa. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Fernando Vieira. [fvieira@chpl.min-saude.pt](mailto:fvieira@chpl.min-saude.pt)

**Recebido/Received:** 27/09/2023 - **Aceite/Accepted:** 23/10/2023 - **Publicado/Published:** 04/12/2023

Copyright © Ordem dos Médicos 2023



cremos, em linha com Soares Albergaria,<sup>5</sup> que tenha havido alterações conceptuais substanciais. Existem, todavia, mudanças semânticas importantes, nomeadamente a mudança de termos: 'internamento compulsivo', que passa a designar-se por 'tratamento involuntário'; 'anomalia psíquica', designa-se agora por 'doença mental'; a adjetivação da dita anteriormente anomalia, 'grave', passa a 'gravidade' da doença mental. Acrescendo, para poder ser promovido o tratamento involuntário, exige-se que quando estejam em causa bens jurídicos do próprio como a sua integridade física e a vida, e exista cumulativamente incapacidade em consentir, valorando-se a vontade expressa do doente (através da participação no plano de cuidados e de Diretivas Antecipadas de Vontade), e introduzindo-se a possibilidade de, se viável, realizar ACP no domicílio com a colaboração de outros profissionais.

É de primordial importância – matéria que aliás tem abundantemente surgido nos *media* – o cessar de medidas de segurança de duração ilimitada no inimputável com perigosidade, leia-se, aqueles que são sentenciados pelo Tribunal a medida privativa de liberdade em enfermaria de segurança, em razão do facto-crime ser atribuído não aos próprios, mas à doença de que padecem, estando assim sujeitos à detenção por toda a vida numa enfermaria de um hospital ou de uma prisão – e ainda, a eliminação da institucionalização forçada não terapêutica – colocação também por toda a vida numa instituição um doente que porventura sofra de deficiência intelectual ou de síndrome demencial. Destacamos também a preocupação com a regulação da gestão do património das pessoas com necessidade de cuidados de saúde mental e a finalidade terapêutica como condição *sine qua non* para aplicação de um tratamento involuntário.

Para terminar, gostaríamos de fazer um exercício de futurologia, antevendo quais os aspetos que porventura podem no futuro vir a originar maior dificuldade de interpretação, e em consequência, problemas na pragmática execução nos hospitais e/ou nos tribunais.

É essencial salientar a importância das ACP relatarmos o acontecido para além de diagnósticos ou jargão técnico, e que não aludam apenas a que o cidadão se encontra gravemente doente e que por isso deve ser internado, de modo a não prejudicar a fundamentação da decisão judicial.

Por outro lado, receamos que nos tribunais se confunda alta médica com libertação, já que o regime involuntário poderá continuar em ambulatório. Finalmente, receia-se, seja do lado da saúde seja do lado da justiça ou segurança, que se confundam mandados de condução para avaliação com mandados de condução para internamento.

Não excluimos, ainda, que a alteração do termo 'anomalia psíquica grave' para 'gravidade' da doença mental

possa provocar dificuldades conceptuais e semânticas, anteriormente ultrapassadas pelo facto de 'anomalia psíquica grave' ser um conceito histórico, ao qual tanto médicos como juristas se tinham ao longo dos anos adaptado enquanto léxico partilhado e entendido.

Concluiremos com os três aspetos cuja aplicação poderá ser mais problemática, nomeadamente numa fase inicial. Desde logo admitimos que em alguns casos possa haver dificuldade em recorrer ao tratamento involuntário, como no caso de inimputáveis internados por medida de segurança – referimo-nos àqueles que na anterior lei podiam ser tratados sem recurso à figura do internamento compulsivo por terem cometido factos-crime em razão expressa da sua patologia e que estavam detidos em enfermarias especiais mediante sentença judicial – tendendo-se, pois, à aplicação por defeito e assim a arriscar beliscar os direitos do cidadão vulnerável em privação de liberdade.

É de notar também que, a possibilidade que existe agora de acesso à informação de saúde e ao processo de tratamento involuntário por parte da 'pessoa de confiança' (figura informal que surge agora na atual lei conferindo poderes a quem seja indicado pelo doente para falar em nome dele e o auxiliar a 'navegar' no contexto médico e legal do tratamento involuntário) possa aumentar a probabilidade de situações de abusos e até de tentativas de manipulação e aproveitamento de pessoas com necessidade de cuidados de saúde mental que estejam especialmente mais vulneráveis.

Por último, pode existir a possibilidade de se exercer pressão para a emissão de mandados de internamento para aquilo que lei designa como delinquentes por tendência, confundindo-se o conceito jurídico de inocuidade (que visa eliminar o risco de violência pelo isolamento ou contenção) com o de finalidade terapêutica enquanto conceito médico.

## CONTRIBUTO DOS AUTORES

FV: Discussão do conteúdo, redação e revisão do manuscrito.

ASC, BT, FA, HB, IR, JP, JC, MJRF: Discussão do conteúdo e revisão do manuscrito.

## CONFLITOS DE INTERESSE

FV exerceu atividade pericial no âmbito do Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses e esporadicamente em consultório/empresa de outrem.

JC recebeu pagamentos de Janssen-Cilag e Instituto Nacional para a Reabilitação; participou no Conselho Nacional Saúde – Mandato 2017/2021, no Conselho Nacional de Saúde Mental 2016/2023 em representação da federação FamiliarMente; é presidente da direção da federação FamiliarMente, é presidente do conselho de administração

da cooperativa de solidariedade social Polisercoop e presidente da direção das Associações das Famílias de Pessoas Com Experiência de Doença Mental.

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

## REFERÊNCIAS

1. Portugal. Lei n.º 35/2023. Diário da República, I Série, n.º 141 (2023/07/21), p.2-23.
2. Portugal. Resolução da Assembleia da República n.º 56/2009. Diário da República, I Série, n.º 146 (2009/07/30), p.4906-29.
3. Portugal. Decreto-Lei n.º 113/2021. Diário da República, I Série, n.º 240 (2021/12/14), p.104-18.
4. Ministério Público. Convenção para a Protecção dos Direitos do Homem e da Dignidade do Ser Humano face às Aplicações da Biologia e da Medicina, de 04/04/1997 (aprovada pela Resolução da Assembleia da República n.º 1/2001, DR I-A, n.º 2, de 03 de janeiro de 2001) e Protocolos Adicionais, em particular: Additional Protocol

## FONTES DE FINANCIAMENTO

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

5. Soares Albergaria P. A nova Lei de Saúde Mental na Proposta de Lei 24/XV/1.ª: Ruptura ou evolução? JULGAR. [consultado 2023 set 27]. Disponível em: [https://gddc.ministeriopublico.pt/sites/default/files/documentos/instrumentos/convencao\\_protecao\\_dh\\_biomedicina.pdf](https://gddc.ministeriopublico.pt/sites/default/files/documentos/instrumentos/convencao_protecao_dh_biomedicina.pdf).



## Ocular Complications of COVID-19 Patients Admitted to Intensive Care in Portugal

### Complicações Oculares em Doentes COVID-19 Internados em Cuidados Intensivos em Portugal

Sofia CARVALHO<sup>1</sup>, Mário LIMA-FONTES<sup>2</sup>, Manuel FALCÃO<sup>2,3</sup>, José ARTUR PAIVA<sup>1,4</sup>, João PINHEIRO-COSTA<sup>2,5</sup>  
*Acta Med Port* 2023 Dec;**36(12):776-778** • <https://doi.org/10.20344/amp.20083>

**Keywords:** COVID-19/therapy; Critical Care; Eye Diseases/etiology; Eye Diseases/prevention & control; Intensive Care Units; Patient Positioning/adverse effects; Portugal; Prone Position; SARS-CoV-2

**Palavras-chave:** COVID-19/tratamento; Cuidados Críticos; Doenças dos Olhos/etiologia; Doenças dos Olhos/prevenção e controlo; Portugal; Posicionamento dos Doentes/efeitos adversos; SARS-CoV-2; Unidades de Cuidados Intensivos

Since we are now experiencing the aftermath of the COVID-19 pandemic, it is time to gather evidence and learn new lessons to improve future clinical care. Admission to Intensive Care Units (ICU) surged significantly throughout the world, particularly during the first year of the pandemic.<sup>1</sup> Nevertheless, as a result of advanced medical care, countless lives have been saved. The complications that arose in these challenging scenarios, on the other hand, may have impacted the patient's quality of life. In particular, mechanical ventilation, prone positioning, sedation, and neuromuscular blockade may have raised the risk of ocular complications.<sup>2,3</sup>

In this regard, we examined the medical records of all COVID-19 patients admitted to the ICU of Centro Hospitalar Universitário de São João in Porto, Portugal, between January 2020 and December 2021 (Fig. 1). The study was approved by the hospital's Ethics Committee, and due to its retrospective and anonymized nature, it was not considered necessary to ask for informed consent.

Ocular complications occurred in 24 (9.5%) of 253 COVID-19 patients. There were six cases of exposure keratopathy, five cases of conjunctivitis, and nine cases of conjunctival hemorrhage. Individual cases of eyelid ulcer, rhino-orbital mucormycosis, necrotizing scleritis, and globe rupture accounted for the remaining four cases.

While most cases did not result in long-term sequelae, two examples are noted below for their significant long-term sequelae.

The first case involved an elderly man with a history of non-insulin-dependent type 2 diabetes who was hospitalized in the ICU for 81 days, requiring mechanical ventilation and systemic steroid therapy. One week after being discharged, the patient presented to the emergency department with acute proptosis, decreased visual acuity in the

right eye, and diplopia. Following orbital computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) imaging, a diagnosis of rhino-orbital mucormycosis was made. In order to successfully control the infectious process, intravenous lysosomal amphotericin B was started, followed by an endoscopic bilateral ethmoidectomy, maxillary antrostomy, and sphenoidotomy and a right orbital exenteration (surgical removal of the eyeball and the surrounding tissues: the eyelids and the muscles, nerves and fatty tissue adjacent to the eye). Mucormycosis has been reported to occur in association with COVID-19 infection.

Similarly to our case report, a previous review identified 99 cases of mucormycosis until May 2021 where most patients were male, had a history of diabetes mellitus, and had received corticosteroids for the management of COVID-19.<sup>4</sup> It is important to understand that the triad of SARS-CoV-2, corticosteroid use, and uncontrolled diabetes mellitus have been pivotal in the increasing incidence of this fungal infection.

Another particular case is of an elderly woman requiring mechanical ventilation in prone position. The past medical history included non-insulin-dependent type 2 diabetes, systemic hypertension, dyslipidemia, obesity, and large-incision bilateral cataract extraction. Four days after admission, an ophthalmological evaluation was requested because of a thick subconjunctival hemorrhage, which revealed a right globe rupture with an exteriorized lens haptic. Intraocular lenses (IOLs) are used in ophthalmic surgery to replace the lens of the eye and rectify refractive errors. IOLs are composed of two elements: an optic and haptics. The optic is the central area responsible for refraction, and the haptics are the appendages from the center optic that hold it in place.

Due to the complex systemic condition of the patient and

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

2. Department of Ophthalmology, Centro Hospitalar Universitário São João. Porto. Portugal.

3. Department of Surgery and Physiology. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

4. Department of Intensive Care Medicine Department. Centro Hospitalar Universitário de São João. Porto. Portugal.

5. Department of Biomedicine Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

✉ Autor correspondente: Sofia Carvalho. [sofia.i.carvalho@hotmail.com](mailto:sofia.i.carvalho@hotmail.com)

Recebido/Received: 27/04/2023 - Aceite/Accepted: 27/09/2023 - Publicado/Published: 04/12/2023

Copyright © Ordem dos Médicos 2023





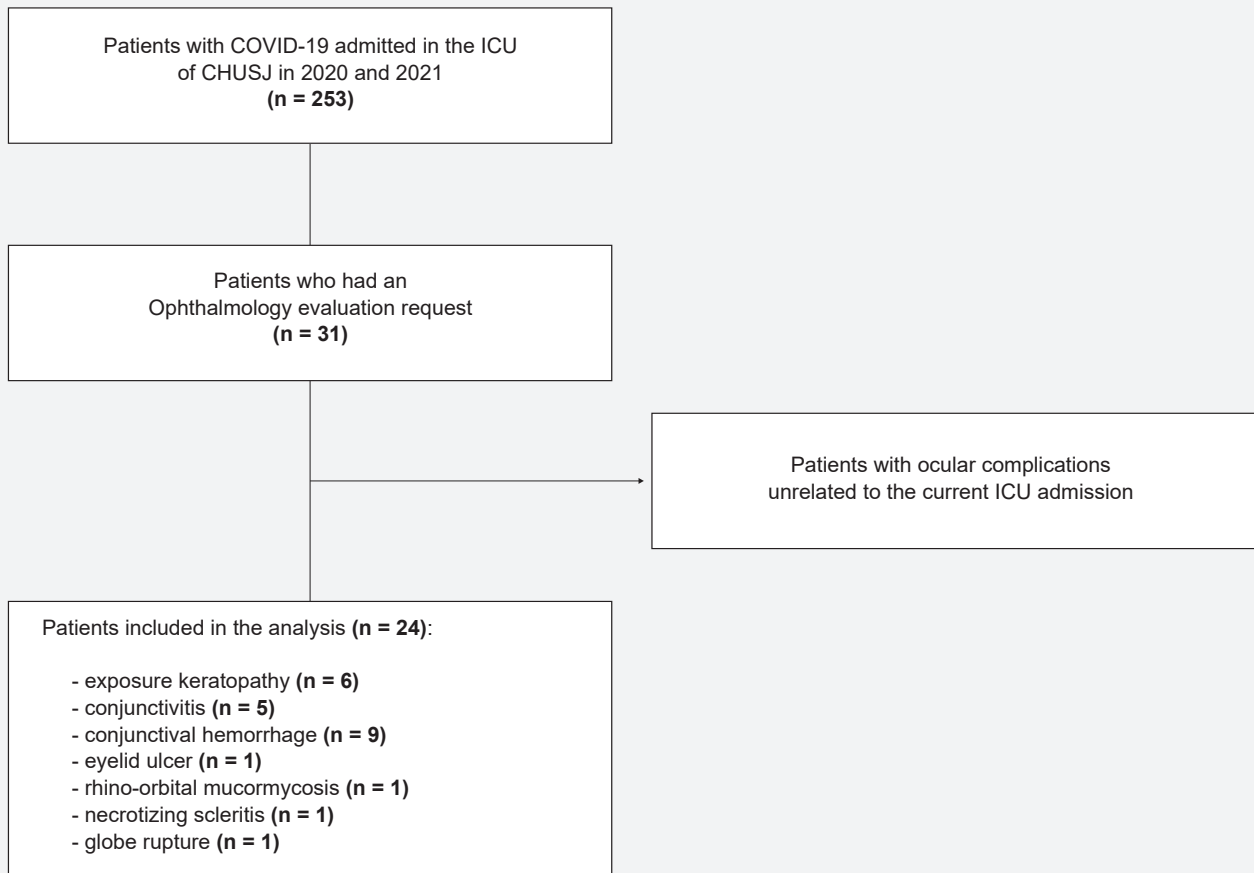


Figure 1 – Flow diagram of patient selection

the absence of light perception in the right eye, a conservative surgical approach was carried out, which comprised the removal of the exteriorized intraocular lens haptic, and closure of the sclera and overlying conjunctiva.<sup>5</sup> The prone position is associated with elevated intraocular pressure<sup>6</sup> and the patient had undergone large-incision cataract removal, which led to scleral fragility, and these are the two main risk factors for the development of this condition.

This study outlines the variety of ophthalmic complications encountered in critical care settings in COVID-19 patients, some of which can result in irreversible blindness and facial deformities.

Given the complex systemic condition of these patients, the low frequency of complications found in this evaluation is reassuring, which may be explained by the preventive measures implemented in the ICU, and the close collaboration with the ophthalmology department. It should be emphasized that all the patients admitted to the ICU received three drops of hypromellose 0.3% three times a day. In pa-

tients with incomplete eye closure and in prone position, adhesive tape was used to keep the eyelids closed.

In conclusion, as critical care evolves and its survival rates rise, so does the duty to facilitate these patients' full recovery. To reduce the occurrence of potentially sight-threatening conditions, prophylactic measures and an eye care protocol must constitute priorities in all units, without shifting the focus from life-saving measures.

#### 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.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

SC, MLF, JPC: Study design, data acquisition and analysis, drafting and approval of the final version of the manuscript.

MF, JAP: Study design, critical review, and approval of the final version of the manuscript.

## COMPETING INTERESTS

All authors are part of the Ethics Committee of the Centro Hospitalar Universitário de São João.

## FUNDING SOURCES

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

## REFERENCES

1. Mendes JJ, Paiva JA, Gonzalez F, Mergulhão P, Froes F, Roncon R, et al. Update of the recommendations of the Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos and the Infection and Sepsis Group for the approach to COVID-19 in intensive care medicine. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2022;33:487-536.
2. Sanghi P, Malik M, Hossain IT, Manzouri B. Ocular complications in the prone position in the critical care setting: the COVID-19 pandemic. *J Intensive Care Med*. 2021;36:361-72.
3. Sansome SG, Lin PF. Eye care in the intensive care unit during the COVID-19 pandemic. *Br J Hosp Med*. 2020;81:1-10.
4. Pal R, Singh B, Bhadada SK, Banerjee M, Bhogal RS, Hage N, et al. COVID-19-associated mucormycosis: an updated systematic review of literature. *Mycoses*. 2021;64:1452-9.
5. Saran S, Gurjar M, Kanaujia V, Ghosh PS, Gupta A, Mishra P, et al. Effect of prone positioning on intraocular pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2019;47:e761-6.
6. Leuzinger-Dias M, Lima-Fontes M, Oliveira-Ferreira C, Camisa E, Sousa C, Rocha-Sousa A, et al. Prone positioning COVID-19 patients: a double-edged sword—a case report of a devastating ocular complication. *Ophthalmol Ther*. 2021;10:691-7.

## Anxiety and Depression Symptoms During the COVID-19 Pandemic: A Cluster Analysis of Individuals Living in Portugal

### Sintomas de Ansiedade e Depressão Durante a Pandemia de COVID-19: Uma Análise de Clusters em Residentes Portugueses

Ana AGUIAR<sup>1,2,3</sup>, Ana BEZERRA<sup>4</sup>, Rita GAIO<sup>4,5</sup>, Marta PINTO<sup>6</sup>, Raquel DUARTE<sup>1,3,7</sup>  
Acta Med Port 2023 Dec;36(12):779-791 ▪ <https://doi.org/10.20344/amp.19559>

#### ABSTRACT

**Introduction:** The COVID-19 pandemic is an illustration of how a physical illness can damage people's minds. In this regard, the goal of this study was to see how different sociodemographic and behavioral factors were linked to anxiety and depression symptoms in a group of individuals living in Portugal.

**Methods:** Between November 2020 and February 2021, a cross-sectional, snowball online study was conducted. The study's target population was adults over the age of 18, residents of the country. For the statistical analysis, the clustering technique – K-means algorithm was applied. The chi-squared test was used to determine the relationships between clusters and sociodemographic and behavioral characteristics. Statistical analyses were conducted in R language, with a significance level of 0.05. A total of 453 participants were included.

**Results:** The majority were female (69.8%), under the age of 40 (60.8%), with a higher education degree (75.3%), and not married (54.4%). Furthermore, the majority were from the country's north region (66%). Cluster 1 (n = 194) was characterized by low or nonexistent levels of anxiety and depression symptoms, which means normal; cluster 2 by severe symptoms (n = 82), meaning case; and cluster 3 by mild symptoms (n = 177), which means borderline. Younger participants (p-value 0.024), female (p-value 0.041), with drinking habits (p-value 0.002), food insecurity (p-value < 0.001), food affordability exacerbation (p-value < 0.001), comorbidity (p-value < 0.001), use of anxiolytics (p-value < 0.001), insufficient household income (p-value 0.017) and income change (p-value < 0.001) were significantly associated with the anxiety-depression clusters. From the three clusters, cluster 2 was mainly represented by younger participants, with more persons stating that their household income was insufficient and that their income has changed as a result of COVID-19 and that they had the highest probability of food insecurity.

**Conclusion:** The impacts of a crisis on mental health extend longer than the event itself. We were able to observe that younger women with insufficient household income who suffered a change in income due to COVID-19 and were classified as food insecure presented higher levels of anxiety and depression symptoms. These results highlight the presence of a social gradient where we saw that people who were less advantaged in terms of socioeconomic position presented worse mental health outcomes, stressing, in this sense, the need to bring the best public health responses for these specific groups of the population.

**Keywords:** Anxiety Disorders; Cluster Analysis; COVID-19/complications; Depressive Disorder; Mental Health; Portugal; Public Health

#### RESUMO

**Introdução:** A pandemia de COVID-19 é uma ilustração de como uma doença física pode prejudicar a mente das pessoas. Neste sentido, o objetivo deste estudo foi verificar como diferentes fatores sociodemográficos e comportamentais se associaram a sintomas de ansiedade e depressão num grupo de indivíduos residentes em Portugal.

**Métodos:** Entre novembro de 2020 e fevereiro de 2021, foi realizado um estudo *online* transversal de bola de neve. A população-alvo do estudo foram os adultos maiores de 18 anos, residentes no país. Para a análise estatística foi aplicada uma técnica de *cluster* – algoritmo K-médias. O teste qui-quadrado foi utilizado para determinar as relações entre os *clusters* e as características sociodemográficas e comportamentais. As análises estatísticas foram realizadas na linguagem R, com nível de significância de 0,05. Um total de 453 participantes foi incluído.

**Resultados:** A maioria era do sexo feminino (69,8%), com menos de 40 anos (60,8%), com nível de ensino superior completo (75,3%) e não casados (54,4%). Além disso, a maioria era da região Norte do país (66%). O *cluster* 1 (n = 194) foi caracterizado por um nível baixo ou inexistente de sintomas de ansiedade e depressão, que significa normal, o *cluster* 2 por sintomas altos (n = 82), que significa caso e o *cluster* 3 por sintomas leves (n = 177), que significa limítrofe. Participantes mais jovens (valor-p 0,024), do sexo feminino (valor-p 0,041), que consumiam álcool (valor-p 0,002), com insegurança alimentar (valor-p < 0,001), exacerbção da acessibilidade alimentar (valor-p < 0,001), comorbidade (valor-p < 0,001), uso de ansiolíticos (valor-p < 0,001), rendimento familiar insuficiente (valor-p 0,017) e alteração de rendimento (valor-p < 0,001) foram significativamente associados aos *clusters* ansiedade-depressão. Dos três *clusters*, o *cluster* 2 foi representado principalmente por participantes mais jovens, com mais pessoas a afirmar que o seu rendimento familiar era insuficiente e que sofreu alteração em decorrência da COVID-19, apresentando maior probabilidade de insegurança alimentar.

**Conclusão:** Os impactos de uma crise na saúde mental vão além do evento em si. Pudemos observar que as mulheres mais jovens com rendimento familiar insuficiente que sofreram alteração do mesmo devido à COVID-19, e classificadas como tendo insegurança alimentar, apresentaram maiores níveis de sintomas de ansiedade e depressão. Esses resultados destacam a presença de um gradiente social onde observámos que as pessoas menos favorecidas em termos de posição socioeconómica apresentam piores resultados em saúde mental, ressaltando, nesse sentido, a necessidade de trazer as melhores respostas de saúde pública para esses grupos específicos da população.

**Palavras-chave:** Análise de Clusters; COVID-19/complicações; Perturbação Depressiva; Perturbações Ansiosas; Portugal; Saúde Mental; Saúde Pública

1. EPIUnit. Instituto de Saúde Pública. Universidade do Porto. Porto, Portugal.
2. Laboratório para a Investigação Integrativa e Translacional em Saúde Populacional (ITR). Porto, Portugal.
3. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Universidade do Porto. Porto, Portugal.
4. Faculdade de Ciências. Universidade do Porto. Porto, Portugal.
5. Centro de Matemática. Universidade do Porto. Porto, Portugal.
6. Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação. Universidade do Porto. Porto, Portugal.
7. Serviço de Pneumologia. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho. Vila Nova de Gaia, Portugal.

✉ Autor correspondente: Ana Aguiar. [ana.aguiar@ispup.up.pt](mailto:ana.aguiar@ispup.up.pt)

Recebido/Received: 01/01/2023 - Aceite/Accepted: 02/06/2023 - Publicado Online/Published Online: 01/08/2023 - Publicado/Published: 04/12/2023  
Copyright © Ordem dos Médicos 2023



## INTRODUCTION

The COVID-19 pandemic has impacted mental health, which has shown, to some extent, how vulnerable people may be in the face of circumstances that threaten their health. Moreover, this sanitary crisis was an example of how a disease can spread beyond the biological realm to affect the mental realm, resulting in psychological manifestations in addition to the usual symptoms.<sup>1,2</sup>

Due to the high incidence of cases, their rapid spread, and their severity, COVID-19 was designated a pandemic on March 11, 2020.<sup>3</sup> Since then, governments worldwide, including Portugal, have employed various containment techniques, including quarantine, isolation, and social distance. These policies had an impact on individual and group behavioral patterns, biopsychosocial consequences, and an impact on the population's mental health.<sup>4,5</sup> Reduced contact with other people may hinder the beneficial effects of social bonding and interactions. These social resources are crucial for dealing with, and alleviating, psychological discomfort and fostering mental and physical health.<sup>6-8</sup>

Several studies about the psychological impact of the COVID-19 pandemic on mental health have already been conducted. The authors found that the association appeared to be stronger in women<sup>9</sup> and young adults with ages between 18 and 34.<sup>6,9,10</sup> In addition, low socioeconomic status, unemployment, and regular exposure to social media and news about COVID-19 were also risk factors for psychological stress.<sup>11,12</sup>

There is still a scarcity of epidemiological data on the Portuguese community's prevalence rate of COVID-19-related mental health issues. On the other hand, previous research has found a significant burden of mental health issues in Portugal, with an estimated lifetime prevalence of at least one psychiatric condition of 42.7%.<sup>13</sup> Furthermore, ongoing research<sup>14</sup> has shown that around 83% of participants (n = 157 927) have felt low mood, agitation, anxiety, or sadness as a result of physical distancing measures one week after they were implemented, and that both the youngest (16 - 25 years old) and the female respondents were the most vulnerable to the distress caused by confinement measures.<sup>14</sup> Moreover, another study on adults belonging to three different groups – survivors of SARS-CoV-2, those who were tested but received negative results, and those who were never tested – presented a higher rate of symptoms of anxiety and depression when compared to pre-pandemic normative data.<sup>15</sup> Furthermore, one study carried out in Portuguese college students found that 17.2%, 23.6%, and 6% of participants reported moderate to extremely severe symptoms of depression, anxiety, and stress, respectively. However, these results were lower when compared to the pre-pandemic period,<sup>16,17</sup> and are not in line with what has been found in other studies.

Maia and Dias<sup>18</sup> studied the levels of anxiety, depression, and stress among Portuguese university students, and found a significant increase in psychological distress during the pandemic period (between the suspension of classes and the declaration of a state of emergency in Portugal) when compared to regular periods.

As a result, it is critical to move from the prevention domain towards active interventions in order to identify particularly vulnerable population groups and their features in order to quickly implement measures to mitigate the impact that the pandemic has had, thus preventing further deterioration. In this sense, the aim of this study was to explore how different sociodemographic and behavioral characteristics were associated with symptoms of anxiety and depression among a sample of adults living in Portugal.

## METHODS

### Participants and procedures

This cross-sectional study was carried out in Portugal between November 2020 and February 2021. Using a snowball sampling method, all participants were recruited online. Adults over the age of 18 who were residents of the country were the study's target group. The questionnaire was separated into different sub-sections – sociodemographic characteristics, symptoms of anxiety and depression, and prior history of COVID-19 infection – and each participant had access to it via an online link. More information on the study procedures can be found elsewhere.<sup>19</sup>

A total of 929 Portuguese citizens responded to the survey. From that, 476 subjects had at least one missing observation in at least one of the considered variables under study (sociodemographic, behavioral and food security, presented below). This proportion of missing values was considered too high, making a successful application of imputation methods almost impossible. Moreover, there was not a single imputation method to be applied, and different methods usually lead to different solutions. Taking this high level of uncertainty into account and the fact that the complete dataset did not substantially differ from the original (incomplete) dataset (Table 1), the clustering analysis included 453 people who had completed the survey for all variables under study.

Before and during the data collection period, the epidemiological situation concerning COVID-19 in the country could have increased the levels of anxiety, stress, and depression in the population. On September 15, 2020, the number of new cases increased exponentially again, and on a much larger scale than in the first wave. On November 9, 2020, the state of emergency in Portugal was declared again, and more restrictive measures were imposed in the country, corresponding to the start of data collection. The

Table 1 – Comparison of the characteristics between included participants and non-participants

Factors	Included participants	Excluded participants	p-value
	(n = 453) n (%)	(n = 447) n (%)	
<b>Mental health</b>			
Anxiety symptoms (mean, SD)	7.87 (4.394)	8.10 (4.425)	0.432
Depression symptoms (mean, SD)	5.04 (3.498)	5.04 (3.436)	0.489
<b>Demographic</b>			
<b>Age</b>			0.115
< 40 years	275 (60.7)	294 (65.8)	
≥ 40 years	178 (39.3)	153 (34.2)	
<b>Sex</b>			0.119
Male	137 (30.2)	113 (25.6)	
Female	316 (69.8)	329 (74.4)	
<b>Education</b>			0.309
≤ 12	112 (24.7)	95 (21.8)	
Higher education	341 (75.3)	340 (78.2)	
<b>Marital status</b>			0.164
Married/in a civil partnership	207 (45.7)	182 (41.1)	
Not married	246 (54.3)	261 (58.9)	
<b>Household income</b>			0.393
Insufficient	23 (5.1)	16 (3.7)	
Sufficient	285 (62.9)	290 (66.7)	
Comfortable	145 (32.0)	129 (29.7)	
<b>Income change</b>			0.433
Changed due to COVID-19	165 (36.4)	168 (39.0)	
Did not change	288 (63.6)	263 (61.0)	
<b>Region</b>			0.671
North	299 (66.0)	271 (63.2)	
Lisbon Metropolitan area	91 (20.1)	92 (21.4)	
Others	63 (13.9)	66 (15.4)	
<b>Household size</b>			0.307
1 person	79 (17.4)	62 (14.4)	
2 persons	130 (28.7)	140 (32.6)	
≥ 3 persons	244 (53.9)	228 (53.0)	
<b>Job situation after COVID-19</b>			0.723
Continued employed	348 (76.8)	287 (79.3)	
Became unemployed	39 (8.6)	31 (8.6)	
Continued unemployed	25 (5.5)	19 (5.2)	
Others	41 (9.1)	25 (6.9)	
<b>Have any illness diagnosed by the doctor that requires regular health care</b>			0.823
No	355 (78.4)	342 (79.0)	
Yes	98 (21.6)	91 (21.0)	
<b>Behavioral</b>			
<b>Drinking habits</b>			0.072
No	191 (42.2)	210 (48.2)	
Yes	262 (57.8)	226 (51.8)	
<b>Smoking habits</b>			0.155
No	344 (75.9)	346 (79.9)	
Yes	109 (24.1)	87 (20.1)	
<b>Use of anxiolytics</b>			0.126
No	388 (85.7)	352 (81.9)	
Yes	65 (14.3)	78 (18.1)	
<b>COVID-19</b>			
<b>COVID-19 diagnoses</b>			0.158
No	437 (96.5)	413 (94.5)	
Yes	16 (3.5)	24 (5.5)	
<b>Food</b>			
<b>Food security</b>			0.249
Food secure	378 (94.3)	418 (92.3)	
Food insecure	23 (5.7)	35 (7.7)	
<b>Food affordability exacerbation</b>			< 0.001*
Did not worsen	356 (78.6)	108 (65.5)	
Worsened	97 (21.4)	57 (34.5)	

\*p-value < 0.05;  
SD: standard deviation

EDITORIAL  
 PERSPECTIVA  
 ARTIGO ORIGINAL  
 ARTIGO DE REVISÃO  
 CASO CLÍNICO  
 IMAGENS MÉDICAS  
 NORMAS ORIENTAÇÃO  
 CARTAS

number of cases increased substantially on December 29 (Rt = 1.2) and nearly tripled after two weeks. The maximum number of daily cases reached during this wave was 12 890 on January 28, 2021. Portugal had the world's highest cumulative mortality rate of 14 days per million inhabitants as of February 1, 2021. On February 12, the number of deaths caused by this pandemic had reached 15 000.

**Ethics**

The Ethics Committee of the Institute of Public Health of the University of Porto gave its approval to the study (CE20166). All participants were requested to provide informed consent, in order to proceed in the questionnaire, following the Declaration of Helsinki's Ethical Principles for Medical Research involving Human Subjects and current national legislation.

**Instrument for anxiety and depression symptoms**

The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS),<sup>20</sup> which measures symptoms experienced in the previous week, was used to assess symptoms of anxiety and depression. The validated Portuguese version of the scale was used.<sup>21</sup> In the Portuguese version of the scale, the Cronbach's alpha for anxiety was 0.76, and for depression was 0.81.<sup>21</sup> The HADS demonstrated strong internal consistency in the current study, with a Cronbach's alpha of 0.81 (95% CI: 0.77 - 0.84).

HADS comprises two subscales, each with seven items, one for anxiety and the other for depression, which is scored individually. Each question was graded on a four-point (0 – 3) scale, with anxiety and depression ratings ranging from 0 to 21. The scoring method ranged from no symptoms (score of 0, 'normal') to the most severe symptom manifestation (score of 21, 'abnormal case'). As a result, the higher the score, the more severe the symptoms of anxiety and/or depression are.

**Variables under analysis**

For the purpose of this study, we have included the following variables:

1. Sociodemographic: age, sex, education, marital status, household income, income change (answer to the question 'Has your household's income changed due to the pandemic?'), region of the country, job situation after COVID-19 started (answer to the question 'Please indicate the extent to which your professional situation has changed since March 16, 2020 to the present'), household size and, comorbidities;
2. Behavioral: drinking habits (answer to the question 'Do you drink or have you ever drunk alcoholic beverages?') smoking habits (answer to the question 'Do you smoke or have you ever smoked?') and, use

of anxiolytics or antidepressants;

3. Food: food security was assessed by using the U.S. Household Food Security Survey Module: Six-Item Short Form. Economic Research Service, USDA, Portuguese version, and food affordability exacerbation was assessed based on the question 'Regarding questions related with Food security, did these situations worsen during the pandemic?'

**Data analysis**

Cluster analysis is a multivariate classification technique aiming to identify homogeneous groups based on their similarities in a set of user selected features. The groups of similar objects are called clusters.<sup>22,23</sup>

The present study aimed to: (1) understand the different types of behavior profiles associated with anxiety and depression symptoms; (2) characterize those profiles in terms of sociodemographic and behavioral features. As the individual observations were not previously partitioned into groups regarding the anxiety and depression scales, the task in (1) corresponded to an unsupervised machine learning problem. The chosen clustering technique was the K-means algorithm, which is known to have good statistical properties.<sup>24</sup> The number of clusters was determined based on the domain knowledge and supported by quantitative criteria such as the elbow method, silhouette approach and the gap statistics.<sup>22</sup> The associations between the obtained clusters and the sociodemographic and behavioral features were identified by the chi-squared test. The significance level was set at 0.05, and the statistical analyses were performed in the R language and environment for statistical computing – R version 4.1.3 (Rstudio 2021.11.01 Build 461), packages: dplyr, haven, ggplot2, gridExtra, grid, klaR, MASS, factoextra, rgl and ggpubr.<sup>25</sup>

**RESULTS**

Most participants were female (69.8%), aged less than 40 years old (60.8%), with a higher education degree (75.3%), and 54.4% were not married. Moreover, most were from the Northern region of the country (66%) with a household size of three or more persons (53.8%) and with no known comorbidities (78.4%).

Cluster 1, 2 and 3 contained 194 (42.8%), 82 (18.1%) and 177 (39.1%) participants, respectively. Cluster 1 was characterized by low or nonexistent levels of anxiety and depression symptoms, which means normal (average 4.21 and 1.98, resp.), cluster 2 by high anxiety and depression symptoms, meaning case (average 14.82 and 9.43, resp.), and cluster 3 by mild anxiety and mild depression symptoms (average 8.66 anxiety and 6.36, resp.), which means borderline (Fig. 1).

In Table 2, a description of the three clusters in terms



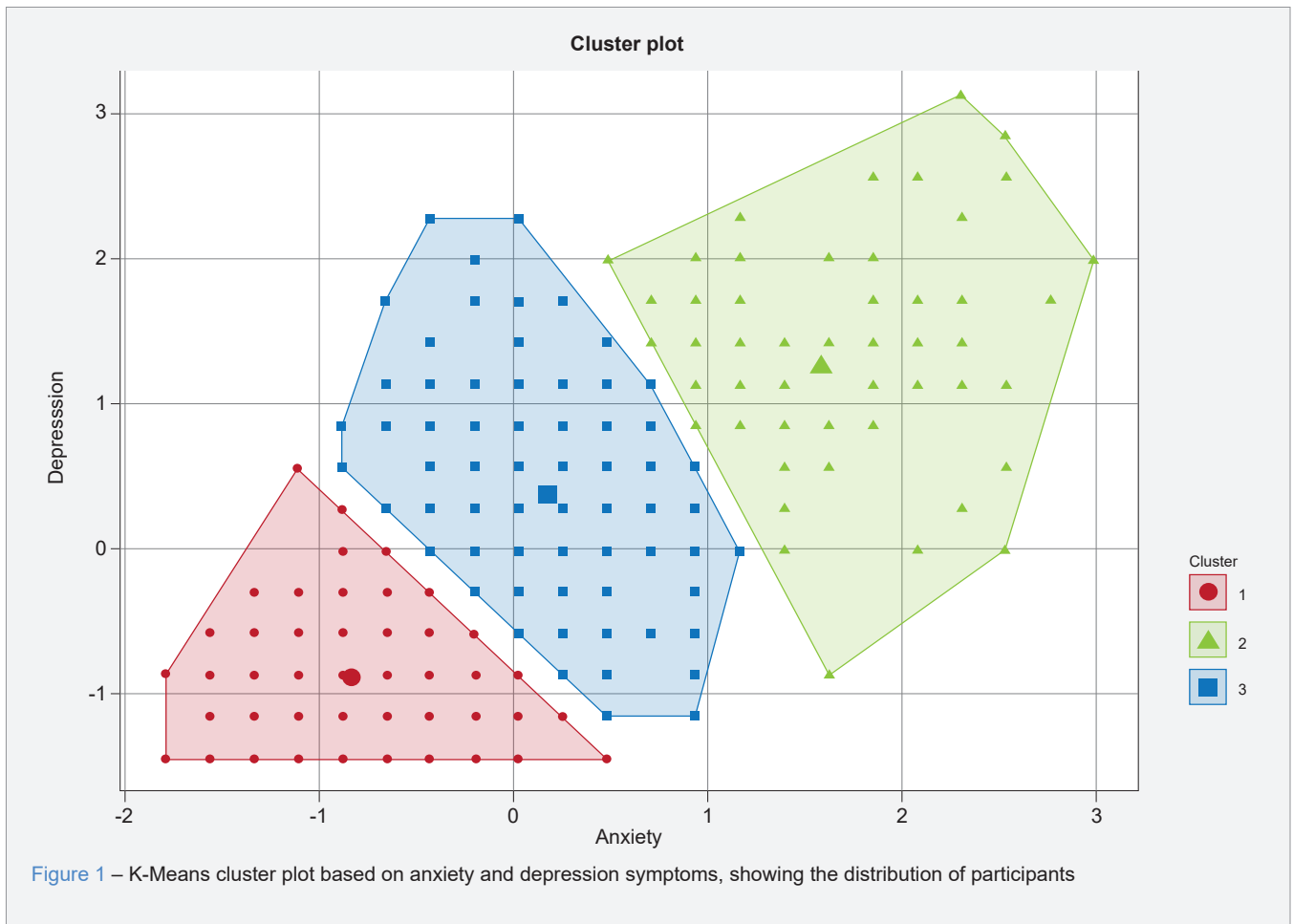


Figure 1 – K-Means cluster plot based on anxiety and depression symptoms, showing the distribution of participants

of the collected sociodemographic and behavioral variables is provided. Among the 16 variables studied, nine were significantly associated with the anxiety-depression clusters, namely: age, specifically young participants ( $p$ -value 0.024), female participants ( $p$ -value 0.041), those who have drinking habits ( $p$ -value 0.002), participants classified as food insecure ( $p$ -value < 0.001), those who reported a food affordability exacerbation ( $p$ -value < 0.001), individuals with comorbidity ( $p$ -value < 0.001), that use anxiolytics ( $p$ -value < 0.001), participants that reported household income as insufficient ( $p$ -value 0.017) and those who stated that income (referring to change before and after the pandemic) was changed ( $p$ -value < 0.001) (Table 2).

Cluster 1 was characterized as having older people ( $\geq 40$  years), more male than female participants, and most individuals with a higher education degree (Table 2). Moreover, individuals within this cluster: (i) reported a higher income perception than in the remaining clusters, showing a safer economic position; (ii) were less prone to be characterized as food insecure; and (iii) used fewer anxiolytics or

antidepressants.

Cluster 2 consisted of the worst outcomes concerning anxiety and depression symptomatology. This cluster was mainly represented by younger participants equally distributed in terms of marital status and, two thirds with a higher degree (Table 2). Concerning household income perception, cluster 2 was characterized as having more people stating that the household income was insufficient and that due to COVID-19, the income has changed. Lastly, among the three clusters, cluster 2 had the highest risk of being food insecure.

On the other hand, cluster 3 included the highest percentage of female participants, the highest percentage of persons who classified themselves as 'not married', and the highest percentage of people who reported insufficient household income (Table 2). In addition, this cluster had a larger household size ( $\geq 3$  people), more frequent use of anxiolytics or antidepressants, and had higher levels of food insecurity.

It was also important to understand how each variable

Table 2 – Description of the socio and behavioral variables by participants' proportion in each cluster

Factors	Cluster			p-value*
	1 (n = 194) n (%)	2 (n = 82) n (%)	3 (n = 177) n (%)	
<b>Demographic</b>				
<b>Age</b>				<b>0.024</b>
< 40 years	121 (62.4)	44 (53.7)	110 (62.1)	
≥ 40 years	73 (37.6)	38 (46.3)	67 (37.9)	
<b>Sex</b>				<b>0.041</b>
Male	58 (29.9)	25 (30.5)	54 (30.5)	
Female	136 (70.1)	57 (69.5)	123 (69.5)	
<b>Education</b>				0.116
≤ 12	38 (19.6)	25 (30.5)	49 (27.7)	
Higher education	156 (80.4)	57 (69.5)	128 (72.3)	
<b>Marital status</b>				0.620
Married/in a civil partnership	99 (51.0)	33 (40.2)	75 (42.4)	
Not married	95 (49.0)	49 (59.8)	102 (57.6)	
<b>Household income</b>				<b>0.017</b>
Insufficient	55 (28.4)	29 (35.4)	55 (31.1)	
Sufficient	72 (37.1)	28 (34.1)	69 (39.0)	
Comfortable	67 (34.5)	25 (30.5)	53 (29.9)	
<b>Income change</b>				<b>&lt; 0.001</b>
Changed due to COVID-19	69 (35.6)	31 (37.8)	65 (36.7)	
Did not change	125 (64.4)	51 (62.2)	112 (63.3)	
<b>Region</b>				0.938
North	137 (70.6)	47 (57.3)	115 (65.0)	
Lisbon Metropolitan area	35 (18.0)	15 (18.3)	41 (23.2)	
Others	22 (11.3)	20 (24.4)	21 (11.9)	
<b>Household size</b>				0.958
1 person	34 (17.5)	13 (15.9)	32 (18.1)	
2 persons	61 (31.4)	20 (24.4)	49 (27.7)	
≥ 3 persons	99 (51.0)	49 (59.8)	96 (54.2)	
<b>Job situation after COVID-19</b>				0.320 <sup>†</sup>
Continued employed	154 (79.4)	60 (73.2)	134 (75.7)	
Became unemployed	14 (7.22)	7 (8.54)	18 (10.2)	
Continued unemployed	8 (4.12)	5 (6.10)	12 (6.78)	
Others	18 (9.28)	10 (12.2)	13 (7.34)	
<b>Have any illness diagnosed by the doctor that requires regular health care</b>				<b>&lt; 0.001</b>
No	150 (77.3)	69 (84.1)	136 (76.8)	
Yes	44 (22.7)	13 (15.9)	41 (23.2)	
<b>Behavioral</b>				
<b>Drinking habits</b>				<b>0.002</b>
No	81 (41.8)	41 (50.0)	69 (39.0)	
Yes	113 (58.2)	41 (50.0)	108 (61.0)	
<b>Smoking habits</b>				0.737
No	139 (71.6)	60 (73.2)	145 (81.9)	
Yes	55 (28.4)	22 (26.8)	32 (18.1)	
<b>Use of anxiolytics</b>				<b>&lt; 0.001</b>
No	168 (86.6)	63 (76.8)	157 (88.7)	
Yes	26 (13.4)	19 (23.2)	20 (11.3)	
<b>COVID-19</b>				
<b>COVID-19 diagnoses</b>				0.780 <sup>†</sup>
No	192 (99.0)	78 (95.1)	167 (94.4)	
Yes	2 (1.03)	4 (4.88)	10 (5.65)	
<b>Food</b>				
<b>Food security</b>				<b>&lt; 0.001</b>
Food secure	184 (94.8)	74 (90.2)	160 (90.4)	
Food insecure	10 (5.15)	8 (9.76)	17 (9.6)	
<b>Food affordability exacerbation<sup>#</sup></b>				<b>&lt; 0.001</b>
Did not worsen	167 (86.1)	61 (74.4)	128 (72.3)	
Worsened	27 (13.9)	21 (25.6)	49 (27.7)	

Cluster 1: Low anxiety and depression symptoms; Cluster 2: people with high anxiety and depression symptoms; Cluster 3: people with mild anxiety and mild depression  
 \*p-values from the chi-squared test; <sup>†</sup> Fisher exact test; values with p < 0.05 are in bold; <sup>#</sup> the variable 'Food affordability exacerbation' was created having as based question in the questionnaire 'Regarding questions related with Food security, did these situations worsen during the pandemic?' with 'yes' and 'no' answer.

under study was significantly associated with the anxiety-depression cluster (Fig. 2). Broadly speaking, and as shown in Fig. 2, we can see that women (Fig. 2A) and younger participants (under 40 years of age) (Fig. 2B) appeared to have higher levels of anxiety and depression symptoms. Moreover, people who had insufficient household income (Fig. 2C) or suffered a change in their income due to COVID-19 (Fig. 2D) had higher levels of anxiety and depression symptoms.

As for household income, individuals with insufficient income presented higher levels of anxiety and depression, reaching the highest percentages within cluster 3. Participants that reported having at least one medical condition that required medical assistance (comorbidity) (Fig. 2E) also had higher levels of anxiety and depression symptoms, with more than half of these individuals belonging to clusters 2 and 3. This means that, out of the total amount of individuals with comorbidity, only 30% presented lower levels of symptoms of anxiety and depression.

Lastly, even though the variable concerning the job situation did not have a positive statistical result, it was visible from the plot analysis (Fig. 2F) that those who were unemployed were more distributed within the second and third clusters, with almost half of those individuals present in these clusters. In addition, individuals that lost their job after the pandemic also showed higher percentages within clusters 2 and 3 with 3.5% and 2% of the overall sample compared to 3.1% in cluster 1.

Also, those who reported using anxiolytics or antidepressants (Fig. 3A) presented more severe symptoms, showing that the scale, at least to some extent is measuring the outcomes properly. However, for people consuming anxiolytics, only 24% of these individuals (3.5% of the overall sample) fell under cluster 1. More importantly, the distribution weights for these individuals between cluster 2 and 3 is almost equivalent (5.5% for cluster 3 and 5.2% for cluster 2, approximately 38% and 37% of the total amount of individuals that consumed anxiolytics). Concerning food, those classified as food insecure (Fig. 3B) were predominantly within cluster 2 (51.7% of the total amount of individuals with food insecurity) and those that stated that the food situation was aggravated after the pandemic started (Fig. 3C) presented higher levels of anxiety and depression symptoms, with most of the individuals in this category – approximately 72% of the total amount of individuals. Also, drinking habits triggered our attention – most people who did not drink reported anxiety and depression symptoms, whereas over half of those with current or past drinking habits reported very few symptoms (Fig. 3D). Although the outcome was unexpected, it is important to note that we asked participants about drinking or having ever drunk alcoholic beverages, without knowing if it is excessive alcohol con-

sumption or normal habit during meals, for instance.

## DISCUSSION

The aim of this study was to see how different sociodemographic and behavioral factors were linked to anxiety and depression symptoms in a sample of Portuguese residents. We already know that the COVID-19 outbreak had a variety of long-term mental health repercussions. The mental health effects and stress behaviors are a result of governments around the world privileging social distancing and isolation measures, and these circumstances may also increase the vulnerability to mental health disorders.<sup>26</sup> Furthermore, previous evidence has revealed that various socio-demographic characteristics are important mental health predictors in this health crisis. For example, during the COVID-19 pandemic, women and younger people reported higher levels of feelings of anxiety, depression, and fear.<sup>27-29</sup>

Our sample was split into three different clusters based on anxiety and depression symptoms. Cluster 1 and cluster 3 – low or nonexistent levels of anxiety and depression symptoms and mild anxiety and depression symptoms, respectively – and cluster 2 with high anxiety and depression symptoms. In this sense, we observed a positive association between age, sex, drinking, food insecurity, food affordability exacerbation, comorbidity, use of anxiolytics or antidepressants, household income and change in income due to COVID-19 and higher levels of anxiety and depression symptoms.

In the present study, women were associated with a higher level of symptoms of anxiety and depression in cluster 3, which is consistent with previous studies<sup>30,31</sup> showing that being male is associated with lower levels of symptoms. Also, concerning age, the significant result that we found (higher risk for younger people) is in line with previous national and international studies<sup>32,33</sup> showing that even with different scales and methods, the results point in the same direction.

Concerning employment status, we did not find any relation with anxiety and depression symptoms as another study conducted in Portugal found – 'working at home or working without restrictions when compared to not working was associated with better mental health and life satisfaction during the COVID-19 pandemic'.<sup>34</sup> Herein, we did not discriminate the answer given to the general question, and this could be a possible explanation for the different results found. Similarly, there was no relation between symptoms and lower education levels, as previously reported.<sup>17,35</sup> But, in this sense, it is important to highlight that the majority of individuals in our sample had a higher education degree, which could underestimate the association compared to other studies.

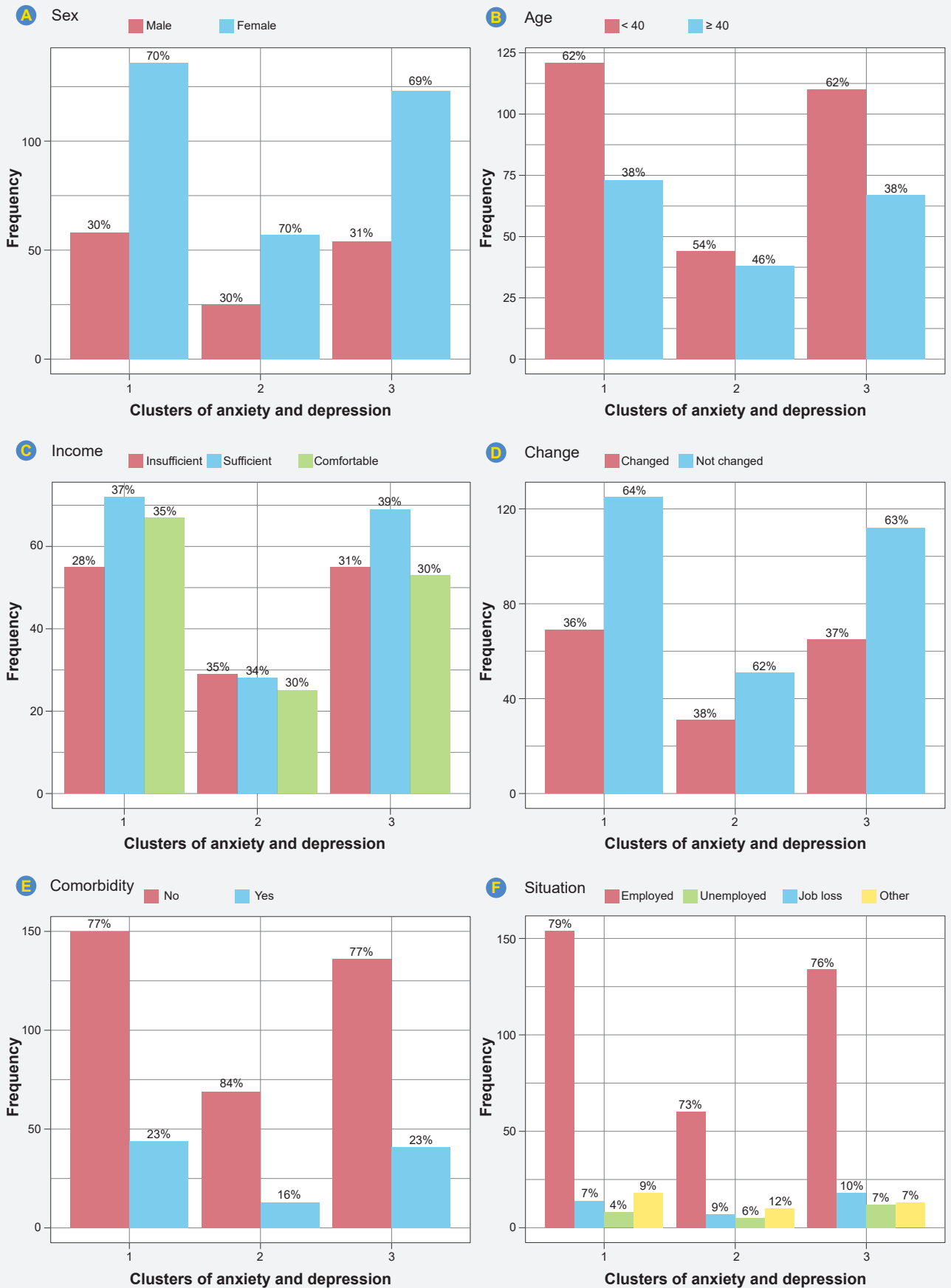


Figure 2 – Barplots between the anxiety and depression symptoms clusters and sociodemographic variables

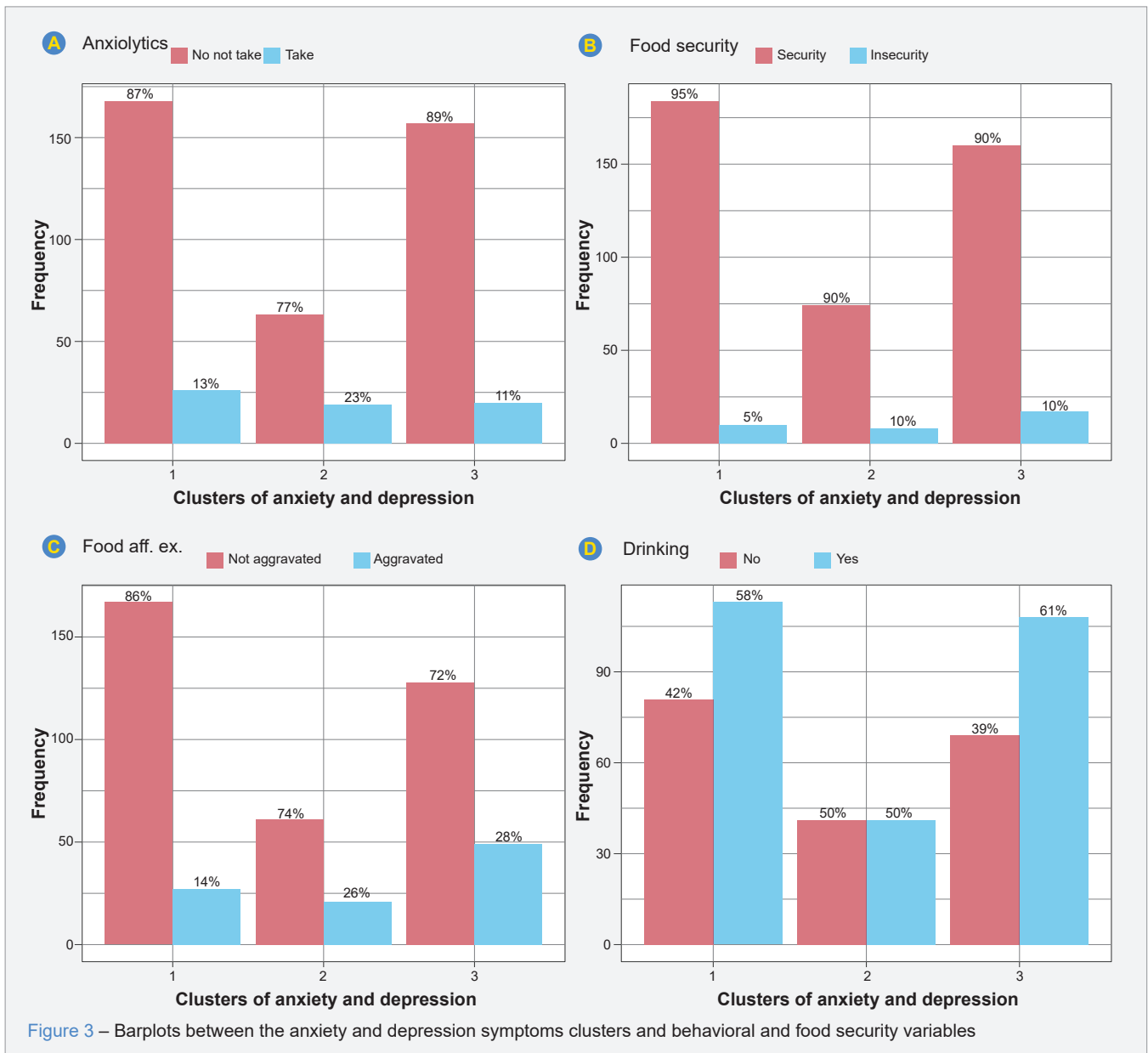
EDITORIAL  
PERSPECTIVA  
ARTIGO ORIGINAL  
ARTIGO DE REVISÃO  
CASO CLÍNICO  
IMAGENS MÉDICAS  
NORMAS ORIENTAÇÃO  
CARTAS

The relationship between mental illness, suicide, life satisfaction, and income has long attracted people’s attention.<sup>36-38</sup> Other mental diseases, such as depression, anxiety, and substance misuse, have mixed results when it comes to income.<sup>39</sup> Lorant *et al* did a meta-analysis and found that having a low income was associated with a higher odds of depression (1.81 odds) compared to having a higher income.<sup>40</sup> Also, another study published in JAMA found that a drop in income was associated with an increased incidence of mood and substance use disorders, but not incident anxiety disorders.<sup>41</sup> In our study, the results point in the same direction. We found that people with insufficient household income or who suffered a change in their income due to

the pandemic had higher levels of anxiety and depression symptoms. It was visible that these individuals had higher percentages within clusters 2 and 3 – 14.1% and 7.1%.

Another interesting finding that is also in line with previous research is that anxiety and depressive disorders were notably comorbid during the COVID-19 pandemic,<sup>42</sup> with higher levels of depression symptoms being substantially related to increasing levels of anxiety symptoms and vice versa<sup>43</sup> as seen in our sample in cluster 2 and 3. Those who had higher anxiety levels also had higher levels of depression symptoms.

The science of mental health and its connection to global well-being is still evolving. The link between major



EDITORIAL  
 PERSPECTIVA  
 ARTIGO ORIGINAL  
 ARTIGO DE REVISÃO  
 CASO CLÍNICO  
 IMAGENS MÉDICAS  
 NORMAS ORIENTAÇÃO  
 CARTAS

depressive disorders and different concomitant medical conditions, such as cardiovascular disease and diabetes, has been subject of research for many years.<sup>44,45</sup> Anxiety disorders are also disproportionately common among those with various medical problems.<sup>46</sup> And these findings are also visible in our study: participants who reported having at least one medical condition requiring medical assistance (comorbidity) had higher levels of anxiety and depression symptoms, with more than half of these individuals belonging to clusters 2 – 8.4% – and 3 – 6.6% – to 6.6% of the overall sample falling into cluster 1. This suggests that only 30% of people with comorbidities had mild symptoms of anxiety and depression.

Also, a clear link between food insecurity and mental health outcomes has already been established (as some of the present authors already discuss in another article with the same sample) – those who presented anxiety symptoms had seven-fold higher odds of belonging to a food-insecure household.<sup>47</sup> Here, we could see that those classified as food insecure were predominantly within cluster 2, with a prevalence of food insecurity of 4.4%. Furthermore, another study showed that food insecurity was associated with a 257% higher risk of anxiety and a 253% higher risk of depression.<sup>48</sup>

Finally, another result of interest must be underlined: drinking. According to the ‘yes’ and ‘no’ categories, 49.6% of people who reported drinking belong to cluster 1, 35% to cluster 3, and 15% to cluster 2, while 33% of people who did not drink belong to cluster 1, 44.5% to cluster 3, and 22% to cluster 1. With these findings, we found that most people who did not drink had anxiety and depression symptoms, but over half of those who reported drinking had a very low level of symptoms. This result was quite surprising but is in line with previous studies showing that hazardous drinking, binge drinking, or alcohol dependence did not significantly increase the risk of anxiety and depression at follow-up. In addition, neither anxiety nor depression increased the risk of excessive alcohol consumption.<sup>49</sup> Moreover, other studies have not found the benefits of abstinence compared with moderate drinking.<sup>50</sup> It is also important to highlight that this result could come from the way we asked the question ‘Do you drink or have you ever drunk alcoholic beverages?’, which includes current drinking and past drinking history. Also, with this study design – cross-sectional – and type of question we cannot differentiate who has a hazardous drinking profile. Moreover, we know that drinking wine and beer, for instance, is an intrinsic aspect of European life and culture, ingrained within social and cultural traditions that shape the diets of Europeans.<sup>51</sup> Wine and beer are acceptable beverages when drunk in moderation as part of a healthy, balanced diet and lifestyle.<sup>52-54</sup>

This health crisis, as well as the public health measures

enforced to address it, has had a significant impact on people’s lives, particularly in terms of their income, employment, and social contacts,<sup>55</sup> posing unique challenges in the realm of mental health that should be considered.<sup>56</sup> Many people, for various reasons, including mobility difficulties (due to motor difficulties, isolation, or a lack of resources), were unable to resort to psychological intervention. In Portugal, for instance, the use of free of charge remote psychological intervention (the National Health System’s helpline as an example) may have resulted in significant gains, namely the facilitation of access to psychological intervention for a greater number of people. Even more so, the pandemic demonstrated how e-health may be useful (e.g., telemedicine). Digital health, which we have enabled during this crisis, must continue to make services, particularly psychiatric services, available and easy to use for everyone in the present and future.

Since the pandemic outbreak, the media has proven to be a highly successful vehicle for disseminating accurate and reliable information. Investing in national campaigns directed at these groups with media exposure can assist in directing individuals to the services they require and raise awareness of the need to reduce the stigma associated with mental illness. Public health teams are also crucial in planning swift and effective responses. A close collaboration between various specialists could provide significant benefits to the general public. Multidisciplinary collaboration between governmental decision-making bodies, public health professionals, psychologists, and community members should be prioritized.

It was confirmed once again that certain social groups are more vulnerable to the effects of health crises, which suggests there is a need to develop proactive actions to safeguard them and mitigate harm. This study also identified those flaws. More research, particularly qualitative research, is needed to better understand the procedural mechanisms that make these demographic vectors more vulnerable, as well as to collect ideas from these groups to improve interventional practice through participatory techniques.

**Limitations**

This study had a few limitations that should be considered. First, snowball sampling is based on referrals: the researcher recruits the initial participants, who then recruit the next participants. Participants may share similar characteristics and/or be acquainted. As a result, not every member of the population has the same chance of being included in the sample, resulting in sampling bias. Secondly, because of the study’s cross-sectional design, it could not determine the causal association between the numerous factors and depression and anxiety symptoms. In addition,



this study used an online survey methodology and self-reported questionnaires, which could have resulted in participant response bias. Also, we excluded approximately half of the respondents' answers for the cluster analysis due to missing data necessary for conducting the K-means algorithm. We acknowledge that the missing data mechanism may not have been missing completely at random (MCAR), and therefore our results may not be completely reliable. However, the uncertainty about the method to be followed in the imputation (as different methods may lead to different solutions) and the very large percentage of missing observations did not provide enough confidence for the authors to proceed with an imputation method. Finally, there were clear sex discrepancies among the participants in our study, which may have influenced the sample's representativeness.

### Strengths

One strength was the fact that the questionnaire was anonymous and online, which had the advantage of allowing researchers to reach people in far-flung regions in a faster and cheaper way. Also, because participants were responding alone, without the researcher's presence, they tended to be more honest in their responses. Although we cannot generalize our findings to the entire population, the results provide a starting point for tailoring specific interventions to specific groups of people. Also, as a strength, we should highlight the use of k-means clustering, which ensured data convergence, easily adapted to the dataset, and allowed generalization to clusters of different shapes and sizes, such as elliptical clusters.

### CONCLUSION

During the data collection period, between November 2020 and February 2021, the worst results for the mental health outcomes that were assessed – anxiety and depression symptoms – were more frequent in women, younger participants (< 40 years), those with insufficient household income, those who suffered changes in income due to COVID-19, and those classified as food insecure. Compared to these individuals, those who were older (≥ 40 years), male, with a higher education degree, with higher income perception, and less prone to being characterized as food insecure had, in some way, a safer economic position, compared to the first cluster. These findings show the existence of a social gradient in health, with those who are less advantaged in terms of socioeconomic status having poorer mental health outcomes, namely anxiety and depression symptoms.

The coronavirus pandemic has influenced people's mental health around the world. The impacts of a crisis on one's mental health extend beyond the event itself. Therefore, we need to think about long-term demand and work together to bring the best public health responses to the greatest number of groups at risk of mental health problems.

### ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank everyone who took the time to fill out the survey. We would also like to thank Filipe Alves from ARS Norte, that helped in the arrangement and organization of Figures 2 and 3.

### AUTHOR CONTRIBUTIONS

AA, AB: Data collection, analysis, and interpretation drafting of the manuscript.

RG, MP, RD: Supervision, data collection, and interpretation, critical review of the 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

All authors have declared that no competing interests exist.

### FUNDING SOURCES

This work was financed by Portuguese Funds through FCT - Foundation for Science and Technology, I.P., under the projects UIDB/04750/2020 and LA/P/0064/2020.

Ana Aguiar PhD Grant (Reference: 2020.09390.BD), co-funded by the Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) and the Fundo Social Europeu (FSE) Program, was also used to assist this research.

Rita Gaio has received support from CMUP, which is financed by national funds through FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I.P., under the project with reference UIDB/00144/2020.

The funders had no involvement with the study design, data collection, and analysis, publication decision, or manuscript preparation.

REFERENCES

1. Martínez-Esquivel D. Desafíos para la enfermería de salud mental después del COVID-19. *Rev Cienc Cuidad*. 2020;1:122-9.
2. Trujillo-Hernández PE, Gómez-Melasio DA, Lara-Reyes BJ, Medina-Fernández IA, Hernández-Martínez EK. Asociación entre características sociodemográficas, síntomas depresivos, estrés y ansiedad en tiempos de la COVID-19. *Enferm Glob*. 2021;20:1-25.
3. World Health Organization. WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19. 2020. [cited 2022 Sep 05]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-may-2020>.
4. Lippi G, Henry BM, Bovo C, Sanchis-Gomar F. Health risks and potential remedies during prolonged lockdowns for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis*. 2020;7:85-90.
5. Xiao C. A novel approach of consultation on 2019 novel coronavirus (COVID-19)-related psychological and mental problems: structured letter therapy. *Psychiatry Investig*. 2020;17:175-6.
6. Lingelbach K, Piechnik D, Gado S, Janssen D, Eichler M, Hentschel L, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on psychological well-being and mental health based on a German online survey. *Front Public Health*. 2021;9:655083.
7. Luanagh CO, Lawlor BA. Loneliness and the health of older people. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23:1213-21.
8. Valtorta NK, Kanaan M, Gilbody S, Ronzi S, Hanratty B. Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies. *Heart*. 2016;102:1009-16.
9. Jha IP, Awasthi R, Kumar A, Kumar V, Sethi T. Learning the mental health impact of COVID-19 in the United States with explainable artificial intelligence: observational study. *JMIR Ment Health*. 2021;8:e25097.
10. Tasso AF, Hıslı Sahin N, San Roman GJ. COVID-19 disruption on college students: academic and socioemotional implications. *Psychol Trauma*. 2021;13:9-15.
11. Delmastro M, Zamariola G. Depressive symptoms in response to COVID-19 and lockdown: a cross-sectional study on the Italian population. *Sci Rep*. 2020;10:22457.
12. Torales J, O'Higgins M, Castaldelli-Maia JM, Ventriglio A. The outbreak of COVID-19 coronavirus and its impact on global mental health. *Int J Soc Psychiatry*. 2020;66:317-20.
13. Caldas-de-Almeida J, Xavier M, Cardoso G, Gonçalves Pereira M, Gusmão R, Corrêa B. Estudo epidemiológico nacional de saúde mental: 1.º relatório. Lisboa: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa; 2013.
14. Dias S, Pedro A, Abrantes A, Gama A, Moniz A, Nunes C, et al., Opinião social: percepção individual do risco de contrair COVID-19, Barómetro COVID-19. Lisboa: Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade Nova de Lisboa; 2020.
15. Trindade A, Pinto H, Palmeira L, Carvalho S, Pereira M. Mental health outcomes in Portuguese SARS-CoV-2 survivors and the general population during the covid-19 pandemic. "la Caixa" Foundation. 2021. [cited 2022 Aug 19]. Available from: <https://oobservatoriosocial.fundacaolacaixa.pt/en/-/saude-mental-depois-da-infecao-por-covid-19>.
16. Ferreira MJ, Sofia R, Carreno DF, Eisenbeck N, Jongenelen I, Cruz JF. dealing with the pandemic of COVID-19 in Portugal: on the important role of positivity, experiential avoidance, and coping strategies. *Front Psychol*. 2021;12:647984.
17. Moreira P, Ferreira S, Couto B, Machado-Sousa M, Fernández M, Raposo-Lima C, et al. Protective elements of mental health status during the COVID-19 outbreak in the Portuguese population. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:1910.
18. Maia B, Dias P. Anxiety, depression and stress in university students: the impact of COVID-19. *Estud Psicol*. 2020;37:e200067.
19. Aguiar A, Pinto M, Duarte R. Psychological impact of the COVID-19 pandemic and social determinants on the Portuguese population: protocol for a web-based cross-sectional study. *JMIR Res Protoc*. 2021;10:e28071.
20. Zigmund AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361-70.
21. Pais-Ribeiro J, Silva I, Ferreira T, Martins A, Meneses R, Baltar M. Validation study of a Portuguese version of the hospital anxiety and depression scale. *Psychol Health Med*. 2007;12:225-37.
22. Wunsch D, Xu R. Clustering. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; 2009. p.1-30.
23. Forgy E. Cluster analysis of multivariate data : efficiency versus interpretability of classifications. *Biometrics*. 1965;21:768-9.
24. Hartigan J. Algorithm AS 136: a k-means clustering algorithm. *Applied Statistics*. 1979;28:100-8.
25. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. 2018. [cited 2022 Jul 27]. Available from: <https://www.R-project.org/>.
26. Vahia IV, Blazer DG, Smith GS, Karp JF, Steffens DC, Forester BP, et al. COVID-19, mental health and aging: a need for new knowledge to bridge science and service. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020;28:695-7.
27. Andrade EF, Pereira LJ, Oliveira AP, Orlando DR, Alves DA, Guilarducci JS, et al. Perceived fear of COVID-19 infection according to sex, age and occupational risk using the Brazilian version of the fear of COVID-19 scale. *Death Stud*. 2022;46:533-42.
28. Bäuerle A, Teufel M, Musche V, Weismüller B, Kohler H, Hetkamp M, et al. Increased generalized anxiety, depression and distress during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study in Germany. *J Public Health*. 2020;42:672-8.
29. Caycho-Rodríguez T, Tomás JM, Barboza-Palomino M, Ventura-León J, Gallegos M, Reyes-Bossio M, et al. Assessment of fear of COVID-19 in older adults: validation of the fear of COVID-19 scale. *Int J Ment Health Addict*. 2022;20:1231-45.
30. Kuehner C. Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations [published correction appears in *Acta Psychiatr Scand*. 2003;108:406]. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;108:163-74.
31. Lim GY, Tam WW, Lu Y, Ho CH, Zhang MW, Ho RC. Prevalence of depression in the community from 30 countries between 1994 and 2014. *Sci Rep*. 2018;8:2861.
32. Huang Y, Zhao N. Mental health burden for the public affected by the COVID-19 outbreak in China: who will be the high-risk group? [retracted in: *Psychol Health Med*.] *Psychol Health Med*. 2021;26:23-34.
33. Silva Moreira P, Ferreira S, Couto B, Machado-Sousa M, Fernández M, Raposo-Lima C, et al. Protective elements of mental health status during the COVID-19 outbreak in the Portuguese population. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:1910.
34. Picó-Pérez M, Ferreira S, Couto B, Raposo-Lima C, Machado-Sousa M, Morgado P. Sociodemographic and lifestyle predictors of mental health adaptability during COVID-19 compulsory confinement: a longitudinal study in the Portuguese population. *J Affect Disord*. 2021;295:797-803.
35. Paulino M, Dumas-Diniz R, Brissos S, Brites R, Alho L, Simões MR, et al. COVID-19 in Portugal: exploring the immediate psychological impact on the general population. *Psychol Health Med*. 2021;26:44-55.
36. Demyttenaere KJ. WHO World Mental Health Survey Consortium: prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA*. 2004;291:2581-90.
37. Fryers T, Melzer D, Jenkins R. Social inequalities and the common mental disorders: a systematic review of the evidence. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2003;38:229-37.
38. Kahneman D, Krueger AB, Schkade D, Schwarz N, Stone AA. Would you be happier if you were richer? A focusing illusion. *Science*. 2006;312:1908-10.
39. McMillan KA, Enns MW, Asmundson GJ, Sareen J. The association between income and distress, mental disorders, and suicidal ideation and attempts: findings from the collaborative psychiatric epidemiology surveys. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:1168-75.
40. Lorant V, Deliège D, Eaton W, Robert A, Philippot P, Ansseau M. Socioeconomic inequalities in depression: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2003;157:98-112.
41. Sareen J, Afifi TO, McMillan KA, Asmundson GJ. Relationship between household income and mental disorders: findings from a population-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:419-27.
42. Kalin NH. The critical relationship between anxiety and depression. *Am J Psychiatry*. 2020;177:365-7.

EDITORIAL  
 PÉRIODICO  
 ARTIGO ORIGINAL  
 ARTIGO DE REVISÃO  
 CASO CLÍNICO  
 IMAGENS MÉDICAS  
 NORMAS ORIENTAÇÃO  
 CARTAS

43. Passos L, Prazeres F, Teixeira A, Martins C. Impact on mental health due to COVID-19 pandemic: cross-sectional study in Portugal and Brazil. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:6794.
44. Olver JS, Hopwood MJ. Depression and physical illness. *Med J Aust*. 2013;199:S9-12.
45. Schulberg HC, McClelland M, Burns BJ. Depression and physical illness: the prevalence, causation, and diagnosis of comorbidity. *Clin Psychol Rev*. 1987;7:145-67.
46. Aquin JP, El-Gabalawy R, Sala T, Sareen J. Anxiety disorders and general medical conditions: current research and future directions. *Focus*. 2017;15:173-81.
47. Aguiar A, Pinto M, Duarte R. The bad, the ugly and the monster behind the mirror - food insecurity, mental health and socio-economic determinants. *J Psychosom Res*. 2022;154:110727.
48. Fang D, Thomsen MR, Nayga RM. The association between food insecurity and mental health during the COVID-19 pandemic. *BMC Public Health*. 2021;21:607.
49. Turk CL. Excessive alcohol consumption is not a risk factor for anxiety and depression, nor are anxiety and depression a risk factor for excessive alcohol consumption. *Evid Based Ment Health*. 2006;9:85.
50. Paschall MJ, Freisthler B, Lipton RI. Moderate alcohol use and depression in young adults: findings from a national longitudinal study. *Am J Public Health*. 2005;95:453-7.
51. Poelmans E, Swinnen JF. *A brief economic history of beer*. Oxford: Oxford Academic; 2011.
52. Lindberg ML, Amsterdam EA. Alcohol, wine, and cardiovascular health. *Clin Cardiol*. 2008;31:347-51.
53. Arranz S, Chiva-Blanch G, Valderas-Martínez P, Medina-Remón A, Lamuela-Raventós RM, Estruch R. Wine, beer, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease and cancer. *Nutrients*. 2012;4:759-81.
54. National Institutes of Health. Biological sciences curriculum study. nih curriculum supplement series. 2007 [cited 2023 Mar 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20360/>.
55. Aguiar A, Maia I, Duarte R, Pinto M. The other side of COVID-19: preliminary results of a descriptive study on the COVID-19-related psychological impact and social determinants in Portugal residents. *J Affect Disord Rep*. 2022;7:100294.
56. Kumar M, Kumar P. Impact of pandemic on mental health in lower- and middle-income countries (LMICs). *Glob Ment Health*. 2020;7:e35.

## Prevalência da Dispensa de Medicamentos em Ambulatório na População Idosa em Portugal: Um Estudo Transversal

### Prevalence of Outpatient Use of Medicines by the Elderly Population in Portugal: A Cross-Sectional Study

Ana CARMONA ARAÚJO<sup>1,2</sup>, Elisabete FERNANDES<sup>1</sup>, Inês FRANCO RUIVO<sup>3</sup>, Maria do Céu MACHADO<sup>4</sup>, António FARIA VAZ<sup>1,5</sup>, Cláudia FURTADO<sup>1,6</sup>

Acta Med Port 2023 Dec;36(12):792-801 ▪ <https://doi.org/10.20344/amp.19254>

#### RESUMO

**Introdução:** À semelhança de outros países, a pirâmide etária em Portugal tem sofrido alterações profundas, com um expressivo aumento na dimensão da população idosa. A multimorbilidade que surge com o envelhecimento leva, frequentemente, à utilização concomitante de vários medicamentos. A polimedicação é particularmente importante no idoso devido às alterações fisiológicas associadas ao processo de envelhecimento, que aumentam o risco de interações medicamentosas, de fraca adesão à terapêutica e de reações adversas à medicação, em particular nos indivíduos muito idosos (85 ou mais anos). Dado que a dimensão da população idosa poderá aumentar significativamente, importa caracterizar o padrão de consumo de medicamentos pelos idosos, identificando também os casos de polifarmácia, de forma a gerar-se evidência que permita o desenvolvimento de medidas específicas de combate à elevada prevalência de utilização e riscos associados. Assim, o objetivo desta análise preliminar foi determinar a prevalência e caracterizar o padrão de utilização de medicamentos pelos idosos em Portugal, desagregando por faixa etária, sexo e localização geográfica.

**Métodos:** Estudo transversal com dados relativos aos medicamentos comparticipados e dispensados nas farmácias comunitárias de Portugal Continental em 2019, aos utentes com mais de 65 anos. Efetuou-se análise descritiva demográfica e geográfica, por denominação comum internacional e grupo terapêutico. A utilização foi estudada através do número de embalagens comparticipadas dispensadas e número de embalagens comparticipadas dispensadas *per capita* (dados do Instituto Nacional de Estatística).

**Resultados:** Observou-se uma dispensa superior nas mulheres, a qual foi aumentando com a idade, à exceção dos idosos 85+, nos quais a diferença tendeu a diminuir. No que diz respeito ao número de embalagens comparticipadas dispensadas *per capita*, a tendência foi inversa, com os homens muito idosos a ultrapassarem as mulheres 85+ (média de embalagens: 55,5 nos homens *versus* 55,1 nas mulheres). Nas mulheres, os medicamentos mais consumidos foram os do foro cardiovascular (31%), seguidos dos prescritos para o sistema nervoso central (30%) e antidiabéticos (13%). Nos homens, o *ranking* foi liderado também pelos medicamentos para o aparelho cardiovascular (37%); contudo, em segundo lugar surgem os antidiabéticos (16%), seguidos dos medicamentos para a hiperplasia benigna da próstata (14%).

**Conclusão:** Existiram diferenças de sexo e idade relevantes no padrão de dispensa de medicamentos comparticipados nos idosos portugueses em 2019. Esta é a primeira análise publicada de âmbito nacional à dispensa de medicamentos em idosos, sendo essencial para caracterizar o perfil de utilização de medicamentos pelos seniores em Portugal.

**Palavras-chave:** Doentes em Ambulatório; Idoso; Portugal; Prescrição de Medicamentos

#### ABSTRACT

**Introduction:** Like in other countries, the age pyramid in Portugal has been changing considerably, with a substantial increase in the size of the older population and a significant reduction in the number of young people. With aging, co-occurrence of several conditions becomes frequent, often leading to the use of multiple medications (polypharmacy). Polypharmacy in the older population is particularly relevant considering the physiological changes of the ageing process, which increase the risk of drug interactions, poor adherence to treatment, and adverse drug reactions, especially in the oldest-old population (85 years or older). As the size of the older population is likely to increase significantly, it is important to characterize the pattern of medicines' use by the elderly while also identifying cases of polypharmacy in order to obtain evidence that can be used to develop specific measures to tackle the high prevalence of use and its associated risks. To this end, the aim of this study was to characterize medication use by older individuals in Portugal.

**Methods:** Cross-sectional study with data from the National Health System's Control and Monitoring Center on reimbursed medicines that were prescribed and dispensed to individuals aged 65 years or older in 2019 in all community pharmacies of the Portuguese mainland. We performed a demographic and geographic analysis of the data by international nonproprietary name and therapeutic group. The number of reimbursed packages and the number of reimbursed packages *per capita* were the metrics used (data from Instituto Nacional de Estatística).

**Results:** A higher consumption of medicines was observed in women, increasing with age, except in the oldest olds, in which the sex difference tended to shrink. Use *per capita* showed an opposite trend, with the oldest-old men surpassing the oldest-old women (mean reimbursed packages: 55.5 in men *versus* 55.1 in women). In women, consumption was led by cardiovascular medicines (31%), followed by central nervous system medications (30%) and antidiabetics (13%); in men, 37% of TOP 10 consumption was due to cardiovascular medications, antidiabetics (16%) and drugs for benign prostatic hypertrophy (14%).

**Conclusion:** In the elderly, there were sex differences in the pattern of medicines' use, and there were also significant age-related differences in 2019. To the best of our knowledge, our study is the first nationwide analysis of reimbursed medicines' consumption data in the elderly, which is essential to characterize the use of medicines in this age group in Portugal.

**Keywords:** Aged; Drug Prescriptions; Outpatients; Portugal

1. Direção de Informação e Planeamento Estratégico. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). Lisboa. Portugal.

2. Instituto de Investigação do Medicamento (iMed.Ulissboa). Faculdade de Farmácia. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

3. NOVA School of Science and Technology. Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa. Portugal.

4. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

5. Comissão de Ética para a Saúde. Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo. Lisboa. Portugal.

6. NOVA National School of Public Health. Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Ana Araújo. [anacarmonaaraujo@yahoo.com](mailto:anacarmonaaraujo@yahoo.com)

Recebido/Received: 08/11/2022 - Aceite/Accepted: 21/03/2023 - Publicado Online/Published Online: 07/07/2023 - Publicado/Published: 04/12/2023

Copyright © Ordem dos Médicos 2023



## INTRODUÇÃO

Com o aumento da esperança de vida e o envelhecimento da população, aumentam as comorbilidades, o que se reflete no aumento da prescrição e dispensa de medicamentos e na maior probabilidade de polimedicação (cinco ou mais medicamentos),<sup>1,2</sup> bem como na maior procura dos serviços de saúde. Assim, torna-se importante conhecer a prevalência de utilização dos diversos medicamentos/grupos terapêuticos na população idosa, objetivo que este estudo pretende alcançar.

De facto, o processo de envelhecimento condiciona o metabolismo hepático e a capacidade de filtração e de excreção renal, causando também a redução da água corporal, da massa muscular e alterações dos mecanismos homeostáticos. Estes processos fisiológicos podem modificar a farmacocinética e a farmacodinâmica de diversos fármacos, com subsequente dificuldade de eliminação de metabolitos, e risco aumentado de interações medicamentosas e reações adversas.<sup>3</sup> Acresce que os idosos são frequentemente excluídos dos ensaios clínicos, pelo que a evidência nesta população é mais limitada, o que aumenta a incerteza da relação benefício-risco.<sup>4</sup>

A relevância e atualidade deste tema tem justificado diversos estudos no âmbito da polimedicação,<sup>1,5</sup> da utilização de medicamentos potencialmente inapropriados<sup>2,6</sup> e da mais-valia de processos de revisão da medicação.<sup>7</sup> No entanto, a literatura é algo escassa no que diz respeito à caracterização da utilização de medicamentos pelos idosos, com enfoque na identificação das classes farmacoterapêuticas mais utilizadas<sup>8-11</sup> e nas diferenças entre sexo<sup>10,12</sup> e faixas etárias.<sup>8,9,11</sup>

No estudo de Onder *et al*<sup>8</sup> relativo à dispensa de medicamentos a idosos em Itália em 2013 observou-se que o número médio de medicamentos prescritos aumentou progressivamente, de 1,9 na faixa etária inferior a 65 anos, para 7,4 na faixa etária dos 80 aos 84 anos, verificando-se depois um decréscimo com redução mais acentuada na faixa etária de 95 anos ou mais, com uma média de 2,8 medicamentos por idoso. Também o relatório da Agência Italiana do Medicamento (AIFA) sobre a utilização de medicamentos pelos idosos em Itália em 2019<sup>9</sup> nota aumento do consumo até aos 84 anos, diminuindo nas faixas etárias superiores.

No que concerne à prevalência de utilização em função do sexo, Johnell *et al*<sup>10</sup> identificaram que, em média, as mulheres tinham mais medicamentos prescritos que os homens, numa amostra da população sueca que incidiu na faixa etária entre os 75 e os 89 anos de idade, tendo a mesma tendência sido observada no estudo de Auvray e Sermet<sup>11</sup> na população francesa com mais de 65 anos. No entanto, no estudo de Onder *et al*<sup>8</sup> os homens apresentaram uma maior prevalência de medicamentos prescritos

entre os 65 e os 94 anos de idade, sendo que a situação se inverteu a partir dos 95 anos.

Relativamente aos grupos terapêuticos, no estudo de Onder<sup>8</sup> verificou-se que nos indivíduos com mais de 65 anos os inibidores da bomba de prótons foram os medicamentos mais prescritos, seguidos dos anticoagulantes. No estudo de Auvray e Sermet<sup>11</sup> relativo ao ano de 2000, na população acima dos 65 anos o consumo era dominado pelos fármacos da área cardiovascular, sendo mesmo descrito no relatório da AIFA<sup>9</sup> relativo ao ano de 2019. Num estudo português sobre polimedicação em indivíduos com 65 ou mais anos<sup>13</sup> verifica-se igualmente um predomínio na prevalência de utilização de medicamentos do foro cardiovascular (com 56,8% da amostra do estudo tratada com modificadores do eixo renina angiotensina, e 52% com estatinas).

A importância da análise da utilização de medicamentos na população acima de 65 anos é reforçada pelo facto de se estimar que, de 2016 até 2070, a proporção da população da União Europeia com 65 ou mais anos de idade aumente de 19% para 29%, particularmente na faixa etária com idade igual ou superior a 80 anos, a qual se prevê que passe de 5% para 13%.<sup>14</sup>

Esta situação é semelhante em Portugal, com as estatísticas nacionais a referir que a população residente com 65 ou mais anos de idade, atualmente de 2,2 milhões, poderá em 2080 atingir os 3,0 milhões. O índice de envelhecimento em Portugal quase duplicará, passando de 159 para 300 idosos por cada 100 jovens em 2080, fruto do resultado combinado do decréscimo da população jovem com o aumento da população idosa.<sup>14</sup> O índice de dependência de idosos cresceu de 28,6 em 2010 para 31,3 em 2015, prevendo-se que, em 2060, venha a ser de 67,0.<sup>16</sup> No que diz respeito ao envelhecimento saudável, e considerando o indicador 'Número de anos de vida saudável aos 65 anos' (HLY), o cenário português parece ser diferente dos outros países europeus. Este indicador, criado no âmbito da política europeia *Health 2020*, foi, no ano de 2015, de sete anos no sexo masculino e de cinco anos no sexo feminino, bastante inferior à média europeia de 9,4 anos, para ambos os sexos.<sup>17</sup>

As patologias mais prevalentes no idoso são as doenças cérebro-cardiovasculares, as neoplasias, as demências e doenças mentais (p. ex. depressão), a diabetes *mellitus*, as doenças osteoarticulares e os acidentes, estes últimos em grande parte consequência da perda de audição e visão.<sup>3</sup> De facto, dados relativos a 2016 identificam as doenças dos órgãos dos sentidos e as doenças osteoarticulares (lombalgia e cervicgia), como as doenças de maior prevalência em indivíduos de ambos os sexos com mais de 70 anos. Nos homens desta faixa etária seguem-se a



diabetes, a doença cerebrovascular e a doença de Alzheimer e outras doenças neurodegenerativas. Nas mulheres, o terceiro e quarto lugares são ocupados pela doença de Alzheimer e outras doenças neurodegenerativas e pelas perturbações depressivas (perturbações do foro mental), seguindo-se as doenças orais.<sup>15</sup>

Em termos de mortalidade, e de acordo com dados do Instituto Nacional de Estatística (INE) em 2019, a maior parte das mortes por doenças do aparelho circulatório ocorreram em pessoas com 65 ou mais anos, representando 91,5% do total de óbitos por esta causa.<sup>18</sup> As doenças do aparelho circulatório estiveram na origem de 33 624 óbitos, constituindo a principal causa de morte (29,9% do total de óbitos), afetando mais mulheres que homens (83 óbitos de homens por cada 100 óbitos de mulheres). A taxa de mortalidade por doenças do aparelho circulatório foi de 324,9 por 100 mil habitantes, atingindo o valor mais elevado dos últimos 10 anos.<sup>19</sup> Dentro das doenças do aparelho circulatório, as doenças cerebrovasculares causaram a morte de 10 975 pessoas, das quais 93,6% tinham 65 ou mais anos e 82,5% tinham mais de 75 anos, tendo levado a um número médio de anos potenciais de vida perdidos de 9,3.<sup>19</sup> O impacto das doenças do aparelho circulatório reflete-se na utilização de medicamentos, com os medicamentos destinados a estas patologias a serem dos que maior peso têm na despesa e utilização em Portugal. No entanto, pouco se sabe sobre a distribuição desta utilização por faixa etária.

Deste modo, a presente análise tem por objetivo determinar a prevalência e caracterizar a utilização de medicamentos em indivíduos com 65 ou mais anos de idade, em Portugal Continental, durante o ano de 2019. A análise foi desagregada ao nível do utente por faixa etária e género, ao nível do medicamento por grupo terapêutico e Denominação Comum Internacional (DCI), e ainda em termos de localização geográfica da dispensa (distrito).

## MÉTODOS

### Fonte de dados

Para este estudo transversal, realizado ao mercado ambulatório de medicamentos em Portugal Continental, foi recolhida informação proveniente do Centro de Monitorização e Controlo do Serviço Nacional de Saúde (CMCSNS) relativa aos medicamentos prescritos e dispensados com comparticipação nas farmácias comunitárias de Portugal Continental aos utentes do sistema de saúde em Portugal, de idade igual ou superior a 65 anos, durante o ano de 2019. A base de dados contém informação sobre todas as embalagens de medicamentos comparticipados e dispensados nas farmácias comunitárias de Portugal Continental, independentemente do local de origem da prescrição (cuidados primários, setor social e prescrição externa hospitalar), tanto no setor público como no privado.

## Metodologia

Neste estudo analisaram-se as seguintes variáveis: idade, sexo, distrito de dispensa, denominação comum internacional (DCI) do medicamento e classe terapêutica. A classificação terapêutica considerada foi a versão 2021 da classificação internacional *Anatomical Therapeutic Chemical classification system* (ATC) – nível 3 – desenvolvida pelo WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. A classificação ATC, baseando-se em critérios de classificação anatómica, terapêutica e química, está organizada de forma hierárquica, partindo-se de uma classificação geral, ao nível do órgão (nível 1), até ao nível mais específico de classificação química da substância (nível 5). O nível 3, considerado na nossa análise, bem como o nível 4, é um subgrupo mais frequentemente farmacológico ou terapêutico.

As métricas analisadas foram o número de embalagens comparticipadas dispensadas e o número de embalagens comparticipadas dispensadas *per capita*, tendo sido utilizados os dados populacionais disponibilizados pelo INE. Deve ressaltar-se que a dispensa de medicamentos não significa necessariamente o seu consumo pelo utente, sendo a dispensa de medicamentos um *proxy* da utilização/consumo real de medicamentos. Note-se, ainda, que ficam excluídos da presente análise os medicamentos não comparticipados sujeitos a receita médica, bem como os medicamentos não sujeitos a receita médica, uma vez que a fonte de dados contém apenas as dispensas de embalagens comparticipadas pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS). No que diz respeito às faixas etárias, foram definidos intervalos de 10 anos entre os 65 e 85 anos. Acima dos 85 anos, foi criada uma classe única, designada por 'muito idosos'.

Com base nestas variáveis, foi efetuada uma caracterização demográfica (faixa etária e género) e geográfica (por distrito de dispensa do medicamento), tendo sido também identificados os grupos farmacoterapêuticos e as substâncias mais utilizadas.

As diferenças na dispensa *per capita* de medicamentos entre sexo e faixas etárias para cada grupo farmacoterapêutico, distrito e DCI foram estudadas utilizando um modelo linear generalizado e testes de hipóteses (ANOVA). A força e a direção da associação entre a dispensa *per capita* de medicamentos por grupo terapêutico, distrito e DCI, e a faixa etária, foram determinadas através de testes de correlação de Spearman, significando um valor positivo que a dispensa *per capita* de medicamentos aumenta com o aumento da faixa etária, sendo essa correlação tanto mais forte quanto mais próximo de 1 for o coeficiente de correlação. Todas as análises estatísticas foram efetuadas utilizando o *software R Project for Statistical Computing* (v. 4.1.2).



Tratando-se de um estudo com dados agregados ao nível da faixa etária, com recurso a uma base de dados que contém apenas dados anonimizados, não foi necessária aprovação por comissão de ética.

**RESULTADOS**

Em 2019, foram dispensadas aos indivíduos com 65 anos ou mais, residentes em Portugal Continental, cerca de 92,9 milhões de embalagens participadas, representando 56% da dispensa global de medicamentos nesse ano, prescritos no sistema de saúde e participados pelo SNS. De acordo com os dados obtidos, verifica-se uma diminuição do número de embalagens dispensadas com o aumento da idade, seguindo o padrão de redução do número de idosos nas faixas etárias mais elevadas. Contudo, o número de embalagens dispensadas *per capita* aumentou com a idade – de 35 embalagens nos idosos na faixa etária dos 65 - 74 anos, para 55,3 embalagens nos muito idosos (≥ 85 anos).

Adicionalmente, observou-se uma diferença entre sexos na dispensa global de medicamentos, com as mulheres a consumirem mais do que os homens, diferença essa que se acentua com a idade (Fig. 1). Contudo, considerando a dispensa *per capita*, observou-se uma inversão dessa diferença nos idosos com 85 ou mais anos, tendo os homens um consumo superior às mulheres (média anual de 55,5 embalagens nos homens *versus* 55,1 nas mulheres). Os homens com idades entre os 65 e os 74 anos consumiram uma média de 34,3 embalagens de medicamentos no ano de 2019, em comparação com as 35,5 embalagens anuais utilizadas pelas mulheres da mesma faixa etária (Fig. 1).

**Caracterização geográfica da dispensa**

Os distritos com maior dispensa de medicamentos participados por idoso foram: Évora (47,8 embalagens por idoso), Coimbra (46,6) e Santarém e Leiria, ambos os distritos com uma dispensa média de 46,1 embalagens por idoso. Em 10 dos 18 distritos de Portugal Continental (Aveiro, Braga, Coimbra, Guarda, Leiria, Lisboa, Portalegre, Porto, Santarém e Setúbal) observaram-se diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,001$ , exceto Coimbra e Santarém –  $p < 0,01$ ) na dispensa *per capita* de medicamentos participados entre a segunda faixa etária (75 - 84 anos) e a terceira (85+), ao passo que na comparação da primeira faixa etária (65 - 74 anos) com a segunda e com a terceira, as diferenças na dispensa *per capita* de medicamentos participados foram todas estatisticamente significativas ( $p < 0,001$ ) (Tabela 1). A nível nacional, a dispensa *per capita* foi superior nas mulheres (média de 43,1 embalagens) em relação aos homens (média de 41,0 embalagens). No entanto, existem alguns distritos nos quais os homens idosos consumiram mais embalagens *per capita* do que as mulheres: Faro (34,2 vs 33,5); Viana do Castelo (45,4 vs 44,2) e Vila Real (43,3 vs 42,5), diferenças que não são estatisticamente significativas ( $p = 0,311$ ,  $p = 0,281$  e  $p = 0,27$ , respetivamente).

Nos indivíduos muito idosos, o maior consumo observou-se no distrito de Setúbal (62,1 embalagens *per capita*), especialmente nas mulheres (63,8 embalagens *per capita*), para as quais o segundo distrito com maior consumo *per capita* foi Leiria (62,7 embalagens). Nos homens muito idosos, Braga foi o distrito com mais consumo, 61,6 embalagens *per capita*, seguido do Porto com 61,2 embalagens *per capita*.

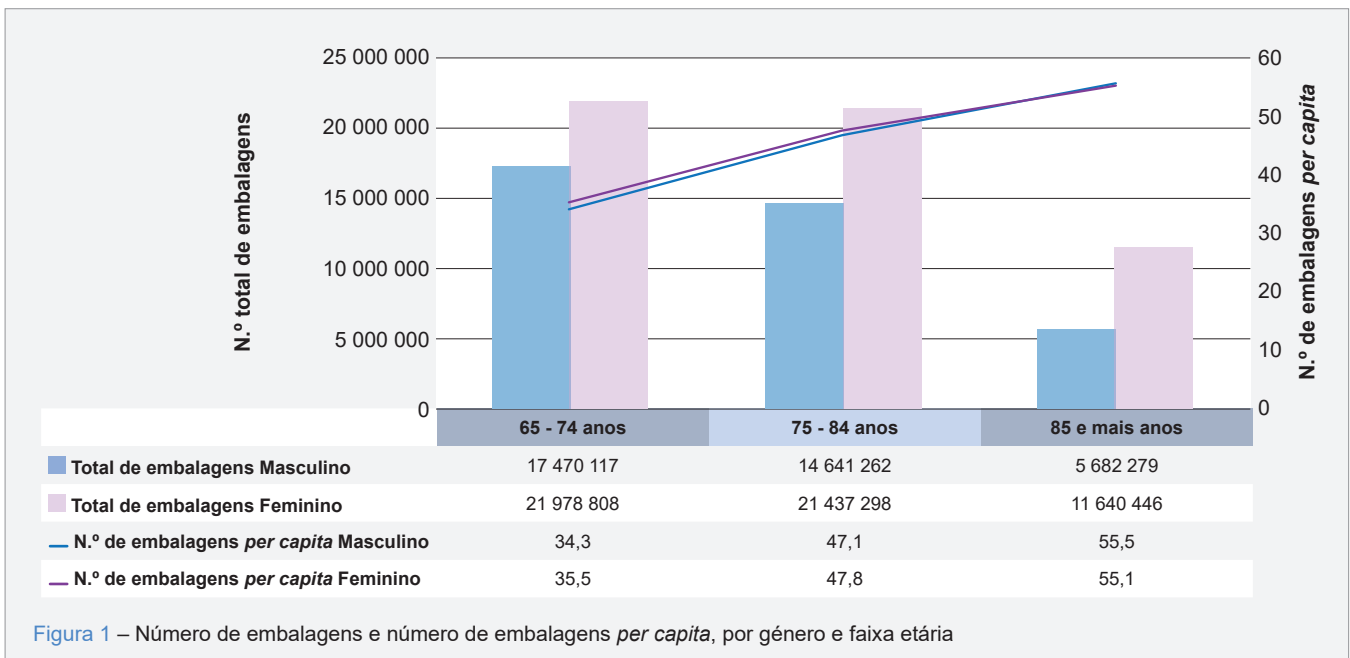


Tabela 1 – Número de embalagens *per capita*, por distrito e faixa etária

	Distrito																	
	Aveiro	Beja	Braga	Bragança	Castelo Branco	Coimbra	Évora	Faro	Guarda	Leiria	Lisboa	Portalegre	Porto	Santarém	Setúbal	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu
N.º embalagens <i>per capita</i> 65 - 74 (I1)	35,4	32,3	37,2	32,6	37,2	38,8	38,8	29,2	33,8	37,3	31,6	37,7	35,9	38,1	34,3	38,7	37,4	38,0
N.º embalagens <i>per capita</i> 75 - 84 (I2)	49,8	42,5	51,6	40,8	48,5	51,9	53,7	37,6	45,4	52,2	43,7	48,8	49,0	50,6	47,6	49,2	47,4	50,1
N.º embalagens <i>per capita</i> ≥ 85 (I3)	58,1	45,7	62,0	41,3	49,4	58,7	58,0	40,4	54,0	61,7	52,6	57,6	59,5	58,6	62,1	51,0	48,1	54,6
p-value (I1 - I2)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
p-value (I1 - I3)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
p-value (I2 - I3)	< 0,001	0,101	< 0,001	0,825	0,769	< 0,01	0,062	0,15	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,01	< 0,001	0,518	0,665	0,055

Ainda no que diz respeito à dispensa por distrito, observou-se, independentemente do sexo, uma correlação positiva entre a dispensa *per capita* e as faixas etárias (muito forte para as faixas etárias 65 - 74 e 75 - 84:  $\rho = 0,8058, p < 0,0001$ ; forte para as faixas etárias 75 - 84 e 85+:  $\rho = 0,7131, p < 0,01$ ; moderada para as faixas etárias 65 - 74 e 85+:  $\rho = 0,3657, p = 0,1356$ ).

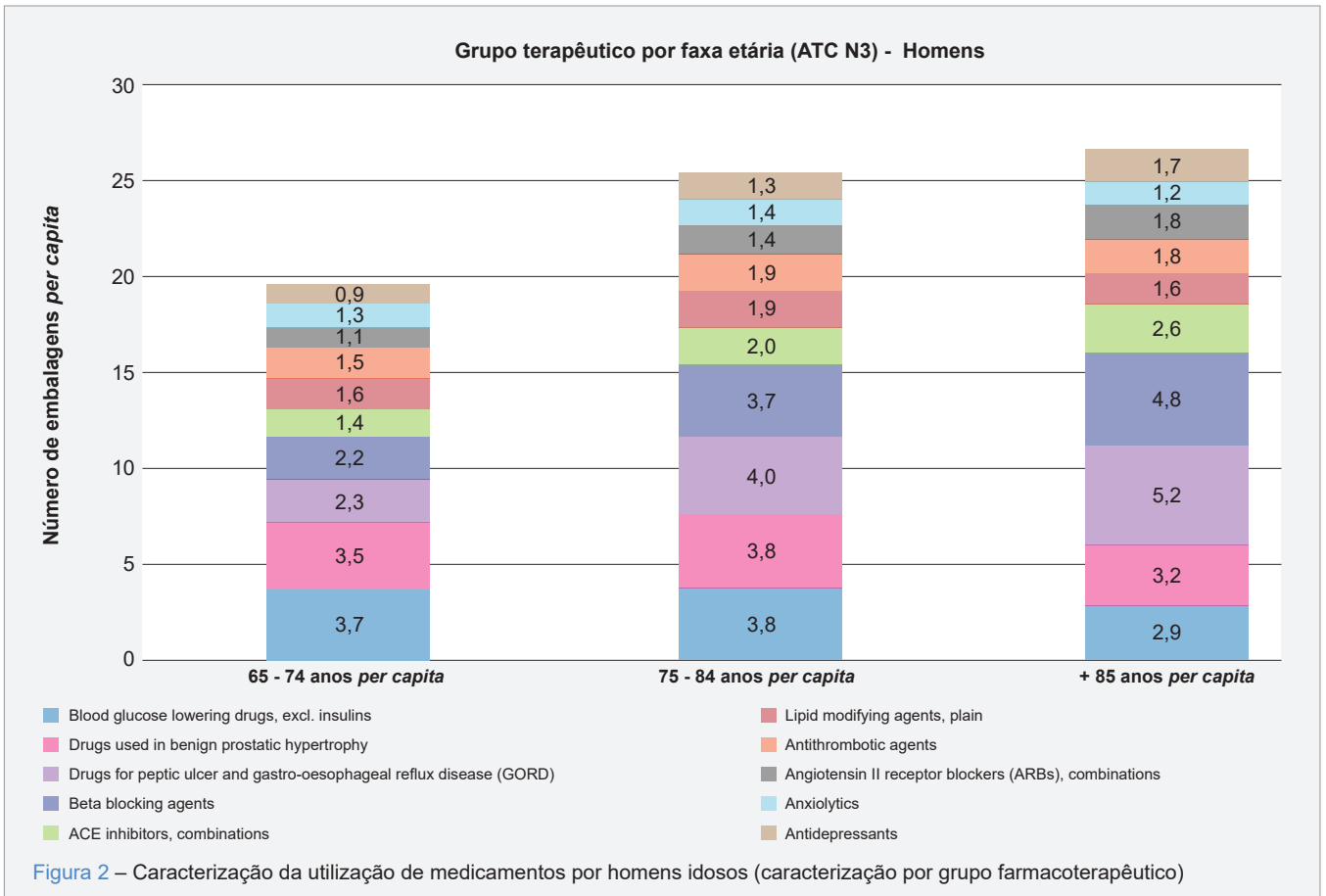
### Caracterização da utilização por área terapêutica

Considerando as 10 classes farmacoterapêuticas mais utilizadas entre os 65 e os 74 anos, observa-se que 18% da dispensa de embalagens participadas no TOP 10 foi de antidiabéticos (3,7 milhões de embalagens), 17% de antidiabéticos não insulínicos (3,5 milhões de embalagens), e 9% de antitrombóticos (2 milhões de embalagens). No total, a medicação para patologia cardiovascular representou, em 2019, 41% das 10 classes farmacoterapêuticas mais utilizadas e 21% do total da dispensa na faixa etária 65 - 74 anos, tendo sido dispensadas cerca de 20,9 milhões de embalagens participadas.

Nos indivíduos com 85+ anos, observou-se uma alteração do padrão de consumo: os antitrombóticos foram os medicamentos mais utilizados (16% do TOP 10, representando 1,3 milhões de embalagens), seguidos dos antidiabéticos (12% do TOP, correspondendo a 989 775 embalagens). De destacar, ainda, que 35% da dispensa TOP 10 nos muito idosos foi de medicamentos do sistema nervoso central (ansiolíticos, antidepressivos, antipsicóticos e analgésicos opioides), quase o dobro da percentagem da dispensa TOP 10 destes medicamentos nos utentes menos idosos (18%). Já a medicação cardiovascular representou 28% do TOP 10 das classes farmacoterapêuticas mais utilizadas, contrastando com 41% nos mais novos.

Desagregando por sexo, e considerando as 10 classes farmacoterapêuticas mais utilizadas, verificou-se uma clara distinção no padrão de utilização. De facto, no sexo masculino predominou a utilização de medicamentos para a doença cardiovascular (37% da dispensa do TOP 10), seguidos de antidiabéticos (16%) e medicamentos para o tratamento da hiperplasia benigna da próstata - 14% (Fig. 2). Em termos de consumo *per capita*, os antidiabéticos ocuparam o primeiro lugar nos idosos mais jovens, sendo ultrapassados pelos medicamentos utilizados no tratamento da hiperplasia benigna da próstata nos indivíduos muito idosos (consumo de 5,2 embalagens *per capita*), cujo aumento da utilização é notório com o avançar da idade, sobretudo da faixa dos 65 - 74 anos (2,3 embalagens *per capita*), para a faixa etária seguinte (4,0 embalagens *per capita*).

Nas mulheres, também se observou um consumo elevado de medicamentos cardiovasculares (31% da dispensa do TOP 10), com os antidiabéticos a liderar a utilização: 3,1 embalagens participadas *per capita* nos 65 - 74 anos, e 3,6 embalagens participadas *per capita* nos 75 - 84 anos. Observou-se então uma alteração no padrão de utilização nas mulheres muito idosas, surgindo os antitrombóticos em primeiro lugar, com 3,9 embalagens participadas de consumo *per capita* e os medicamentos



para o sistema nervoso central (SNC) em segundo lugar (representando 30% da dispensa do TOP 10, contrastando com os 11% no sexo masculino), nomeadamente ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, assim como antidepressivos e analgésicos opioides e depois os antidiabéticos, representando 11% da dispensa TOP 10.

Estas diferenças de sexo na dispensa *per capita* de algumas classes terapêuticas são estatisticamente significativas, nomeadamente no que diz respeito aos antidepressivos (2,6 *versus* 1,2 embalagens *per capita* nas mulheres *versus* homens,  $p < 0,001$ ), analgésicos opioides (1,5 *versus* 0,7 embalagens *per capita* nas mulheres *versus* homens,  $p < 0,01$ ), ansiolíticos (2,4 *versus* 1,3 embalagens *per capita* nas mulheres *versus* homens,  $p < 0,01$ ) e antitrombóticos (2,3 *versus* 3,0 embalagens *per capita* nas mulheres *versus* homens,  $p < 0,05$ ).

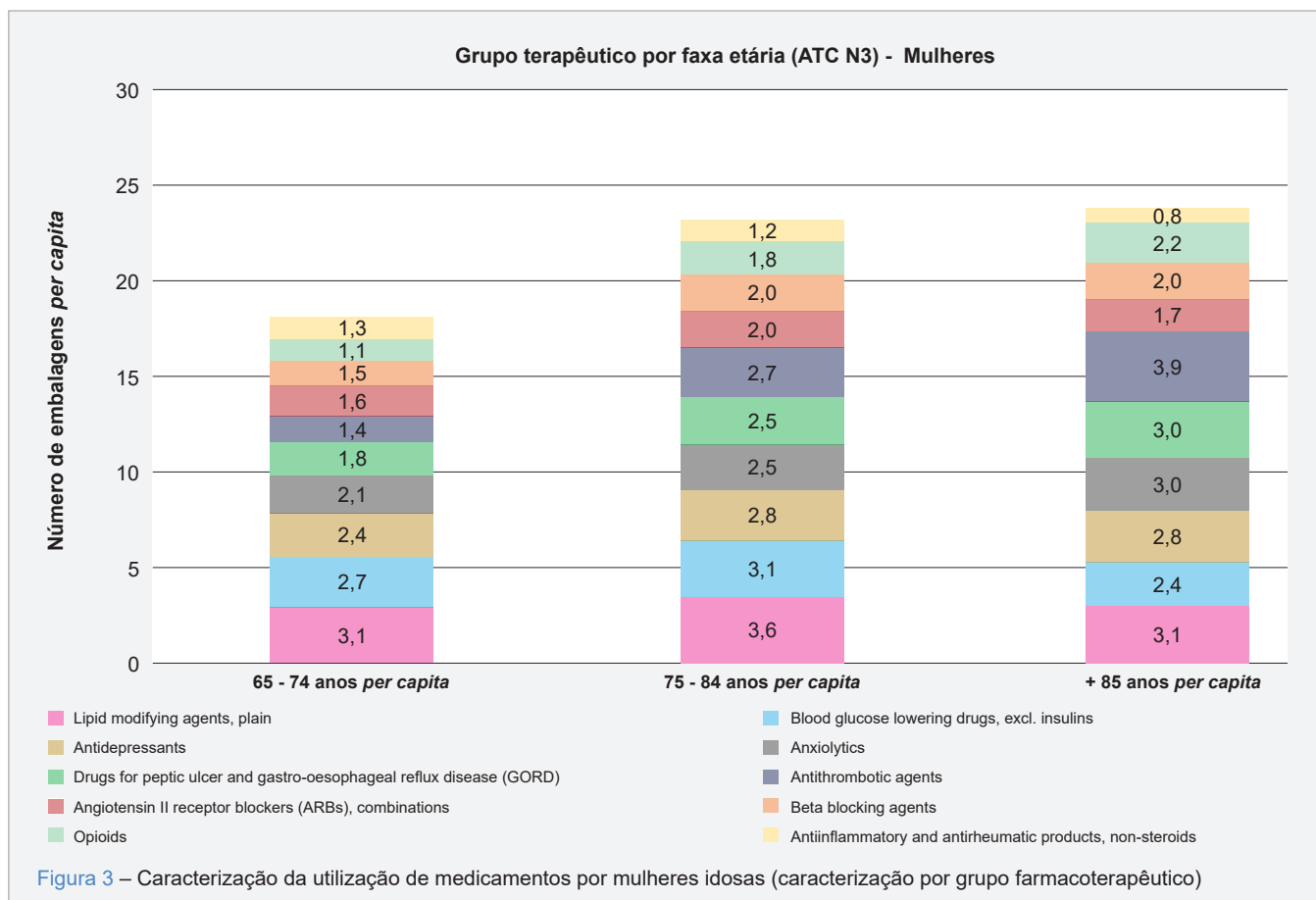
Observou-se, ainda, que a utilização de antitrombóticos aumentou significativamente com a idade, de 1,4 embalagens compartilhadas *per capita* na faixa etária dos 65 - 74 anos, para as 2,7 embalagens compartilhadas *per capita* na faixa etária seguinte, saltando para as 3,9 embalagens compartilhadas *per capita* nas mulheres muito idosas (Fig.

3). Na análise linear generalizada que foi efetuada, estas diferenças de consumo *per capita* de antitrombóticos nos extremos da faixa etária (65 - 74 e 85+) revelaram ser estatisticamente significativas ( $p < 0,001$ ), o mesmo sucedendo com a dispensa de analgésicos opioides ( $p < 0,05$ ), com um consumo de 1,1 embalagens *per capita* nas mulheres menos idosas, e de 2,2 embalagens *per capita* na faixa etária mais elevada.

Ainda no que diz respeito ao grupo terapêutico, observou-se uma correlação positiva, e independente do género, entre a dispensa *per capita* e a idade (muito forte para as faixas etárias 65 - 74 e 75 - 84:  $\rho = 0,9541$ ,  $p < 0,0001$ ; muito forte para as faixas etárias 75 - 84 e 85+:  $\rho = 0,88$ ,  $p < 0,001$ ; forte para as faixas etárias 65 - 74 e 85+:  $\rho = 0,77$ ,  $p < 0,01$ ).

### Caracterização da utilização por DCI

O TOP 10 é liderado por DCIs utilizadas no tratamento das dislipidémias (atorvastatina e sinvastatina – 3,1 e 2,0 milhões de embalagens compartilhadas, respetivamente) e diabetes *mellitus* (metformina – 2,3 milhões de embalagens compartilhadas). O bloqueador adrenérgico beta



bisoprolol, ocupou o quarto lugar, com 1,8 milhões de embalagens dispensadas em 2019, seguido do ácido acetilsalicílico utilizado como antitrombótico (1,7 milhões de embalagens participadas), e do paracetamol (1,6 milhões de embalagens participadas).

Comparando os homens 85+ com os menos idosos (65 - 74 anos), verificou-se uma maior dispensa de tansulosina (17% vs 12%) e uma menor dispensa de estatinas – atorvastatina + sinvastatina (19% vs 28%). A metformina, que ocupou o segundo lugar no TOP 10 das DCI mais dispensadas nos homens menos idosos, não consta sequer do TOP 10 nos homens mais idosos.

Em sentido inverso, a furosemida não figurou no TOP 10 DCI dos menos idosos; contudo, nos homens com mais de 85 anos ocupou o segundo lugar (15% do TOP 10).

Nas mulheres menos idosas, as estatinas também lideraram a dispensa (representando 28% do TOP 10 DCI), seguidas da metformina (13%). O analgésico paracetamol, bem como a sua associação com o opioide tramadol, representaram, ambos, 16% da dispensa TOP 10; no total, a dispensa de medicamentos do SNC (paracetamol, tramadol + paracetamol e alprazolam) representou 24% do TOP

10 das DCI mais consumidas (Tabela 2).

Nas mulheres com idade 85+, a furosemida ocupou o primeiro lugar (15% da dispensa das 10 DCI mais utilizadas). O paracetamol (11%), a associação tramadol + paracetamol (10%), a beta-histina (9%), e a quetiapina (11%), sendo todos medicamentos para o SNC, totalizaram 41% do TOP 10 das DCI mais consumidas pelas mulheres mais idosas (Tabela 2).

Das DCI incluídas no TOP 10 da dispensa global (atorvastatina, metformina, sinvastatina, bisoprolol, ácido acetilsalicílico como antitrombótico, paracetamol, furosemida, pantoprazol, tramadol + paracetamol e omeprazol), apenas as diferenças na dispensa *per capita* de tramadol + paracetamol entre homens e mulheres, e entre os extremos de faixa etária, foram consideradas estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

No que diz respeito à DCI, verificou-se que também existiu uma correlação positiva muito forte, e independente do género, entre a dispensa *per capita* e a idade ( $p = 0,98$ ,  $p < 0,0001$ , para as faixas etárias 65 - 74 e 75 - 84;  $p = 0,91$ ,  $p < 0,001$ , para as faixas etárias 75 - 84 e 85+;  $p = 0,83$ ,  $p < 0,01$ , para os extremos de faixa etária).

Tabela 2 – TOP DCI mais utilizadas pela população idosa em Portugal Continental, por género e faixa etária

	65 a 74 anos DCI (n.º embalagens; %)	75 - 84 anos DCI (n.º embalagens; %)	≥ 85 anos DCI (n.º embalagens; %)
Masculino	Atorvastatina (613 904; 16%)	Tansulosina (452 357; 15%)	Tansulosina (182 726; 17%)
	Metformina (561 441; 15%)	Atorvastatina (374 243; 12%)	Furosemda(166 085; 15%)
	Tansulosina (439 696; 11%)	Ácido acetilsalicílico (349 422; 12%)	Ácido acetilsalicílico (117 306; 11%)
	Ácido acetilsalicílico (437 567; 11%)	Metformina (340 357; 11%)	Sinvastatina (100 973; 9%)
	Sinvastatina(436 489; 11%)	Sinvastatina (339 814; 11%)	Clopidogrel (100 792; 9%)
	Bisoprolol (308 388; 8%)	Furosemda (255 608; 9%)	Pantoprazol (86 883; 8%)
	Gliclazida (269 676; 7%)	Clopidogrel (250 835; 8%)	Atorvastatina (86 435; 8%)
	Clopidogrel (268 194; 7%)	Bisoprolol (216 537; 7%)	Paracetamol (81 936; 8%)
	Alopurinol (252 380; 7%)	Alopurinol (211 430; 7%)	Alopurinol (75 969; 7%)
	Pantoprazol (238 523; 6%)	Pantoprazol (210 141; 7%)	Omeprazol (75 369; 7%)
Feminino	Atorvastatina (655 757; 15%)	Sinvastatina(554 979; 14%)	Furosemda (345 200; 15%)
	Sinvastatina (606 654; 14%)	Atorvastatina (509 139; 12%)	Paracetamol (248 134; 11%)
	Metformina (548 019; 13%)	Metformina (418 033; 10%)	Sinvastatina (239 923; 11%)
	Levotiroxina sódica (399 359; 9%)	Ácido acetilsalicílico (408 626; 10%)	Ácido acetilsalicílico (227 808; 10%)
	Alprozolam (380 393; 9%)	Tramadol + Paracetamol (391 084; 10%)	Omeprazol (207 547; 9%)
	Omeprazol (379 304; 9%)	Paracetamol (386 214; 9%)	Beta-histina (204 464; 9%)
	Bisoprolol (368 862; 8%)	Omeprazol (375 350; 9%)	Tramadol + Paracetamol (203 337; 9%)
	Paracetamol (342 910; 8%)	Furosemda(372 348; 9%)	Lorazepam (197 429; 9%)
	Ácido acetilsalicílico (341 447; 8%)	Beta-histina (350 236; 9%)	Pantoprazol (191 031; 8%)
	Pantoprazol (329 110; 8%)	Pantoprazol (343 347; 8%)	Quetiapina (185 285; 8%)

## DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstram que a dispensa de medicamentos comparticipados foi superior nas mulheres, seja em termos de consumo absoluto, seja na dispensa *per capita*, o que está de acordo com os dados constantes do Inquérito Nacional de Saúde 2014,<sup>20</sup> no qual mais de 60% das mulheres referiram consumir medicamentos prescritos, sendo esta proporção de 48,6% nos homens. No entanto, os nossos dados não estão de acordo com o descrito nos dois estudos de Itália,<sup>8,9</sup> segundo os quais os homens italianos consomem mais medicamentos do que as mulheres.

No nosso estudo, a diferença entre sexos no que diz respeito ao número médio de embalagens comparticipadas dispensadas *per capita* esbateu-se com o aumento da idade, de tal forma que, na dispensa *per capita* nos 85+, as mulheres até foram ligeiramente ultrapassadas pelos homens (55,5, vs 55,1 embalagens comparticipadas). Verificou-se igualmente uma diferença entre sexos no que diz respeito ao padrão de dispensa, coincidente com outros estudos.<sup>10,12</sup> Conforme esperado, atendendo a que a doença cérebro-cardiovascular é a patologia mais prevalente nos idosos em Portugal, a prevalência da dispensa de medicação do foro cardiovascular foi elevada em ambos

os géneros (37% nos homens e 31% nas mulheres), dados que estão de acordo com o estudo da AIFA,<sup>9</sup> segundo o qual oito em cada 10 idosos são tratados com pelo menos um medicamento do foro cardiovascular. Contudo, verificámos que a dispensa de medicamentos para o SNC (nomeadamente, benzodiazepinas, antidepressivos e analgésicos opioides) foi muito superior nas mulheres (30%) face aos homens (11%), dados que também vão ao encontro do que está descrito no relatório da AIFA, segundo o qual as mulheres têm uma prevalência de utilização de antidepressivos e analgésicos bastante superior aos homens (antidepressivos: 19,3% nas mulheres vs 10,6% nos homens; analgésicos; 17,1% vs 11,5%). Para tal contribuirá o facto de as perturbações de ansiedade e a depressão serem mais frequentes nas mulheres.<sup>21</sup> Da mesma forma, as patologias músculo-esqueléticas, muitas vezes acompanhadas de dor crónica intensa, são mais frequentes no sexo feminino, contribuindo para a maior utilização de opioides pelas mulheres.<sup>22</sup> Esta elevada utilização de psicofármacos nas mulheres idosas justifica uma monitorização mais apertada, tendo em conta que os idosos são mais suscetíveis aos efeitos adversos dos medicamentos que atuam no SNC.

No que diz respeito à caracterização geográfica dos dados, existiu uma maior dispensa de medicamentos na



região do Norte, seguida da Área Metropolitana de Lisboa (AML), Centro, Alentejo e Algarve, a mesma ordem que a constante no Inquérito Nacional de Saúde 2014,<sup>20</sup> e provavelmente relacionada com a maior acessibilidade ao medicamento na região norte e AML.

O perfil de utilização de medicamentos nos idosos revelado pelo nosso estudo é parcialmente coincidente com o descrito por outros autores, nomeadamente por Wastesson *et al*,<sup>5</sup> que descrevem o padrão de utilização em indivíduos suecos com idade igual ou superior a 75 anos, em cujo TOP 10 das classes farmacoterapêuticas também predominaram os medicamentos cardiovasculares (anti-hipertensores e estatinas) e do sangue (antitrombóticos). De notar que, neste estudo, predominaram os hipnóticos e sedativos (ATC N05C) no que diz respeito aos medicamentos do SNC, enquanto no nosso estudo predominaram os ansiolíticos (ATC N05B), refletindo o padrão diferente nos países nórdicos que já tinha sido identificado em análise prévia conduzida pelo Infarmed.<sup>23</sup> Embora a análise de Onder *et al*<sup>8</sup> tenha sido efetuada num nível de agrupamento terapêutico mais específico, é possível observar alguns aspetos comuns, nomeadamente a presença no TOP 10 da dispensa no sistema italiano de várias subclasses terapêuticas do foro cardiovascular e do sangue. Contudo, no que diz respeito ao SNC, foram excluídos da análise italiana as benzodiazepinas, por não serem participadas pelo Estado, pelo que não é possível efetuar comparação nesta classe terapêutica, cuja utilização em Portugal pelos indivíduos idosos é muito relevante, conforme descrito em estudo do Infarmed.<sup>23</sup> Aliás, Portugal foi, em 2017, o terceiro país da OCDE com maior consumo crónico de benzodiazepinas (65 DDD por 1000 habitantes/dia).<sup>24</sup> Quanto à utilização por DCI, o antitrombótico ácido acetilsalicílico, que no nosso estudo ocupa o quarto lugar na dispensa global em ambos os sexos, é a DCI mais consumida no estudo de Wastesson *et al*.<sup>5</sup> A furosemida, que na presente análise tem uma dispensa muito relevante, especialmente nos homens mais idosos, ocupou o quinto lugar naquele estudo.

O nosso estudo tem algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados, nomeadamente o facto de utilizar uma base de dados de dispensa de medicamentos participados, deixando assim de fora as dispensas de medicamentos sem participação ou de venda livre (que representaram, em 2019, 17% do mercado total de medicamentos em ambulatório em Portugal).<sup>25</sup> Adicionalmente, a dispensa de medicamentos pode não corresponder à sua utilização, desconhecendo-se se, efetivamente, os utentes consomem os medicamentos que adquirem na farmácia. Finalmente, a métrica 'número de embalagens' que foi utilizada no estudo não tem em conta a sua dimensão, uma vez que embalagens pequenas são consideradas equivalentes a embalagens maiores, e vice-

-versa, daí resultando uma possível sobre ou subestimação da utilização. A métrica mais adequada para estudos de utilização de medicamentos é a *Defined Daily Dose* (DDD), atribuída pelo *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*. No entanto, um número considerável de DCI analisadas não tem DDD atribuída, pelo que a utilização desta métrica teria como consequência a exclusão de uma parte significativa da utilização de medicamentos na população idosa. Em contrapartida, este estudo tem a vantagem de cobrir a totalidade da população que adquiriu medicamentos participados nas farmácias comunitárias de Portugal Continental.

O presente estudo contempla uma análise preliminar que pretende caracterizar o padrão de utilização de medicamentos participados pela população idosa em Portugal, baseando-se em dados de dispensa que abrangem a totalidade da população residente em Portugal Continental, sendo, de acordo com o nosso conhecimento, o primeiro estudo em Portugal nesta temática, com esta abrangência.

Os presentes resultados devem ser aprofundados de modo a compreender se os níveis de dispensa podem ser resultado de uma prescrição/utilização inapropriada de medicamentos. De facto, utilizando dados de dispensa ao nível do utente, será possível caracterizar a utilização individual, e também identificar as associações medicamentosas mais frequentes nos idosos e situações de polimedicação, que constitui um dos principais problemas nesta faixa etária, decorrente da multimorbilidade que lhe está associada.

## CONCLUSÃO

Mais de metade dos medicamentos participados consumidos em Portugal em 2019 foram utilizados por idosos, tendo-se observado um consumo *per capita* superior nas mulheres das faixas etárias mais baixas, face aos homens, diferença que se foi esbatendo com o aumento da idade, sendo a dispensa *per capita* praticamente igual nos dois sexos nos indivíduos muito idosos. Existiram diferenças de sexo e de idade relevantes no padrão de consumo de medicamentos nos idosos portugueses no que diz respeito aos grupos farmacoterapêuticos, DCI e distrito de dispensa, as quais deverão ser tidas em conta no desenvolvimento e implementação de medidas específicas de combate à elevada prevalência de utilização de medicamentos em idosos e riscos associados.

## CONTRIBUTO DOS AUTORES

ACA, EF: Conceção do estudo, planeamento, extração, análise e interpretação de dados. Redação do artigo e aprovação da versão final.

IFR: Tratamento estatístico dos dados, revisão e aprovação da versão final do artigo.

MCM, AFV: Revisão crítica do artigo e aprovação da



versão final.

CF: Conceção e planeamento do estudo, revisão crítica do artigo e 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 atualizada em 2013.

## REFERÊNCIAS

- Carmona-Torres JM, Cobo-Cuenca AI, Recio-Andrade B, Laredo-Aguilera JA, Martins MM, Rodríguez-Borrego MA. Prevalence and factors associated with polypharmacy in the older people: 2006-2014. *J Clin Nurs*. 2018;27:2942-52.
- Unutmaz GD, Soysal P, Tuven B, Isik AT. Costs of medication in older patients: before and after comprehensive geriatric assessment. *Clin Interv Aging*. 2018;13:607-13.
- Mosca C, Correia P. O medicamento no doente idoso. *Acta Farm Port*. 2012;1:75-81.
- Committee for Medicinal Products for Human Use. Reflection paper on physical frailty: instruments for baseline characterisation of older populations in clinical trials. EMA/CHMP/778709/2015, European Medicines Agency, 2018. [consultado 2022 maio 09]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-physical-frailty-instruments-baseline-characterisation-older-populations-clinical\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-physical-frailty-instruments-baseline-characterisation-older-populations-clinical_en.pdf).
- Wastesson JW, Cedazo Minguez A, Fastbom J, Maioli S, Johnell K. The composition of polypharmacy: a register-based study of Swedes aged 75 years and older. *PLoS One*. 2018;13:e0194892.
- Suzuki Y, Sakakibara M, Shiraiishi N, Hirose T, Akishita M, Kuzuya M. Prescription of potentially inappropriate medications to older adults. A nationwide survey at dispensing pharmacies in Japan. *Arch Gerontol Geriatr*. 2018;77:8-12.
- Hurmuz MZ, Janus SI, van Manen JG. Changes in medicine prescription following a medication review in older high-risk patients with polypharmacy. *Int J Clin Pharm*. 2018;40:480-7.
- Onder G, Marengoni A, Russo P, Degli Esposti L, Fini M, Monaco A, et al. Advanced age and medication prescription: more years, less medications? A nationwide report from the Italian Medicines Agency. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17:168-72.
- The Medicines Utilisation Monitoring Centre. National report on medicines use in older adults in Italy. Year 2019. Rome: Italian Medicines Agency (AIFA); 2021.
- Johnell K, Weitoft GR, Fastbom J. Sex differences in inappropriate drug use: a register-based study of over 600,000 older people. *Ann Pharmacother*. 2009;43:1233-8.
- Auvray L, Sermet C. Consommations et prescriptions pharmaceutiques chez les personnes âgées. *Un état des lieux*. *Gerontol Soc*. 2002;25:13-27.
- Venturini CD, Engroff P, Ely LS, Zago LF, Schroeter G, Gomes I, et al. Gender differences, polypharmacy, and potential pharmacological interactions in the elderly. *Clinics*. 2011;66:1867-72.
- Simões PA, Santiago LM, Maurício K, Simões JA. prevalence of potentially inappropriate medication in the older adult population within primary care in Portugal: a nationwide cross-sectional study. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:1569-76.
- Comissão Europeia. The 2018 Ageing Report. Institutional Paper 065. 2017. [consultado 2022 maio 11]. Disponível em: [## CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS](https://economy-</a></li>
</ol>
</div>
<div data-bbox=)

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

## CONFLITOS DE INTERESSE

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

## FONTE DE FINANCIAMENTO

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

- finance.ec.europa.eu/publications/2018-ageing-report-underlying-assumptions-and-projection-methodologies\_en.
- Ministério da Saúde. Retrato da Saúde, Portugal. 2018. [consultado 2022 maio 05]. Disponível em: [https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2018/04/RETRATO-DA-SAUDE\\_2018\\_compressed.pdf](https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2018/04/RETRATO-DA-SAUDE_2018_compressed.pdf).
- Instituto Nacional de Estatística. Projeções de População Residente – 2015-2080. 2017. [consultado 2022 maio 12]. Disponível em: [https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_destaques&DESTAQUESdest\\_boui=277695619&DESTAQUESmodo=2&xlang=pt](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_boui=277695619&DESTAQUESmodo=2&xlang=pt).
- Organização Mundial da Saúde. European Health Report 2018. 2018. [consultado 2022 maio 05]. Disponível em: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0003/380478/HEALTH\\_REPORT\\_HIGHLIGHTS\\_2018\\_EN.PDF](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/380478/HEALTH_REPORT_HIGHLIGHTS_2018_EN.PDF).
- Instituto Nacional de Estatística. Estatísticas da Saúde 2019. 2021. [consultado 2022 maio 26]. Disponível em: [https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_publicacoes&PUBLICACOESpub\\_boui=257483090&PUBLICACOESmodo=2](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOESpub_boui=257483090&PUBLICACOESmodo=2).
- Instituto Nacional de Estatística. Causas de morte 2019 (dados provisórios). 2021. [consultado 2022 maio 26]. Disponível em: [https://www.ine.pt/ngt\\_server/attachfile.jsp?look\\_parentBoui=484469261&att\\_display=n&att\\_download=y](https://www.ine.pt/ngt_server/attachfile.jsp?look_parentBoui=484469261&att_display=n&att_download=y).
- Instituto Nacional de Estatística. Inquérito Nacional de Saúde 2014. 2016. [consultado 2022 jun 10]. Disponível em: [https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_publicacoes&PUBLICACOESpub\\_boui=263714091&PUBLICACOESmodo=2](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOESpub_boui=263714091&PUBLICACOESmodo=2).
- Conselho Nacional de Saúde. Sem mais tempo a perder – Saúde mental em Portugal: um desafio para a próxima década. 2019. [consultado 2022 jun 02]. Disponível em: <http://www.cns.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/12/SEM-MAIS-TEMPO-A-PERDER.pdf>.
- United Nations. World Drug Report 2017. Global overview of drug demand and supply - latest trends, cross-cutting issues. 2017. [consultado 2022 jul 01]. Disponível em: <https://www.unodc.org/wdr2017/en/drug-demand-and-supply.html>.
- Ramos I. Utilização de benzodiazepinas e análogos. *Infarmed*; 2017. [consultado 2022 jun 15]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/2219894/Utiliza%C3%A7%C3%A3o+de+Benzodiazepinas+e+an%C3%A1logos/adb100fa-4a77-4eb7-9e67-99229e13154f>.
- OECD/European Union. Health at a Glance: Europe 2020: State of Health in the EU Cycle. 2020. [consultado 2022 jun 02]. Disponível em: [https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2020\\_82129230-en](https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2020_82129230-en).
- Infarmed. Relatório do Infarmed “Medicamentos não sujeitos a receita médica – monitorização das vendas fora das farmácias”. 2019. [consultado 2022 maio 11]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/profissionais-de-saude/utilizacao-e-despesa/relatorios/mnsmr>.

## Consulta de Psiquiatria do Neurodesenvolvimento: Uma Análise a Nível Nacional

### Neurodevelopmental Psychiatry Consultation: A National Level Analysis

Joana COSTA ALVES<sup>1</sup>, Sofia MORAIS<sup>2,3</sup>, António FERREIRA DE MACEDO<sup>2,3</sup>  
Acta Med Port 2023 Dec;36(12):802-810 • <https://doi.org/10.20344/amp.19652>

#### RESUMO

**Introdução:** As perturbações do neurodesenvolvimento são caracterizadas pelo atraso ou alteração na aquisição de capacidades em vários domínios do desenvolvimento: motor, social, de linguagem e cognitivo. Deste modo, estas perturbações podem manifestar-se desde a infância até à vida adulta, exigindo a continuidade dos cuidados de saúde. Contudo, vários estudos mostram que existem limitações de acesso dos adultos aos cuidados de saúde nesta área clínica.

**Métodos:** Foi realizado um estudo observacional descritivo transversal através da aplicação de um questionário anónimo a médicos de Psiquiatria, a nível nacional, no período compreendido entre 6 de outubro e 6 de dezembro de 2020.

**Resultados:** Foram recolhidos dados de 83 médicos de Psiquiatria (43 internos de especialidade e 40 especialistas). A nível nacional, apenas 16,9% dos serviços de Psiquiatria tinham uma consulta diferenciada de neurodesenvolvimento. Os médicos respondentes reportaram ter observado poucos doentes com perturbações do neurodesenvolvimento: 72,3% observaram um ou nenhum por semana. Dos médicos que referiram ter consulta de neurodesenvolvimento no seu serviço, a maioria (64,3%) não dispunha de equipa multidisciplinar. A transição destes doentes da consulta de Pediatria do Neurodesenvolvimento/Pedopsiquiatria para a de Psiquiatria ocorria em 51,8% por transferência regular intra-hospitalar, contudo em apenas 15,7% ocorria através de protocolo específico ou com a realização de consulta de transição. Por fim, 88% dos médicos de Psiquiatria consideraram ser pertinente a existência de uma consulta de perturbações do neurodesenvolvimento no adulto e relataram não possuir formação especializada na área do neurodesenvolvimento.

**Conclusão:** Este estudo possibilitou enumerar alguns obstáculos para que os doentes com perturbações do neurodesenvolvimento usufruam de uma transição de cuidados de saúde para a vida adulta favorável: carência de conhecimento na área, necessidade de melhor comunicação entre serviços, falta de protocolos específicos, escassez de equipas multidisciplinares e assimetria na distribuição de cuidados de saúde diferenciados.

**Palavras-chave:** Perturbação do Espectro do Autismo; Perturbação de Hiperatividade e Déficit de Atenção; Perturbações do Neurodesenvolvimento; Portugal; Serviços de Saúde Mental; Transição para Assistência do Adulto

#### ABSTRACT

**Introduction:** Neurodevelopmental disorders are characterized by delay or variation in the acquisition of abilities or skills in several domains of development: motor, social, language, and cognitive. These disorders can manifest from childhood to adulthood, and therefore continuity of care is essential throughout these various developmental periods. However, several studies show that there is limited access to adult health care in this clinical domain.

**Methods:** A cross-sectional observational study was carried out by distributing an anonymous survey among psychiatry physicians, at a national level, in the period between October 6 and December 6, 2020.

**Results:** Data was collected from 83 psychiatry physicians (43 residents and 40 specialists). At the national level, only 16.9% of psychiatric departments had a subspecialized neurodevelopment clinic. Physicians reported that they observed few patients with neurodevelopment disorders: 72.3% observed one or none per week. When there was a neurodevelopmental disorders clinic in the psychiatry department, 64.3% of physicians reported that this clinic did not include a multidisciplinary team. The transition of these patients from the pediatric/child and adolescent psychiatry department to the psychiatric department occurred through regular intrahospital transfer in 51.8% of cases, but it occurred through a specific protocol or with a transitional medical appointment in only 15.7% of cases. Finally, 88% of psychiatry physicians considered the existence of a neurodevelopmental disorders clinic in adults to be pertinent and reported not having specialized training in the field of neurodevelopment.

**Conclusion:** This study made it possible to identify some difficulties and barriers regarding adequate access for patients with neurodevelopmental disorders throughout the various developmental stages, from childhood to adulthood: lack of training in this clinical field, need of better communication between departments, lack of specific protocols, shortage of multidisciplinary teams, and asymmetry in the distribution of differentiated care.

**Keywords:** Attention Deficit Disorder with Hyperactivity; Autism Spectrum Disorder; Mental Health Services; Neurodevelopmental Disorders; Portugal; Transition to Adult Care

#### INTRODUÇÃO

Em 2013, o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)* introduziu um novo grupo diagnóstico denominado perturbações do neurodesenvolvimento (PND).<sup>1</sup> As PND constituem um grupo heterogéneo de condições, caracterizadas pelo atraso ou alteração na aquisição de competências em vários domínios do desenvolvimento: motor, social, da linguagem e cognitivo.<sup>2</sup> Estas perturbações

resultam de uma maturação cerebral anómala, que precede as primeiras manifestações clínicas, levando a défices no funcionamento pessoal, social, académico ou profissional e, consequentemente, à diminuição da qualidade de vida.<sup>3,4</sup> Do vasto número de patologias que se enquadra nas PND, este trabalho foca-se em duas: a perturbação do espectro do autismo (PEA) e a perturbação de hiperatividade e défice

1. Faculdade de Medicina. Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.

2. Instituto de Psicologia Médica. Faculdade de Medicina. Universidade de Coimbra. Portugal.

3. Serviço de Psiquiatria. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.

✉ Autor correspondente: Joana Costa Alves. [joanacostaalves@gmail.com](mailto:joanacostaalves@gmail.com)

Recebido/Received: 22/01/2023 - Aceite/Accepted: 26/05/2023 - Publicado Online/Published Online: 22/08/2023 - Publicado/Published: 04/12/2023

Copyright © Ordem dos Médicos 2023



de atenção (PHDA).<sup>2</sup>

A PEA está presente em cerca de 1% da população nos Estados Unidos e em outros países,<sup>3,5</sup> sendo caracterizada por dificuldades na comunicação e interação social, por comportamentos e interesses restritivos e repetitivos, com início gradual durante a primeira infância.<sup>3,6,7</sup> O tratamento depende da idade: enquanto nas idades mais jovens é importante trabalhar a comunicação e a interação social; mais tarde, na idade adulta, é essencial promover a autonomia funcional.<sup>8</sup>

A PHDA é a perturbação do neurodesenvolvimento mais comum na população mais jovem,<sup>2</sup> estimando-se que ocorra em 5% das crianças e em 2,5% dos adultos na maioria das culturas.<sup>3</sup> É definida pela existência de sinais de desatenção, impulsividade e/ou hiperatividade prejudiciais ao neurodesenvolvimento.<sup>3,9,10</sup> Para que o diagnóstico seja confirmado, as manifestações clínicas devem ter início antes dos 12 anos e em mais do que um contexto, por exemplo escola/trabalho e casa.<sup>3</sup> A forma mais eficaz de diminuir estes sintomas é através de intervenção farmacológica e comportamental, tanto em crianças como em adultos.<sup>11</sup>

Deste modo, as PND podem manifestar-se desde a infância até à vida adulta, sendo fundamental assegurar a continuidade dos cuidados de saúde, especialmente no período de transição para a vida adulta. Este período de desenvolvimento é complexo e crítico para qualquer jovem, numa altura em que começa a assumir a sua autonomia e responsabilidades da vida adulta. Para os adultos jovens com PEA, torna-se um período ainda mais vulnerável devido às dificuldades na comunicação, na interação social e à adversidade intrínseca que manifestam perante novas situações.<sup>12</sup> Quanto aos jovens com PHDA, mesmo que possa ocorrer uma redução da hiperatividade durante a sua vida adulta, a desatenção normalmente permanece problemática.<sup>3</sup> Por conseguinte, nesta fase do seu desenvolvimento, as novas tarefas são particularmente desafiantes, devido a dificuldades na gestão do tempo, rendimento académico e estabelecimento de relacionamentos sociais duradouros.<sup>13</sup>

Por outro lado, nestas patologias, é frequente a comorbilidade com outros problemas psiquiátricos. Na PEA, 70% dos doentes têm uma perturbação psiquiátrica comórbida e 40% podem ter duas ou mais,<sup>3</sup> sendo comum coexistir PHDA, perturbação de ansiedade ou depressão.<sup>6</sup> Quanto à PHDA, esta pode constituir um fator de risco para comportamentos desafiadores e de violência, problemas emocionais, autoagressão e abuso de substâncias, levando a que mais de metade destes doentes tenham alguma comorbilidade psiquiátrica.<sup>10</sup>

O impacto social e económico das PND pode ser bastante elevado. Nos Estados Unidos da América, os custos

anuais referentes à PEA são perto de 175 mil milhões de dólares e na PHDA rondam os 143 mil milhões de dólares (1163 e 133 mil milhões de euros, respetivamente).<sup>10,14</sup> Já no Reino Unido, estimam-se custos de aproximadamente 29 mil milhões de libras na PEA e 670 mil milhões de libras na PHDA (34 e 737 mil milhões de euros, respetivamente).<sup>10,14</sup> O impacto económico das PND é cerca de três vezes superior na idade adulta do que nas crianças e adolescentes.<sup>10</sup> Os fatores mais relevantes no custo total, em ambos os países, foram os cuidados de saúde, os serviços educativos para crianças e a perda de produtividade nos adultos.<sup>10,14</sup>

Apesar de todas estas razões que sublinham a necessidade de um acompanhamento contínuo nas PND na transição entre idade pediátrica e a adulta, vários estudos mostram que existe um acesso limitado aos cuidados de saúde do adulto, em particular na transição dos serviços de pediatria do neurodesenvolvimento/pedopsiquiatria para os serviços de saúde mental no adulto.<sup>8,10,13,15</sup> A realidade portuguesa não aparenta ser diferente. Em 2013, a Direção-Geral da Saúde (DGS) publicou recomendações sobre a saúde mental infantil e juvenil nos Cuidados de Saúde Primários,<sup>16</sup> onde, apesar de mencionar especificamente a PEA e a PHDA, não aborda a fase de transição para a vida adulta. Em 2019, a DGS vem preencher esta lacuna, divulgando uma norma intitulada 'Abordagem Diagnóstica e Intervenção na Perturbação do Espectro do Autismo em Idade Pediátrica e no Adulto'.<sup>16</sup> Esta norma defende a elaboração de protocolos de articulação entre as consultas de especialidade/subespecialidade hospitalar de pediatria do neurodesenvolvimento/pedopsiquiatria e de psiquiatria de adultos, bem como a formação de equipas multidisciplinares, que permitam oferecer apoio durante a transição para a vida adulta e durante o seguimento em consulta de especialidade hospitalar para o adulto.<sup>17</sup> Estas normas foram elaboradas com base em diretrizes já existentes em outras áreas geográficas, como na Escócia e em Inglaterra. No entanto, vários estudos desses países demonstram que a existência de protocolos não garante que a prática clínica reflita o que é defendido.<sup>13,15</sup>

Desta forma, o presente estudo propôs-se a analisar a realidade dos cuidados psiquiátricos no adulto, a nível nacional, no que diz respeito às PND. Assim, os objetivos específicos deste estudo são: avaliar a existência e distribuição, a nível nacional, desta consulta diferenciada; no caso de existir, caracterizar a consulta (equipa, tarefas de cada elemento e referência); analisar as principais dificuldades experienciadas pelos doentes com PND; analisar a experiência formativa dos psiquiatras na área do neurodesenvolvimento e que tópicos consideram necessário aprofundar.

## MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional descritivo transversal, que procurou avaliar as experiências e opiniões de médicos de Psiquiatria (internos de especialidade e especialistas), a nível nacional, através da aplicação de um questionário anónimo [Apêndice 1 (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/19652/15210>)]. Tendo o presente trabalho sido elaborado no âmbito de tese de Mestrado Integrado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, o respeito pelos requisitos éticos foi avaliado e assegurado pelos orientadores científicos.

O questionário foi disponibilizado, em formato *online*, no período compreendido entre 6 de outubro e 6 de dezembro de 2020. Para divulgação deste formulário, foram enviados convites, via *e-mail*, dirigidos institucionalmente aos diretores de cada serviço de Psiquiatria, de todos os hospitais públicos portugueses, apelando à partilha do mesmo pelo corpo médico.

Adicionalmente, foi pedida a colaboração de instituições privadas, a nível nacional, especializadas no tratamento de PND que acompanham também adultos, nomeadamente ao Centro de Apoio ao Desenvolvimento Infantil (CADIn) e ao Progresso Infantil (PIN). Para garantir a divulgação junto dos médicos internos de especialidade, foi solicitado o apoio da Associação Portuguesa de Internos de Psiquiatria (APIP). Mais tarde para reforçar a participação dos especialistas de Psiquiatria, foi pedida a colaboração da Sociedade Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental (SPPSM), através do envio do questionário, por *e-mail*, a todos os psiquiatras sócios da SPPSM.

O questionário tem início com uma pequena elucidação sobre os objetivos e a relevância deste projeto, acompanhada do consentimento informado e da solicitação dos últimos três dígitos do Cartão do Cidadão do respondente, com o objetivo de evitar a duplicação acidental de respostas. Seguiram-se 22 questões elaboradas para este estudo [Apêndice 1 (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/19652/15210>)]: as primeiras 10 questões têm a finalidade de caracterizar a amostra a nível sociodemográfico; as 12 seguintes foram desenvolvidas com o intuito de responder aos objetivos a que este estudo se propôs, possibilitando caracterizar os diferentes serviços de Psiquiatria a nível nacional, e recolher apreciações sobre a existência de uma consulta subespecializada de PND.

Foi possível colher 87 respostas no total, num universo de 1208 médicos de Psiquiatria (internos e especialistas) existentes em Portugal, de acordo com os dados estatísticos publicados pela Ordem dos Médicos em 2019.<sup>18</sup> Contudo, apenas 83 foram consideradas para efeitos da análise efetuada, visto que quatro respostas foram excluídas por

duplicação. Não foi possível reunir questionários de médicos que executam tarefas em exclusividade no setor privado, apesar dos contactos estabelecidos com as duas instituições privadas referidas anteriormente. Também não foi possível recolher dados da região autónoma da Madeira, sendo referido, pela instituição hospitalar, a falta de disponibilidade de tempo dos profissionais.

A análise descritiva das variáveis qualitativas foi realizada a partir da determinação da frequência de resposta e percentagem, enquanto a análise das variáveis quantitativas incluiu o cálculo da média, desvio-padrão, mínimo, máximo e mediana. Calculou-se ainda um intervalo de confiança a 95% para a proporção de respondentes que consideraram ser pertinente a existência de uma consulta de PND no adulto, através da utilização de duas calculadoras *online*,<sup>19,20</sup> que deram resultados coincidentes.

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial revista em 2013; declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados; e declaram não ter qualquer conflito de interesse relativamente ao presente artigo.

## RESULTADOS

Foi recolhida a descrição demográfica e socioprofissional de uma amostra de conveniência, constituída por 83 médicos de Psiquiatria (43 médicos internos de especialidade e 40 médicos especialistas), a nível nacional (Tabela 1).

A maioria dos médicos internos avaliados eram solteiros (67,4%) e do sexo feminino (62,8%), com idade média de 30 anos ( $30 \pm 3$ ). A maioria tinha como habilitação literária o grau de mestrado (95,3%), exercia funções apenas a nível público (65,1%) e o tempo médio de exercício de Psiquiatria era de três anos ( $3 \pm 1$ ).

Quanto aos médicos especialistas incluídos, a maioria era do sexo feminino (62,5%) e casada ou em união de facto (67,5%), com uma média etária de 45 anos ( $45 \pm 11$ ). Metade eram licenciados e 45% tinham o grau de mestre, exerciam funções em média há 17 anos ( $17 \pm 10$ ) e na sua maioria em regime misto, público e privado (72,5%).

Ainda quanto à caracterização profissional, os médicos internos da amostra e 97,5% dos especialistas desempenhavam funções assistenciais, sendo que 10% dos especialistas mantinham também tarefas de coordenação. A maioria não tinha formação especializada na área do neurodesenvolvimento, e apenas 7% dos médicos internos e 17,5% dos especialistas especificaram que tinham formação pré-graduada e apenas um tinha formação

Tabela 1 – Caracterização demográfica e socioprofissional da amostra

Variável	Médico Interno Especialidade (n = 43)	Médico Especialista (n = 40)	Total (n = 83)
<b>1. Sexo:</b>			
Feminino	27 (62,8%)	25 (62,5%)	52 (62,7%)
Masculino	16 (37,2%)	15 (37,5%)	31 (37,3%)
<b>2. Idade</b>			
	30 ± 3	45 ± 11	
	Mínimo = 26 Máximo = 41 Mediana = 29	Mínimo = 31 Máximo = 66 Mediana = 41	-
<b>3. Estado civil:</b>			
Casado(a) / União de facto	14 (32,6%)	27 (67,5%)	41 (49,4%)
Solteiro(a)	29 (67,4%)	12 (30%)	41 (49,4%)
Viúvo(a)	0	1 (2,5%)	1 (1,2%)
Divorciado(a)	0	0	0
<b>4. Habilitações literárias:</b>			
Licenciatura	1 (2,3%)	20 (50%)	21 (25,3%)
Mestrado	41 (95,3%)	18 (45%)	59 (71,1%)
Doutoramento	1 (2,3%)	2 (5%)	3 (3,6%)
<b>6. N.º de anos em que exerce Psiquiatria?</b>			
	3 ± 1	17 ± 10	
	Mínimo = 1 Máximo = 6 Mediana = 3	Mínimo = 3 Máximo = 36 Mediana = 13,5	-
<b>7. Em que regime exerce funções?</b>			
Público	28 (65,1%)	11 (27,5%)	39 (47%)
Privado	0	0	0
Público e Privado	15 (34,9%)	29 (72,5%)	44 (53%)
<b>8. Local onde trabalha:</b>			
Hospital Central Universitário	11 (25,6%)	5 (12,5%)	16 (19,3%)
Hospital Central Não-Universitário	16 (37,2%)	19 (47,5%)	35 (42,2%)
Hospital Não-Central	16 (37,2%)	16 (40%)	32 (38,6%)
<b>9. A que região pertence a sua instituição principal?</b>			
Norte	11 (25,6%)	19 (47,5%)	30 (36,1%)
Centro	10 (23,3%)	3 (7,5%)	13 (15,7%)
Lisboa e Vale do Tejo	15 (34,9%)	14 (35%)	29 (34,9%)
Alentejo	4 (9,3%)	1 (2,5%)	5 (6%)
Algarve	2 (4,7%)	2 (5%)	4 (4,8%)
Açores	1 (2,3%)	1 (2,5%)	2 (2,4%)
Madeira	0	0	0
<b>10. Que funções desempenha na sua instituição principal?</b>			
Académicas	9 (20,9%)	10 (25%)	19 (22,9%)
Assistenciais	43 (100%)	39 (97,5%)	82 (98,8%)
Investigação	10 (23,3%)	7 (17,5%)	17 (20,5%)
Outra(s)	0	4 (10%)	4 (4,8%)
<b>13. Tem formação especializada na área do neurodesenvolvimento?</b>			
Não	40 (93%)	33 (82,5%)	73 (88%)
Sim	3 (7%)	7 (17,5%)	10 (12%)

As variáveis qualitativas estão apresentadas sob a forma de frequência de resposta e percentagem (%); enquanto as variáveis quantitativas por média ± desvio-padrão, mínimo, máximo e mediana.



pós-graduada (doutoramento) na área do neurodesenvolvimento.

As respostas recolhidas foram predominantemente provenientes de hospitais centrais (61,4%), que incluem 19,3% universitários e 42,2% não-universitários; e na maioria das regiões Norte (36,1%) e Lisboa e Vale do Tejo (34,9%).

Relativamente aos serviços de Psiquiatria dos respondentes, concluiu-se que, a nível nacional, a consulta subespecializada de gerontopsiquiatria era a mais frequente (59%); seguindo-se a consulta de intervenção precoce na psicose (34,9%), de adições (27,7%), de psiquiatria do adulto jovem/adolescência (26,5%), de perturbações do comportamento alimentar (21,7%) e de prevenção do suicídio (13,3%).

No que diz respeito à consulta diferenciada de neurodesenvolvimento, constatou-se que só uma pequena percentagem de hospitais públicos dispunha desta consulta (16,9%). A maioria dos médicos (72,3%) reportou observar um ou nenhum doente com patologias do neurodesenvolvimento (mediana de 1) e apenas 27,7% relataram observar dois ou mais por semana, tendo sido referido observar no máximo 10.

Atendendo aos dados recolhidos, foi observado que, dos médicos de Psiquiatria (internos e especialistas) que responderam existir uma consulta de neurodesenvolvimento no seu serviço, 57,1% exerciam funções na região Centro, 21,4% na região Norte e 21,4% na região de Lisboa e Vale do Tejo, o que nos permitiu esboçar uma ideia da distribuição desta consulta a nível nacional (Fig. 1).

Verificou-se alguma heterogeneidade na denominação da consulta diferenciada de neurodesenvolvimento. Enquanto na região Centro a consulta está codificada como consulta de PND no adulto, na região de Lisboa e Vale do Tejo é designada como neuropsiquiatria, dedicando-se apenas à PHDA.

Dos hospitais que dispunham de uma consulta de neurodesenvolvimento no respetivo serviço de Psiquiatria, esta incluía médico psiquiatra, contudo sem carácter multidisciplinar. Apenas 35,7% reportaram ter enfermagem e psicologia, 21,4% dispunham de serviço social nesta consulta e nenhuma tinha terapia ocupacional ou terapia da fala.

De destacar que o acesso à consulta ocorria, maioritariamente, por transferência regular intra-hospitalar (51,8%), apesar de em 26,5% ser através dos cuidados de saúde primários. Apenas em 10,8% era realizada por protocolo específico entre serviços e em 4,8% com a realização de consulta de transição, na presença de pediatra do neurodesenvolvimento/pedopsiquiatra e psiquiatra.

A maioria dos médicos de Psiquiatria (internos e especialistas) respondentes consideraram ser pertinente a existência de uma consulta de PND no adulto [88%, com intervalo de confiança a 95% (79%, 94%)].

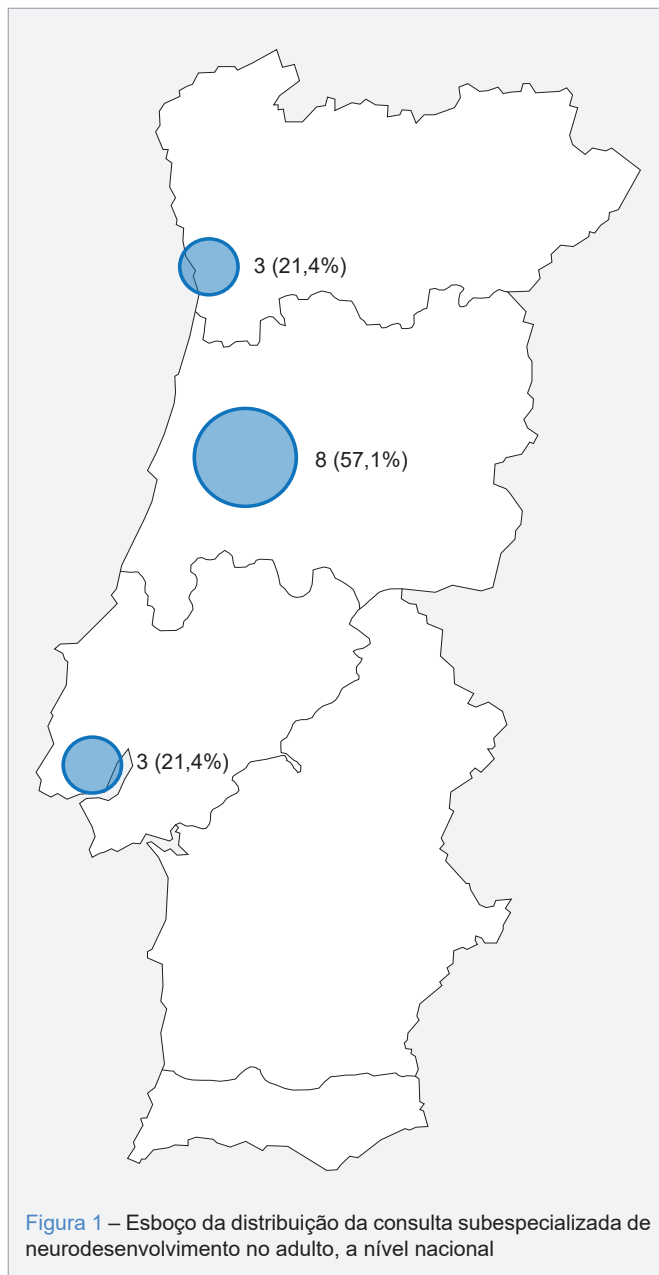


Figura 1 – Esboço da distribuição da consulta subespecializada de neurodesenvolvimento no adulto, a nível nacional

Quanto à formação no internato médico de Psiquiatria, 62,8% dos médicos internos de especialidade julgaram ser relevante a introdução de um estágio nesta área no seu internato médico de Psiquiatria, sugerindo a existência de um estágio opcional ou a inclusão no estágio de Pedopsiquiatria.

A maioria defendeu que as três principais adversidades vividas por doentes com PND eram: dificuldade na interação social/isolamento social (69,9%), dificuldades ocupacionais e laborais (66,3%) e atraso ou dificuldade no diagnóstico (56,6%).



Os médicos foram também questionados sobre as atividades essenciais a realizar por cada elemento na consulta. Pelo médico psiquiatra, as tarefas consideradas mais relevantes foram: realizar avaliação clínica e diagnóstica (91,6%) e instituir tratamento psicofarmacológico de comorbilidades psiquiátricas (90,4%). Foram também identificadas pelos respondentes como relevantes: a reabilitação, referência para respostas na comunidade de integração laboral/ocupacional e articulação com estruturas comunitárias de apoio e estimulação. Por outro lado, foram consideradas essenciais pela enfermagem: a realização de grupos de psicoeducação para familiares (85,5%), gestão de fatores de stresse no ambiente familiar/instituição (75,9%) e articulação com instituições (57,8%). Por último, referiu-se que pela psicologia seria benéfica a realização de grupos de treino de competências sociais (66,3%).

Também foi avaliada a opinião dos médicos sobre quais os tópicos que deveriam ser aprofundados pelo psiquiatra que trabalha na consulta de PND, tendo sido considerado por 89,2% que é necessária formação especializada em diagnóstico de PND, nomeadamente sobre diagnóstico diferencial com outras doenças psiquiátricas (por exemplo, PEA *versus* esquizofrenia) e sobre síndromes genéticas nas PND.

## DISCUSSÃO

Tanto quanto é do nosso conhecimento, este é, até à data, o primeiro estudo a analisar a realidade nacional dos cuidados psiquiátricos no adulto quanto às PND, visto que a organização e a acessibilidade dos serviços de saúde na fase de transição para a vida adulta são fulcrais para o seguimento e bem-estar destes doentes. A continuidade desse seguimento também determina uma redução dos custos em saúde, dado que o sucesso terapêutico daí resultante pode traduzir-se no aumento da produtividade e independência destes doentes na idade adulta.<sup>10,14,21</sup>

As PND no adulto aparentam ser uma área subvalorizada e subavaliada, dado que 81,9% dos respondentes não têm uma consulta nesta área nos seus serviços, o que poderá mostrar a necessidade de alertar para a importância destas patologias. Atendendo ao número reduzido de doentes observados (em média, um doente por semana), sugere-se a possibilidade destas patologias serem subdiagnosticadas e, conseqüentemente, haver necessidades terapêuticas que não estão a ser preenchidas, com doentes a carecer de um seguimento especializado. Ainda assim, já existem vários estudos que focam as adversidades vividas pelos doentes com PND durante a permuta para os serviços de saúde mental do adulto, embora poucos estejam focados na organização dos cuidados de saúde psiquiátricos nesta área, e em particular em Portugal.

Cuidadores e profissionais de saúde alegam que a fal-

ta de conhecimentos nesta área promove o hiato terapêutico e dificulta a transição de cuidados de saúde.<sup>9,22,23</sup> No presente estudo, constatou-se que, a nível nacional, 88% dos médicos de Psiquiatria (internos e especialistas) não tinham formação na área do neurodesenvolvimento. Talvez por este motivo uma parte significativa (89,2%) expressou ser importante aprofundar este tópico.

Quanto ao internato médico, 62,8% dos respondentes sugeriram a criação de um estágio opcional de neurodesenvolvimento ou a inclusão do estudo destas patologias no estágio de Pedopsiquiatria. Contudo, os estudos<sup>9,11</sup> alertam quanto às particularidades das PND na idade adulta, parecendo-nos insuficiente que a formação do internato de Psiquiatria se baseie apenas na observação destas patologias em idade pediátrica. Foi sugerida, em particular pelos médicos especialistas, a criação de uma competência específica na Ordem dos Médicos dedicada ao neurodesenvolvimento.

Apenas 16,9% dos médicos consideraram a falta de apoio dos serviços de saúde como sendo uma das principais dificuldades vividas por doentes com PND. Contudo, em vários trabalhos publicados a nível internacional,<sup>24,25</sup> os cuidadores relataram sentir pouca ajuda por parte dos serviços de saúde, especialmente nesta fase de transição para a idade adulta. Assim, seria interessante futuramente auscultar os doentes e as suas famílias sobre as suas experiências, para verificar se a realidade portuguesa é semelhante à de outros países.

Outra dificuldade no acesso e continuidade dos cuidados de saúde específicos destes doentes, também enumerada em várias publicações,<sup>24,26,27</sup> é a falta de comunicação entre os serviços de saúde da idade pediátrica e de adultos. No presente estudo, foi possível constatar que em 51,8% dos casos, a transferência ocorre de forma intra-hospitalar. Contudo, em 26,5% a referência após o seguimento pediátrico é realizada pelos cuidados de saúde primários, o que poderá significar maior burocracia, desperdício de tempo/hiato terapêutico e perda de informação clínica. Vários estudos revelaram que tanto a existência de protocolos definidos entre os diferentes serviços,<sup>15,22,23</sup> como a possibilidade de os doentes conhecerem a futura equipa de cuidados de saúde antes da transferência<sup>6,21</sup> melhoram muito a experiência de transição. No entanto, com este estudo concluiu-se que só numa minoria dos casos ocorre uma consulta na presença do pediatra do neurodesenvolvimento/pedopsiquiatra e psiquiatra (4,8%) ou existe um protocolo específico entre serviços (10,8%).

Em resumo, os resultados apresentados neste trabalho alertam para a existência de barreiras no acesso aos cuidados psiquiátricos de doentes com PND no início da idade adulta, em Portugal, nomeadamente, a carência de conhecimento na área, a falha na comunicação entre o serviço

pediátrico e o de adultos, a falta de protocolos, a escassez desta consulta e a distribuição assimétrica a nível nacional desta consulta.

As orientações para a prática clínica, como as da *European Psychiatric Association*<sup>28</sup> e da *The National Institute for Health and Care Excellence*,<sup>29,30</sup> reforçam alguns dos tópicos referidos anteriormente, nomeadamente a necessidade de formar médicos na área das PND, a existência de uma reunião formal envolvendo os serviços de saúde mental pediátrica e do adulto, a inclusão de doentes e pais nos processos de decisão, tal como a elaboração de diretrizes clínicas específicas.

Prestigiados centros de investigação internacionais, como o *King's College London* (Reino Unido), a *Stanford University da Califórnia* (EUA) e o *Centre for Addiction and Mental Health (CAMH)* de Toronto (Canadá), apoiam fortemente o conceito da prestação de cuidados de saúde especializados numa abordagem interprofissional, frisando a importância de cada elemento da equipa multidisciplinar numa consulta em neurodesenvolvimento. Em Portugal, a norma da DGS relativa a PEA na idade adulta,<sup>17</sup> elaborada com base nas orientações superiormente mencionadas, também destaca a importância da existência de uma equipa multidisciplinar, bem como a criação de protocolos de articulação entre as consultas hospitalares específicas de pediatria do neurodesenvolvimento e de adultos. Esta equipa multidisciplinar deveria ser constituída com o apoio da psiquiatria, neurologia, psicologia, enfermagem, serviço social, terapia da fala e terapia ocupacional, entre outros.

Todavia, de acordo com os dados recolhidos no presente estudo, a equipa clínica é constituída apenas por médico psiquiatra na maioria das consultas em PND no adulto. Apenas 35,7% inclui enfermagem ou psicólogo e nenhum serviço dispõe de terapia ocupacional e da fala nesta consulta, o que mostra a carência destes técnicos no serviço de Psiquiatria de adultos.

Atendendo às especificidades das patologias do neurodesenvolvimento, a transição para os cuidados de saúde no adulto beneficiaria de profissionais treinados na área, em particular de enfermagem, psicologia e terapia ocupacional. Na PEA, os doentes experienciam dificuldades nas relações sociais e regulação emocional, que poderiam ser atenuadas através da intervenção de um psicólogo, nomeadamente numa abordagem de tratamento em grupo.<sup>31</sup> Por outro lado, na PHDA, as equipas de enfermagem devem intervir durante um período de acompanhamento mais longo, para incentivar hábitos de vida mais saudáveis.<sup>32</sup> Como estes doentes mostram grandes dificuldades no relacionamento interpessoal, levando a sentimentos de fracasso e baixa autoestima, um psicólogo qualificado pode ajudar a entender e a melhorar a experiência nestas áreas.<sup>33</sup> Tan-

to na PEA como na PHDA, dado ser usual a presença de dificuldades nas funções sensoriais, a terapia ocupacional pode ter um papel fundamental na identificação e tratamento de problemas de desempenho ocupacional resultantes de modulação sensorial, integração sensorial, défice motor e psicossocial.<sup>34</sup> Contudo, a maioria dos respondentes elegeu a realização de grupos de psicoeducação para familiares pela enfermagem e a realização de grupos de treino de competências sociais com doentes pela psicologia, como as mais relevantes a realizar por estes profissionais na consulta.

Apesar da tentativa de resolver algumas destas dificuldades por parte da DGS, ao redigir a norma em 2019, permanece um longo caminho a percorrer para melhorar o acesso e o tratamento psiquiátrico de adultos com PND. Para além disso, estudos internacionais, nomeadamente, na Irlanda e em Itália, concluíram que estas diretrizes, apesar de existirem, acabam por não ser devidamente implementadas e, conseqüentemente, não alcançam os resultados pretendidos.<sup>13,15</sup>

O presente trabalho apresenta algumas limitações, nomeadamente no que concerne à representatividade da amostra. Para além do número de respondentes corresponder a menos de 10% dos médicos de Psiquiatria inscritos na Ordem dos Médicos em 2019, não foi possível incluir médicos com atividade profissional exclusiva no sector privado e na região autónoma da Madeira. Adicionalmente a estas limitações, a maioria dos respondentes com consulta de PND no adulto no seu serviço de Psiquiatria exerce funções na região Centro, o que poderá acontecer devido a existência de um viés amostral.

No futuro, será pertinente realizar um estudo mais aprofundado com estatística inferencial e também conferir a opinião da restante comunidade médica, incluindo neurologistas, neuropediatras, pedopsiquiatras, bem como a experiência dos doentes e seus cuidadores quanto aos cuidados médicos a prestar durante a transição para a vida adulta. Quanto à perspectiva dos médicos de Psiquiatria recolhida neste estudo, esta parece unânime independentemente da categoria profissional, área geográfica, formação na área do neurodesenvolvimento ou experiência na área.

## CONCLUSÃO

O presente estudo permitiu concluir que, no período compreendido entre 6 de outubro e 6 de dezembro de 2020, apenas uma minoria (16,9%) dos serviços de Psiquiatria, a nível nacional, dispunha de uma consulta em PND no adulto. Estes serviços localizavam-se preferencialmente na região Centro, mas também na região Norte e de Lisboa e Vale do Tejo.

No que concerne à caracterização da consulta, depreendeu-se que a maioria só incluía médico psiquiatra,

que, segundo os respondentes, deveria ter como principais tarefas a avaliação clínica, diagnóstica e a prescrição de tratamento psicofarmacológico de comorbilidades psiquiátricas. A permuta para o serviço de Psiquiatria de adultos ocorria predominantemente por transferência regular intra-hospitalar.

Por fim, concluiu-se que, em geral, os médicos de Psiquiatria (especialistas e internos) não tinham formação especializada na área do neurodesenvolvimento, embora considerassem que seria essencial no futuro incluir esta área na formação específica do internato médico em Psiquiatria e aprofundar conhecimentos sobre a mesma.

Ao caracterizar a realidade nacional dos cuidados psiquiátricos no adulto quanto às PND, foi possível enumerar alguns obstáculos para que estes doentes usufruam de uma transição para a vida adulta favorável. No futuro, afigura-se pertinente averiguar a perspetiva dos doentes, dos seus cuidadores, de associações da comunidade civil e da restante comunidade médica (como neurologistas, neuropediatras e pedopsiquiatras) e de outras classes profissionais (terapeutas da fala, psicólogos e terapeutas ocupacionais).

## AGRADECIMENTOS

A Miguel Patrício, pelo apoio na análise e revisão estatística.

A todos os médicos que, voluntariamente, responderam ao questionário, bem como a todas as instituições que colaboraram neste projeto, nomeadamente CADIn, PIN, APIP

## REFERÊNCIAS

1. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Impact of the DSM-IV to DSM-5 changes on the national survey on drug use and health. Rockville: Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2016.
2. Jeste SS. Neurodevelopmental behavioral and cognitive disorders. *Continuum*. 2015;21:690-714.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
4. Thapar A, Cooper M, Rutter M. Neurodevelopmental disorders. *Lancet Psychiatry*. 2017;4:339-46.
5. Oliveira GG. Epidemiologia do autismo em Portugal: um estudo de prevalência da perturbação do espectro do autismo e de caracterização de uma amostra populacional de idade escolar. 2005. [consultado 2023 abr 18]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316/848>.
6. King C, Merrick H, Le Couteur A. How should we support young people with ASD and mental health problems as they navigate the transition to adult life including access to adult healthcare services. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2020;29:e90.
7. Davignon MN, Qian Y, Massolo M, Croen LA. Psychiatric and medical conditions in transition-aged individuals with ASD. *Pediatrics*. 2018;141:S335-45.
8. Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, Dumas G, Frazier T, et al. Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:1-23.
9. Price A, Mitchell S, Janssens A, Eke H, Ford T, Newlove-Delgado T. In transition with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): children's services clinicians' perspectives on the role of information in healthcare transitions for young people with ADHD. *BMC Psychiatry*. 2022;22:251.
10. Sayal K, Prasad V, Daley D, Ford T, Coghill D. ADHD in children and

and SPPSM.

## CONTRIBUTO DOS AUTORES

JCA: Colheita, análise e interpretação de dados, redação do manuscrito.

SM: Desenho de estudo, conceção, metodologia e revisão do manuscrito.

AFM: Revisão crítica e aprovação final 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 os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

## CONFLITOS DE INTERESSE

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

## FONTES DE FINANCIAMENTO

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

- young people: prevalence, care pathways, and service provision. *Lancet Psychiatry*. 2018;5:175-86.
11. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15020.
12. Kuo AA, Anderson KA, Crapnell T, Lau L, Shattuck PT. Introduction to transitions in the life course of autism and other developmental disabilities. *Pediatrics*. 2018;141:S267-71.
13. Tatlow-Golden M, Gavin B, McNamara N, Singh S, Ford T, Paul M, et al. Transitioning from child and adolescent mental health services with attention-deficit hyperactivity disorder in Ireland: case note review. *Early Interv Psychiatry*. 2018;12:505-12.
14. Buescher AV, Cidav Z, Knapp M, Mandell DS. Costs of autism spectrum disorders in the United Kingdom and the United States. *JAMA Pediatrics*. 2014;168:721-8.
15. Reale L, Costantino MA, Sequi M, Bonati M. Transition to adult mental health services for young people with ADHD. *J Atten Disor*. 2018;22:601-8.
16. Direção-Geral da Saúde. Programa nacional de saúde infantil e juvenil, atualizado em 31/05/2013 e publicado na Norma da DGS n.º 010/2013. Lisboa: DGS; 2013.
17. Direção-Geral da Saúde. Abordagem diagnóstica e intervenção na perturbação do espectro do autismo em idade pediátrica e no adulto. Publicado na norma da DGS n.º 002/2019 de 23/04/2019. Lisboa: DGS; 2019.
18. Ordem dos Médicos. Estatísticas de médicos inscritos na Ordem dos Médicos – estatísticas por especialidades; 2019. [consultado 2019 dez 29]. Disponível em: [https://ordemdosmedicos.pt/wp-content/uploads/2020/01/ESTATISTICAS\\_ESPECIALIDADES\\_2019.pdf](https://ordemdosmedicos.pt/wp-content/uploads/2020/01/ESTATISTICAS_ESPECIALIDADES_2019.pdf).

19. Kohn MA, Senyak J. Sample size calculators. UCSF CTSI. 2020. [citado 2021 fev 02]. Disponível em: <https://www.sample-size.net/>.
20. Statistics Kingdom. Mann Whitney U test calculator. 2017. [consultado 2021 fev 02]. Disponível em: <http://www.statskingdom.com/>.
21. Zeng S, Strain A, Sung C. Health care transition services and adaptive and social-emotional functioning of youth with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2021;51:589-99.
22. Nathenson RA, Zablotsky B. The transition to the adult health care system among youths with autism spectrum disorder. *Psychiatr Serv*. 2017;68:735-8.
23. Young S, Adamou M, Asherson P, Coghill D, Colley B, Gudjonsson G, et al. Recommendations for the transition of patients with ADHD from child to adult healthcare services: a consensus statement from the UK adult ADHD network. *BMC Psychiatry*. 2016;16:301.
24. Reale L, Frassica S, Gollner A, Bonati M. Transition to adult mental health services for young people with attention deficit hyperactivity disorder in Italy: parents' and clinicians' experiences. *Postgrad Med*. 2015;127:671-6.
25. Cheak-Zamora NC, Teti M. "You think it's hard now... It gets much harder for our children": youth with autism and their caregiver's perspectives of health care transition services. *Autism*. 2015;19:992-1001.
26. Kuhlthau KA, Warfield ME, Hurson J, Delahaye J, Crossman MK. Pediatric provider's perspectives on the transition to adult health care for youth with autism spectrum disorder: current strategies and promising new directions. *Autism*. 2015;19:262-71.
27. Malik-Soni N, Shaker A, Luck H, Mullin AE, Wiley RE, Lewis ME, et al. Tackling healthcare access barriers for individuals with autism from diagnosis to adulthood. *Pediatr Res*. 2022;91:1028-35.
28. Kooij JJ, Bijlenga D, Salerno L, Jaeschke R, Bitter I, Balázs J, et al. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *Eur Psychiatry*. 2019;56:14-34.
29. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management (NG87). London: NICE; 2018.
30. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Autism spectrum disorder in adults: diagnosis and management. London: NICE; 2012.
31. Hartmann K, Urbano MR, Raffaele CT, Kreiser NL, Williams TV, Qualls LR, et al. Outcomes of an emotion regulation intervention group in young adults with autism spectrum disorder. *Bull Menninger Clin*. 2019;83:259-77.
32. Björk A, Rönngren Y, Wall E, Vinberg S, Hellzen O, Olofsson N. A nurse-led lifestyle intervention for adult persons with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in Sweden. *Nord J Psychiatry*. 2020;74:602-12.
33. Gentile JP, Atiq R. Psychotherapy for the patient with adult ADHD. *Psychiatry*. 2006;3:31.
34. American Occupational Therapy Association. Occupational therapy using a sensory integration-based approach with adult populations. Fact Sheet. North Bethesda; AOTA; 2011.

## Requests, Issuing, and Hospital Admissions Regarding Mental Health Warrants Before and During the COVID-19 Pandemic in a Region in Portugal

### Pedidos, Emissões e Hospitalizações Relacionados com Mandados de Condução para Avaliação Psiquiátrica Antes e Durante a Pandemia de COVID-19 numa Região de Portugal

Vasco RICOCA PEIXOTO<sup>1,2</sup>, Matilde OURIQUE<sup>1</sup>, Bruno PINTO REBELO<sup>1</sup>, Filipa CRISTÓVÃO<sup>1</sup>, Rafael COSTA<sup>3</sup>, Pedro AGUIAR<sup>2,3</sup>, Nuno RODRIGUES<sup>1</sup>, Diana MARTINS CORREIA<sup>1</sup>  
**Acta Med Port** 2023 Dec;**36(12):811-818** ▪ <https://doi.org/10.20344/amp.19761>

#### ABSTRACT

**Introduction:** Mental health warrants exist in most countries and are issued when patients have severe mental illness, refuse treatment, and present a serious risk to themselves or others. We describe the epidemiology of mental health warrant requests received, and warrants issued by a Public Health Unit in a Portuguese region, as well as subsequent hospital admissions before and during the COVID-19 pandemic.

**Methods:** We used routine administrative data of mental health warrant request entries from a Public Health Unit serving a population of 219 739 individuals and compared the average of monthly requests, issued warrants, and hospital admissions during two separate periods (January 2013 to January 2021 and February 2021 to October 2022) as well as the proportion of warrants issued, hospital admissions among requests, and other patient characteristics. We identified factors associated with hospital admissions among the requests using logistic regression.

**Results:** Monthly average warrant requests, issued warrants and hospital admissions increased after February 2021 ( $\bar{x}$  2.87 vs 7.09  $p < 0.001$ ;  $\bar{x}$  2.67 vs 6.42  $p < 0.001$ ;  $\bar{x}$  1.55 vs 3.58  $p < 0.001$ ). We found no differences by period in the proportion of requests with issued warrants (92.8% vs 90.6%  $p = 0.42$ ) nor the proportion of requests with subsequent hospital admissions (54.0% vs 49.0%  $p = 0.33$ ). In the second period, there were differences in the proportion of patients with a previously diagnosed mental health disorder (95.3% vs 90.4%  $p = 0.049$ ). There were significant differences in the distribution of the origin of requests. Being unemployed (OR:2.5 CI:1.2 - 5.2), not having completed high school (OR:2.01 CI:1.12 - 3.77) and having university education (OR:3.67 CI:1.27 - 10.57) degree were associated with hospital admission.

**Conclusion:** Severe mental illness with criteria for mental health warrants may require more resources and different approaches due to a possible increase during and after the COVID-19 pandemic. Community based mental healthcare, incentivized follow-up by primary care and ambulatory treatment may be considered. Further research should evaluate both the national and international trends and associated factors.

**Keywords:** COVID-19; Hospitalization; Portugal; Psychiatric Department, Hospital

#### RESUMO

**Introdução:** Os mandados de condução para avaliação psiquiátrica existem na maioria dos países e são emitidos para doentes com doença mental grave que recusam tratamento e apresentam um risco grave para si mesmos ou para terceiros. Descrevemos a evolução dos pedidos de mandado recebidos e de mandados emitidos por uma Unidade de Saúde Pública de uma região portuguesa, bem como dos subseqüentes internamentos hospitalares antes e durante a pandemia de COVID-19.

**Métodos:** Foram utilizados dados administrativos de rotina dos pedidos de mandado numa Unidade de Saúde Pública que atende uma população de 219 739 indivíduos. Comparámos a média de pedidos mensais, mandados emitidos e internamentos hospitalares em dois períodos (janeiro de 2013 a janeiro de 2021 e fevereiro de 2021 a outubro de 2022), bem como a proporção de mandados emitidos e internamentos hospitalares entre todos os pedidos e outras características dos pacientes em ambos os períodos. Foram identificados fatores associados ao internamento entre todos os pedidos através de regressão logística.

**Resultados:** A média mensal de pedidos de mandado, mandados emitidos e internamentos hospitalares aumentou após fevereiro de 2021 ( $\bar{x}$  2,87 vs 7,09  $p < 0,001$ ;  $\bar{x}$  2,67 vs 6,42  $p < 0,001$ ;  $\bar{x}$  1,55 vs 3,58  $p < 0,001$ ). Não foi encontrada diferença entre períodos na proporção de pedidos com mandados emitidos (92,8% vs 90,6%  $p = 0,42$ ) e na proporção de solicitações com internamentos subseqüentes (54,0% vs 49,0%  $p = 0,33$ ). No segundo período, houve diferenças na proporção de pacientes com doença mental previamente diagnosticada (95,3% vs 90,4%  $p = 0,049$ ). Verificaram-se diferenças significativas na distribuição da origem dos pedidos. Estar desempregado (OR:2.5 CI:1.2 - 5.2), não ter concluído o ensino secundário (OR:2.01 CI:1.12 - 3.77) e ter concluído o ensino superior (OR:3.67 CI:1.27 - 10.57) foram fatores associados a internamento hospitalar entre os pedidos.

**Conclusão:** As doenças mentais graves com critérios para emissão de mandado podem exigir mais recursos devido a um possível aumento durante a pandemia. Equipas de proximidade de saúde mental, acompanhamento reforçado pelos cuidados de saúde primários e tratamento ambulatório podem ser considerados. São necessários esforços de investigação para avaliar as tendências nacionais e internacionais e fatores associados.

**Palavras-chave:** COVID-19; Hospitalização; Portugal; Serviço de Psiquiatria

#### INTRODUCTION

Mental health warrants exist in most countries and are issued when a patient has a severe mental illness diagnosed, refuses treatment, and presents a serious risk to him/herself or others.<sup>1</sup>

1. Moinhos Public Health Unit, Agrupamento de Centros de Saúde Oeste Sul – Lisboa e Vale do Tejo. Lisboa. Portugal.

2. NOVA National School of Public Health. Public Health Research Centre. Comprehensive Health Research Center (CHRC). NOVA University Lisbon. Lisboa. Portugal.

3. Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa. Lisboa. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Vasco Ricoca Peixoto. [vrf.peixoto@ensp.unl.pt](mailto:vrf.peixoto@ensp.unl.pt)

**Recebido/Received:** 09/02/2023 - **Aceite/Accepted:** 16/06/2023 - **Publicado/Published:** 04/12/2023

Copyright © Ordem dos Médicos 2023





Most countries have a mental health legal framework for involuntary psychiatric evaluation and admission. In Portugal, health authorities in Public Health Units issue most mental health warrants when legal criteria are met. After the warrant is issued, security forces take the patient to a psychiatric emergency department for evaluation. The decision of involuntary hospital admission must be made by psychiatrists and communicated to the judicial authority for final approval. There is scarce research on mental health warrants in Portugal<sup>2</sup> and internationally on the effect of the COVID-19 pandemic on mental health warrant requests, issuing, and subsequent hospital admissions.<sup>3,4</sup>

The COVID-19 pandemic impacted mental health in various ways.<sup>5</sup> It is not yet clear what factors have contributed to this change in different settings. Some hypotheses have been raised as inducers of this increase such as changes in socialization patterns, isolation, socio-economic transformations, modifications in access to healthcare and follow-up of specific psychiatric conditions, changes in drug use and others.

We describe the evolution and characteristics of mental health warrant requests received and warrants issued by a Public Health Unit in a Portuguese region, as well as subsequent hospital admissions before and after January 2021, to inform further research needs as well as mental health planning, practice, and policy.

## METHODS

### Data

We used routine administrative data of mental health warrant request entries from a Public Health Unit serving a population of 219 739 individuals (May 2021 population census). The observation unit of the database was each mental health warrant request received by the Public Health Unit. Data included the sex of the patient, age, education level, occupation, origin of the request, issuance of a warrant and hospital admission. The data was routinely filled by dedicated health authorities (or professionals under their delegation) working with warrant-issuing procedures from the Public Health Unit. Data for hospital admissions in October 2022 was incomplete because not all issued warrants had yet returned information from the security forces. Missing data was categorized as 'unknown' in order to allow an understanding of the limitations related to possible information bias.

This was a non-interventional study without contact with patients or use of identifiable data. The study was conducted under the Public Health Unit and Health Authority legal attributions following the ethical principles of the Declaration of Helsinki and as per local and European regulations, including privacy laws. Anonymized (non-personal) data, existing under the legal mandate of Health Authorities and

the Portuguese Mental Health Law could be used for research purposes.

### Statistical analysis

We conducted a descriptive analysis of mental health warrant requests in two periods and tested factors associated with the outcome of hospital admissions among all mental health warrant requests, including the defined periods.

We calculated and plotted the number of requests, issued warrants, and hospital admissions by month and compared the average of monthly requests, issued warrants, and hospital admissions in two periods (January 2013 to January 2021 and February 2021 to October 2022). We used a Poisson regression with an identity link function and robust estimation to calculate a *p*-value for the difference between the average monthly requests, issued warrants, and hospital admissions in both periods using monthly counts with 'month' as the observation unit.

We calculated the proportion of warrants issued, hospital admissions, and percentual distribution of sex, age, education level, occupation, previous mental illness, and origin of requests in both periods and used the chi-square test to compare the distribution of different categories for each variable.

We conducted a (logistic regression using data from all requests (with mental health warrant requests as observation units) to identify factors associated with hospital admissions while adjusting for confounding, among all requests using patient and request characteristics and period as exposures.

The two periods were defined considering the first large increase (> 90%) in yearly warrant requests in a sequential year in this chronological series. The choice was further supported considering the time before and after the largest wave of COVID-19 laboratory-confirmed cases and the increased hospital burden that occurred in Portugal in January 2021.

Statistical analysis was conducted in Stata (version 14, StataCorp, College Station, Texas, US). All analyses used 95% CI and considered a *p*-value < 0.05 as statistically significant.

## RESULTS

There were 427 mental health warrant requests in a period of 118 months. Among the requests, the public health unit issued 393 warrants (92%), of which there were 223 hospital admissions related with the warrant (52%) (Fig. 1).

There were 278 warrant requests in the first period and 149 in the second. The first period consisted of 97 months and the second period consisted of 21 months (Table 1).

The Monthly average number of warrant requests issued



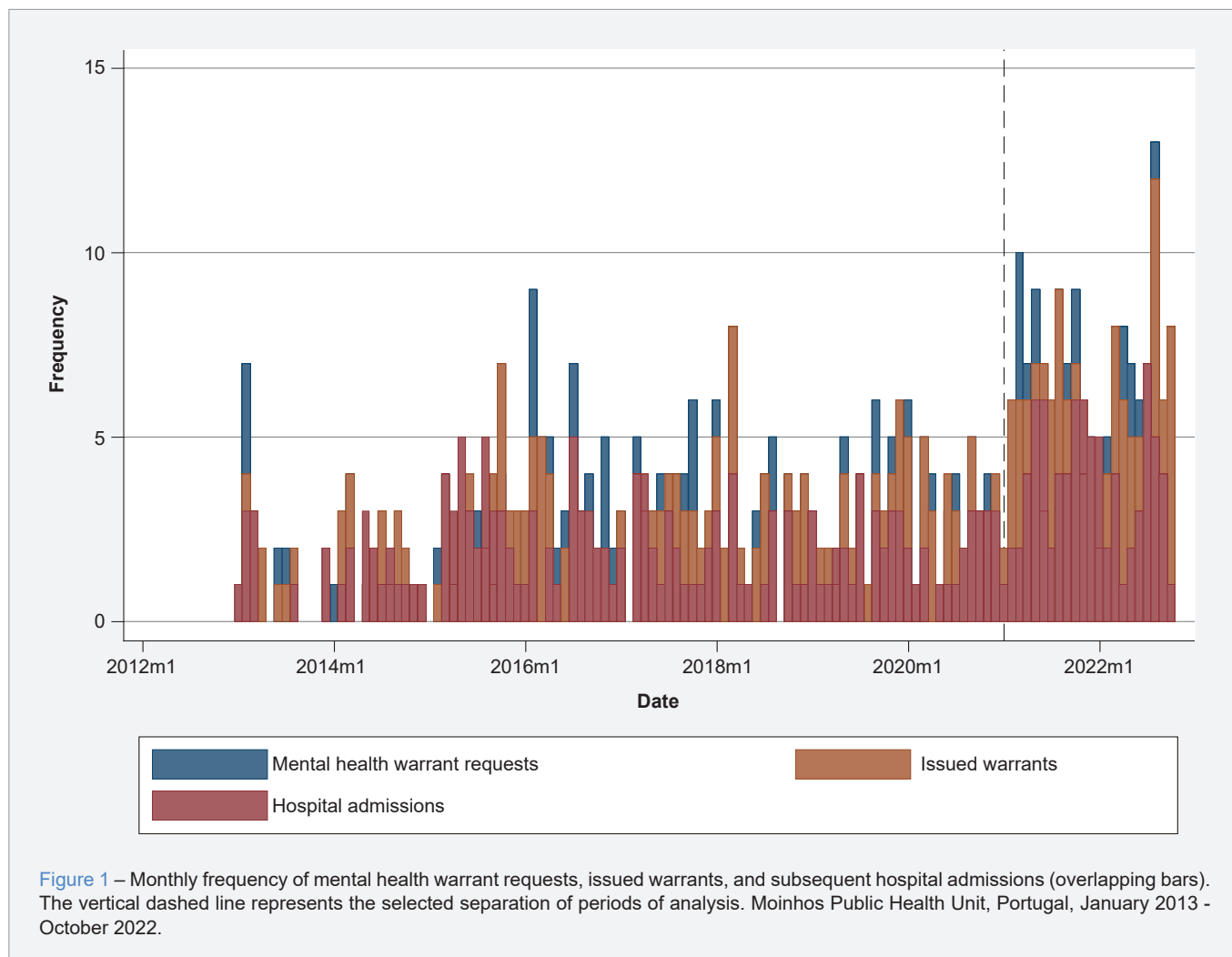


Figure 1 – Monthly frequency of mental health warrant requests, issued warrants, and subsequent hospital admissions (overlapping bars). The vertical dashed line represents the selected separation of periods of analysis. Moinhos Public Health Unit, Portugal, January 2013 - October 2022.

Table 1 – Comparison of monthly average counts of warrant requests, issued warrants and hospital admissions by period and p-value of the difference of means using Poisson identity link function, Moinhos Public Health Unit, Portugal January 2013 - October 2022

Monthly average counts	Jan 2013 – Jan 2021 (n = 97)	Feb 2021 – Oct 2022 (n = 21)	p-value
$\bar{x}$ Monthly warrant requests	2.87	7.09	< 0.001
$\bar{x}$ Monthly issued warrants	2.67	6.42	< 0.001
$\bar{x}$ Monthly hospital admissions	1.55	3.58	< 0.001

warrants and hospital admissions increased during the second period, starting in February 2021 ( $\bar{x}$  2.87 vs 7.09  $p < 0.001$ ;  $\bar{x}$  2.67 vs 6.42  $p < 0.001$ ;  $\bar{x}$  1.55 vs 3.58  $p < 0.001$ ) (Table 2).

We found no differences by period in the proportion of requests with issued warrants (92.8% vs 90.6%  $p = 0.42$ ) and the proportion of requests with subsequent hospital admissions (54.0% vs 49.0%  $p = 0.33$ ). In the second period, there was a reduction in the proportion of previously diagnosed mental health disorders in patients (95.3% vs 90.4%

$p = 0.049$ ). There were significant differences in the distribution of the origin of the requests ( $p = 0.001$  – Table 2).

We did not find other significant differences in the distribution of other characteristics of requests when comparing both periods (Table 3).

In multivariable analyses using logistic regression, we identified that being unemployed, not having completed high school, and having a higher education degree were associated with hospital admission.

**Table 2** – Comparison of distribution of various warrant requests and patients' characteristics among all requests by period, Moinhos Public Health Unit, Portugal January 2013 - October 2022

	Frequency and proportion for warrant requests		p-value
	Jan 2013 – Jan 2021 (n = 278)	Feb 2021 – Oct 2022 (n = 149)	
<b>Warrant emissions</b>	258 (92.8%)	135 (90.6%)	0.42
<b>Subsequent hospital admission</b>	150 (54.0%)	73 (49.0%)	0.33
<b>Sex</b>			
Male	174 (62.6%)	91 (61.1%)	0.76
<b>Age</b>			0.90
0 - 19	7 (2.5%)	3 (2.1%)	
20 - 39	92 (33.1%)	44 (30.1%)	
40 - 59	115 (41.4%)	65 (44.5%)	
≥ 60	64 (23.0%)	34 (23.3%)	
<b>Previous psychiatric diagnosis</b>	265 (95.3%)	132 (90.4%)	< 0.05
<b>Occupation</b>			0.75
Unemployed	66 (23.7%)	36 (24.2%)	
Employed	60 (21.6%)	29 (19.5%)	
Student	15 (5.4%)	7 (4.7%)	
Retired	49 (17.6%)	34 (22.8%)	
Unknown	88 (31.7%)	43 (28.9%)	
<b>Education level</b>			0.18
Did not complete high school	86 (30.9%)	54 (36.2%)	
High school completed	41 (14.7%)	17 (11.4%)	
University education	16 (5.8%)	15 (10.1%)	
Unknown	135 (48.6%)	63 (42.3%)	
<b>Portuguese nationality</b>	257 (92.4%)	134 (89.9%)	0.35
<b>Origin of requests</b>			< 0.05
Relatives	79 (28.4%)	47 (31.5%)	
Relatives and health professionals	35 (12.6%)	11 (7.4%)	
Security forces	1 (0.4%)	4 (2.7%)	
Health professionals	71 (25.5%)	54 (36.2%)	
Social services professionals	5 (1.8%)	3 (2.0%)	
Other	10 (3.6%)	12 (8.1%)	
Unknown	77 (27.7%)	18 (12.1%)	

## DISCUSSION

After the second lockdown there was an increase in the monthly average number of warrant requests, issued warrants, and subsequent hospital admissions.

The observed increase in warrant requests, issued warrants, and hospital admissions, and the increased proportion of warrant requests for patients without a previous psychiatric diagnosis should raise awareness of the potential impact of COVID-19 infection and social-behavioral and healthcare changes that may have led to these increases

as the final option to stabilize patients with severe psychiatric illness who refuse treatment and who put themselves and others in danger, according to the national legal framework. There were no relevant differences in the proportion of requests with warrants or hospital admissions between the two periods, nor in the demographic characteristics of patients. These findings could support the hypothesis that the increase was not due to changes in population baseline characteristics or changes in request, issuing, or admission practices but could reflect a real increase in psychiatric

Table 3 – Factors associated with hospital admission among mental health warrant requests using logistic regression

Hospital admissions	OR	[95% CI]	p-value
<b>Sex</b>			
Female	1		
Male	1.153	0.718 - 1.851	0.556
<b>Age</b>			
0 - 19	1	0.000 - 0.000	0.001
20 - 39	1.319	0.288 - 6.034	0.721
40 - 59	2.163	0.460 - 10.158	0.328
≥ 60	1.523	0.306 - 7.590	0.607
<b>Previous Psychiatric Diagnosis</b>			
No	1		
Yes	0.877	0.357 - 2.152	0.774
<b>Occupation</b>			
Unknown	0.563	0.281 - 1.129	0.106
Unemployed	2.516	1.210 - 5.231	0.013
Employed	1.677	0.815 - 3.452	0.160
Student	0.630	0.205 - 1.935	0.419
Retired	1	0.000 - 0.000	0.000
<b>Education</b>			
Did not complete High School	2.061	1.126 - 3.773	0.019
High School Completed	1.720	0.817 - 3.620	0.153
University education	3.664	1.27 - 10.571	0.016
Unknown	1	0.000 - 0.000	< 0.001
<b>Nationality</b>			
Foreign	1		
Portuguese	0.727	0.329 - 1.606	0.431
<b>Origin of Request</b>			
Relatives	1.234	0.234 - 6.510	0.804
Relatives and Health professionals	1.548	0.294 - 8.163	0.606
Security forces	2.826	0.497 - 16.061	0.241
Health Professionals	0.289	0.017 - 4.929	0.391
Social Services professionals	1.377	0.215 - 8.818	0.735
Other	1.772	0.342 - 9.186	0.496
Unknown	1		
<b>Period</b>			
Jan 2013 – Jan 2021	1		
Feb 2021 – Oct 2022	0.722	0.454 - 1.148	0.168
Constant	0.609	0.024 - 15.229	0.763

decompensation and inaugural episodes, as there has been a lower proportion of requests in patients with previously diagnosed mental health conditions during the second period.

Previous research has suggested that COVID-19 infec-

tion and the pandemic context may increase the risk of new onset psychotic disorder.<sup>6,7</sup> Moreover, it also suggested that there was a decrease in the number of psychiatric consultations during and after the first lockdown but an increase in consultations for manic episodes and suicidality after the

lockdown.<sup>8</sup> This may partly justify the observed increase after January 2021 which coincided with the largest wave of COVID-19 cases and hospital admissions and an increase in the stringency of control measures in Portugal after a reduction in follow-up consultations during 2020.

Since March 2020, clinical practice in primary care and psychiatry outpatient consultations and follow-up has changed. There was a reduction in patient consultations during the pandemic<sup>9</sup> in different moments and contexts, which could have contributed to an increased decompensation of baseline mental illness. The reduction in the proportion of requests for patients with previously diagnosed mental illness may suggest that delayed access to healthcare could have led to more frequent and severe decompensation of baseline disease that could not be controlled without an issued mental health warrant. This could also imply that some decompensations happening in late 2020 may have been pushed to 2021. However, while patients with previous mental illness could have also suffered increased decompensations during these periods, they may have suffered a smaller delay, which could contribute to the reduction in the proportion of patients with previous psychiatric disease in the second period. A previous study reported a sustained increase in mental health calls for police service after August 2020<sup>10</sup> and another study suggested that there may be an artefactual reduction in admissions during and in the months immediately after lockdown periods.<sup>11</sup>

We also found a change in the distribution of the origin of requests in the second period, with more expression in warrants requested by healthcare workers. This may imply that, during the second period, patients and their families were seeking primary care physicians more often when facing acute mental illness, which can be positive as a thorough evaluation of the patients' circumstances and history is often facilitated by the family doctor, who has insight about the family and the patients' history and communicates the evaluation to the health authority.

After adjustment for confounding in the logistic regression, for the outcome "admission to hospital", we found that being unemployed, not having completed high school, and having a higher education degree were associated with hospital admissions. This could be related to the different baseline severity of patients when a mental health warrant is requested and/or issued or due to other unobserved confounding factors. This could happen due to stigma, social, cultural, and familial context, timing of requests, variations in thresholds for requests or admission, and variations in clinical practice. For example, individuals with a university degree may only have a warrant request when all other options have been exhausted, and when a mental health warrant request is made they are found more often in more severe clinical presentation where hospital admission is

necessary. Possibly the threshold for requesting a mental health warrant by family members or others is higher for patients with higher education. Interestingly, a previous study found that during the pandemic there was a higher increase in psychotic risk for those of lower socio-economic status.<sup>7</sup>

After adjusting for confounding, we found no differences in the probability of hospital admission during the second period. This reinforces that practice of requests, issuing, and admission may not have changed in a relevant way, but they reflect a real increase in the number of patients with legal criteria for a mental health warrant and involuntary admission. However, residual confounding may exist in different circumstances; for example, if higher ward occupancy occurs, there may be an increase in the admission severity threshold, and a lower proportion of admitted patients could be observed.<sup>12</sup>

The study has some limitations. As detailed in the results section, a variable proportion of requests have no information regarding variables of interest in the analyzed periods. This may introduce information bias. However, this would be more relevant if there was a large, systematic difference in information completeness in specific groups and in different periods for the purpose of comparing patients' characteristics during both periods. Admission data from October was not available which makes comparison of average monthly counts of hospital admissions during the two periods conservative, since more patients are expected to have been admitted among requested warrants during the second period. It is possible that some selection bias exists, as some contacts with the Public Health Units that could imply a quicker triage of situations may not have been included formerly as mental health warrant requests. There may have been situations that were less severe or more obviously discarded as not meeting the criteria for a mental health warrant being issued. Also, it is possible that other situations with possible mental health warrant criteria have been communicated to the Public Health Unit and have been triaged by the health authorities but did not formally consist of a mental health warrant request. This could have contributed to the high proportion of requests that had a warrant issued in our analysis. There is no evidence pointing towards any large population influx in the second period that could justify the increase in request, warrants and admissions. Even facing a population increase, it would not be in an amount that would be responsible for the observed increase in 2021 of more than 90%. There was an increase in population registered in local primary healthcare centers of approximately 5%, but this was mainly due to registries of temporary workers and residents from other areas during the pandemic for administrative purposes related with the COVID-19 vaccination campaigns.

In October 2022, the Portuguese government submitted

a new mental health law proposal that was approved by the Parliament for more detailed discussion.<sup>13</sup> This proposal maintains most elements of the previous procedures, as well as the roles and criteria for issuing mental health warrants, but it puts more emphasis on solutions that do not rely on involuntary hospitalization.

The findings of this study, which are in line with previous research, raise the hypothesis that we may be facing an increase in the need of mental health warrant issuing and hospital admissions across the country or in specific regions. To guarantee solutions and resources that will prevent exacerbation, stabilize patients, and reduce the danger posed by their condition without increasing hospital admission, we should ensure availability of adequate specialized mental health professionals working in local settings, who are ready to approach these patients in their communities eventually with the support of security forces in specific circumstances. These community based multidisciplinary mental health teams, which must include psychiatrists, should have the conditions to do a psychiatric evaluation and provide ethical involuntary ambulatory treatment,<sup>14</sup> if necessary, to effectively reduce the need for hospital admission.

A community model requires stronger proximity between family physicians and the mental health workforce, which could then prevent aggravation of mental illness through closer between patients' families and communities. Resources should be allocated to address these needs. However, for acute decompensation, both family and professional acceptance of home treatment and its safety and practicality must be considered. This community based mental health workforce including psychiatrists would need a different approach to mental health warrants that could facilitate ambulatory treatments, if possible, or the referral to a hospital for evaluation.

Challenges to this approach must be considered. This includes the fact that patients may be hard to evaluate and treat outside a controlled environment, that this approach can have risks for patients, families, and healthcare workers, and that security forces should be present. The system of issuing mental health warrants by health authorities would still work as a triage system for the activation of mental health community teams, but in specific circumstances these teams should be able to start an intervention autonomously if a psychiatrist has enough information to decide on need of hospital admission or ambulatory compulsory treatment when patients are issued a mental health warrant.

Preventing new-onset mental illnesses is more complicated. However, by addressing the social determinants of health, we could reduce the incidence of new mental disorders.<sup>15</sup> Family physicians and nurses could also be incentivized to pursue a closer follow-up of these patients.

Health educational tools for schools and other settings that address modern risks, including social media behavior, that can be easily used, should be considered and implemented to promote mental health resilience as well as strategies to reduce substance addiction and drug use.

A possible increase in workload due to this and various other legal responsibilities of Health Authorities<sup>16</sup> should be reflected in human resource planning in this area. A reduction in the number of health authorities could happen in the next few years due to the balance of retiring and incoming health authorities in Portugal. Furthermore, despite the important preventive effect of mental health warrants in harm reduction for patients, their families, and communities, it is important to note that the main occupation of public health medical doctors as health authorities should be population-level health interventions. Time for implementing these interventions must be guaranteed through adequate human resources for both health authorities legal attributions and other, population level, health protection, health promotion and disease prevention programs, surveillance, research and other WHO Essential Public Health Operations.

We highlight the importance of improved surveillance and timely research on mental health conditions, including mental health warrants, and involuntary evaluations and admissions, by improving information systems where needed and by using and linking existing data, including from routine health registries. This data can be critical to identify trends over time, understanding risk factors, targeting interventions, and improving procedures and resource allocation.

## CONCLUSION

Prevention and response to decompensation of severe psychiatric illness may require more resources than those that currently exist, including admission facilities and community-based solutions. Further research should evaluate both the national and international trends in mental health, specifically in mental health warrant issuing and subsequent hospital admissions, assess if the increase in warrants and hospital admissions is happening nationwide and in other countries, understand what is triggering this increase, and research and implement effective prevention and response strategies. In Portugal, this can be relevant for the recent debate around the new mental health law application and organization of mental health services and resource allocation considering a possible increase in the need for mental health warrants and compulsory treatment/hospitalization.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

VRP: Study design, data analysis, drafting of the manuscript.

MO: Study design, data analysis.



EDITORIAL  
PERSPECTIVA  
ARTIGO ORIGINAL  
ARTIGO DE REVISÃO  
CASO CLÍNICO  
IMAGENS MÉDICAS  
NORMAS ORIENTAÇÃO  
CARTAS

BPR, FC, RC, NR, DMC: Critical review and discussion.  
PA: Study design, data analysis, critical review, and discussion.

### 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 study was approved by the Ethics Committee of

the Lisbon and Tagus Valley Health Region Administration (PROC.105/CES/INV/2023).

### 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. Saya A, Brugnoli C, Piazzini G, Liberato D, Di Ciaccia G, Niolu C, et al. Criteria, procedures, and future prospects of involuntary treatment in psychiatry around the world: a narrative review. *Front Psychiatry*. 2019;10:271.
2. da Silva DG. Mandados de condução à urgência de psiquiatria em imigrantes. 2017. [cited 2023 Jan 24]. Available from: <https://run.unl.pt/handle/10362/31124>.
3. Davies M, Hogarth L. The effect of COVID-19 lockdown on psychiatric admissions: role of gender. *BJPsych Open*. 2021;7:e112.
4. Boldrini T, Girardi P, Clerici M, Conca A, Creati C, Di Cicilia G, et al. Consequences of the COVID-19 pandemic on admissions to general hospital psychiatric wards in Italy: reduced psychiatric hospitalizations and increased suicidality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;110:110304.
5. Penninx BW, Benros ME, Klein RS, Vinkers CH. How COVID-19 shaped mental health: from infection to pandemic effects. *Nat Med*. 2022;28:2027-37.
6. Harrison PJ, Taquet M, Harrison P. Neuropsychiatric disorders following SARS-CoV-2 infection. *Brain*. 2023;146:2241-7.
7. Loch AA, Mota NB, Rössler W, Gattaz WF. Exacerbation of psychosis risk during the COVID-19 pandemic: the disproportionate impact on the lower income population. *Psychiatry Res*. 2022;307:114319.
8. Balestrieri M, Rucci P, Amendola D, Bonizzoni M, Cerveri G, Colli C, et al. Emergency psychiatric consultations during and after the COVID-19 lockdown in Italy. A multicentre study. *Front Psychiatry*. 2021;12:697058.
9. Bodini L, Bonetto C, Maccagnani A, Bonora A, Polati E, Ricci G, et al. Changes in emergency psychiatric consultations in time of COVID-19: a retrospective observational study in the Verona Academic Hospital over the two pandemic years 2020–2021. *BMC Emerg Med*. 2023;23:1-9.
10. Koziarski J. The effect of the COVID-19 pandemic on mental health calls for police service. *Crime Sci*. 2021;10:1-7.
11. Dionisie V, Ciobanu AM, Moisa E, Manea MC, Puiu MG. The impact of the COVID-19 pandemic on inpatient admissions for psychotic and affective disorders: the experience of a large psychiatric teaching hospital in Romania. *Healthcare*. 2022;10:1570.
12. af Ugglas B, Djärv T, Ljungman PL, Holzmann MJ. Association between hospital bed occupancy and outcomes in emergency care: a cohort study in Stockholm Region, Sweden, 2012 to 2016. *Ann Emerg Med*. 2020;76:179-90.
13. Assembleia da República Portuguesa. Proposta de Lei 24/XV/1 Aprova a Lei de Saúde Mental e altera legislação conexa. [cited 2023 Jan 24]. Available from: <https://www.parlamento.pt/ActividadeParlamentar/Paginas/DetailIniciativa.aspx?BID=141788>.
14. Martinho SM, Santa-Rosa B, Silvestre M. Where the public health principles meet the individual: a framework for the ethics of compulsory outpatient treatment in psychiatry. *BMC Med Ethics*. 2022;23:1-9.
15. Kobau R, Seligman ME, Peterson C, Diener E, Zack MM, Chapman D, et al. Mental health promotion in public health: perspectives and strategies from positive psychology. *Am J Public Health*. 2011;101:e1.
16. Portugal. Decree-Law nr. 82/2019. Official Gazette, I Series, nr. 65 (2009/04/02). p.2062-5.

## Assessment of the Implementation of the International Health Regulations during the COVID-19 Pandemic: Portugal as a Case Study

### Avaliação da Implementação do Regulamento Sanitário Internacional durante a Pandemia de COVID-19: O Caso Português

Guilherme QUEIROZ<sup>1,2</sup>, Joana MAIA<sup>1,3</sup>, Filipa GOMES<sup>1,4</sup>, José CHEN-XU<sup>1,5</sup>, Joana CHINA<sup>1,6</sup>, Sofia CARMEZIM PEREIRA<sup>1,7</sup>, Patrícia PITA FERREIRA<sup>1,8</sup>, José RAMALHO<sup>1,9</sup>, Joana ROQUE<sup>1,10</sup>, José PEDRO TEIXEIRA<sup>1,11</sup>, Constança CARVALHO<sup>1,12</sup>, Luís OLIVEIRA<sup>1,5</sup>, Diogo SIMÕES<sup>1,13</sup>, João GOMES<sup>1,14</sup>, Carla LOPES<sup>1,15</sup>, Tiago CORREIA<sup>16</sup>  
**Acta Med Port** 2023 Dec;**36(12):819-825** ▪ <https://doi.org/10.20344/amp.19887>

#### ABSTRACT

**Introduction:** The International Health Regulations (IHR) were developed to prepare countries to deal with public health emergencies. The spread of SARS-CoV-2 underlined the need for international coordination, although few attempts were made to evaluate the integrated implementation of the IHR's core capacities in response to the COVID-19 pandemic. The aim of this study was to evaluate whether IHR shortcomings stem from non-compliance or regulatory issues, using Portugal as a European case study due to its size, organization, and previous discrepancies between self-reporting and peer assessment of the IHR's core capacities.

**Methods:** Fifteen public health medical residents involved in contact tracing in mainland Portugal interpreted the effectiveness of the IHR's core capabilities by reviewing the publicly available evidence and reflecting on their own field experience, then grading each core capability according to the IHR Monitoring Framework. The assessment of IHR enforcement considered efforts made before and after the onset of the pandemic, covering the period up to July 2021.

**Results:** Four out of nine core IHR capacities (surveillance; response; risk communication; and human resource capacity) were classified as level 1, the lowest. Only two were graded level 3 (preparedness; and laboratory), the highest. The remaining three) (national legislation, policy & financing; coordination and national focal point communication; and points of entry) were classified as level 2.

**Conclusion:** Portugal exemplifies the extent to which implementation of the IHR was not fully achieved, which has resulted in the underperformance of several core capacities. There is a need to improve preparedness and international cooperation in order to harmonize and strengthen the global response to public health emergencies, with better political, institutional, and financial support.

**Keywords:** COVID-19; Decision Making; Health Policy; International Health Regulations; Pandemics; Preparedness

#### RESUMO

**Introdução:** O Regulamento Sanitário Internacional (RSI) foi redigido de forma a preparar os países para lidar com emergências de saúde pública. Apesar de a propagação do SARS-CoV-2 ter sublinhado a necessidade de uma coordenação internacional, houve poucas tentativas de avaliar a implementação integrada das capacidades essenciais do RSI em resposta à pandemia de COVID-19. Neste estudo, tivemos como objetivo avaliar se as insuficiências na resposta à pandemia decorreram de lacunas na implementação do RSI ou do regulamento em si, utilizando Portugal como um estudo de caso europeu devido à sua dimensão, organização e histórico de implementação do RSI.

**Métodos:** Quinze médicos internos de Saúde Pública envolvidos no rastreio de contactos em Portugal continental interpretaram a efetividade de cada capacidade essencial do RSI, analisando documentos públicos e refletindo sobre a sua própria experiência no terreno, classificando cada uma de acordo com o Quadro de Monitorização do RSI. A avaliação da implementação do RSI considerou os esforços realizados antes e depois do início da pandemia, abrangendo o período até julho de 2021.

**Resultados:** Quatro das nove capacidades essenciais do RSI (vigilância; resposta; comunicação de riscos; e capacidade de recursos humanos) foram classificadas no nível 1, o mais baixo. Apenas duas foram classificadas no nível 3 (preparação; e laboratório), o mais elevado. As três restantes (legislação nacional, políticas e financiamento; coordenação e comunicação do ponto focal nacional; e pontos de entrada) foram classificadas como nível 2.

**Conclusão:** Portugal é um exemplo de como a implementação do RSI não foi totalmente alcançada, resultando num desempenho insuficiente de várias

1. National School of Public Health. Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa. Portugal.
2. Agrupamento de Centros de Saúde do Baixo Vouga. Administração Regional de Saúde do Centro. Coimbra. Portugal.
3. Agrupamento de Centros de Saúde do Estuário do Tejo. Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo. Lisboa. Portugal.
4. Agrupamento de Centros de Saúde de Loures-Odivelas. Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo. Lisboa. Portugal.
5. Agrupamento de Centros de Saúde do Baixo Mondego. Administração Regional de Saúde do Centro. Coimbra. Portugal.
6. Agrupamento de Centros de Saúde Arrábida. Administração Regional de Saúde Lisboa e Vale do Tejo. Lisboa. Portugal.
7. Agrupamento de Centros de Saúde Amadora. Administração Regional de Saúde Lisboa e Vale do Tejo. Lisboa. Portugal.
8. Agrupamento de Centros de Saúde Oeste Norte. Administração Regional de Saúde Lisboa e Vale do Tejo. Lisboa. Portugal.
9. Agrupamento de Centros de Saúde Lisboa Ocidental e Oeiras. Administração Regional de Saúde Lisboa e Vale do Tejo. Lisboa. Portugal.
10. Agrupamento de Centros de Saúde Oeste Sul. Administração Regional de Saúde Lisboa e Vale do Tejo. Lisboa. Portugal.
11. Agrupamento de Centros de Saúde Sintra. Administração Regional de Saúde Lisboa e Vale do Tejo. Lisboa. Portugal.
12. Unidade Local de Saúde do Litoral Alentejano. Administração Regional de Saúde do Alentejo. Alentejo. Portugal.
13. Agrupamento de Centros de Saúde Almada – Seixal. Administração Regional de Saúde Lisboa e Vale do Tejo. Lisboa. Portugal.
14. Agrupamento de Centros de Saúde de Pinhal Interior Norte. Administração Regional de Saúde do Centro. Coimbra. Portugal.
15. Agrupamento de Centros de Saúde Cascais. Administração Regional de Saúde Lisboa e Vale do Tejo. Lisboa. Portugal.
16. Global Health and Tropical Medicine (GHTM), Associate Laboratory in Translation and Innovation Towards Global Health, LA-REAL. Instituto de Higiene e Medicina Tropical. Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Guilherme Queiroz. [guilhermeblq@gmail.com](mailto:guilhermeblq@gmail.com)

**Recebido/Received:** 22/03/2023 - **Aceite/Accepted:** 12/07/2023 - **Publicado Online/Published Online:** 11/10/2023 - **Publicado/Published:** 04/12/2023

Copyright © Ordem dos Médicos 2023



capacidades essenciais. É necessário melhorar a preparação e a cooperação internacional, a fim de harmonizar e reforçar a resposta global às emergências de saúde pública, com um melhor apoio político, institucional e financeiro.

**Palavras-chave:** COVID-19; Pandemias; Política de Saúde; Regulamento Sanitário Internacional; Tomada de Decisão

## INTRODUCTION

Previous public health emergencies of international concern (PHEIC) have stressed the need for international coordination and the importance of the International Health Regulations (IHR). COVID-19, however, has proved to be a unique challenge to this legal instrument, especially in high-income countries, where infectious disease outbreaks are now rare.<sup>1</sup> This has highlighted the need for new perspectives and possible revisions of the IHR.

A country-level evaluation of IHR implementation during the COVID-19 pandemic may prove to be an important tool to assess whether the IHR are suited to deal with PHEIC, to clarify its strengths and weaknesses, and to determine whether any possible shortcomings were due to non-compliance with the IHR or if the issue lay in the regulations themselves.

The IHR were first adopted by the World Health Assembly in 1969 and later revised in 2005, after the SARS-CoV-1 outbreak in 2003.<sup>2</sup> As a legally binding instrument of international law, the IHR establish practices and procedures intended to prepare a country for public health emergencies and are currently enforced by a total of 196 states. Although the implementation of the IHR's core capacities was roughly estimated to be 75% in 2019, it is widely known that national-level discrepancies – including in high-income countries – limit the comprehensive understanding of the factual effectiveness of IHR to achieve its aims.<sup>3</sup>

In previous public health emergencies, such as the 2013 – 2016 West Africa Ebola virus<sup>4</sup> and the 2009 H1N1 influenza virus,<sup>5</sup> many comments were made about the implementation of the IHR. These regulations are supposed to facilitate global communication and cooperation, but they failed to properly assess the seriousness of these public health threats and their evolution over time, thereby delaying the necessary response. In order to reduce response time and for them to work as a global detection system, there is a need for all countries to comply with similar procedures and to provide more quality information to their national counterparts and international institutions.<sup>6</sup>

Due to its novel nature and the fact that it was the largest PHEIC since the inception of the IHR, COVID-19 posed significant challenges when it came to implementing them. Even though the IHR score – the State Party Self-Assessment Reporting Tool on the compliance with the IHR – was significantly associated with a reduction in the rates of COVID-19 incidence and mortality,<sup>7</sup> some authors have pointed out failures and revision proposals, focusing on enhanced surveillance and mandatory reporting, transpar-

ency in PHEIC decisions, rapid public monitoring of state measures, and an increase in public health systems<sup>8</sup> and in global funding mechanisms.<sup>9</sup> Previous country-level testimonies also highlighted the need for multisectoral response and community-oriented approaches.<sup>10,11</sup> An independent panel set up by the World Health Organization (WHO) to review this international health response considered the IHR a “conservative instrument that constrains rather than facilitates rapid action”.<sup>12</sup> The panel concluded that the IHR were not deficient, but that their implementation by member states and the WHO was inadequate.<sup>13</sup>

In this study, we aimed to show how the implementation of the IHR in Portugal can contribute to this debate and to the prospects of the international response to PHEIC. The State Party Self-Assessment Annual Report (SPAR) of IHR reported a compliance of 82% in terms of core capacities and of 100% regarding the Points of Entry [(PoE): ports, airports and ground crossings].<sup>3</sup>

However, a 2018 evaluation carried out in Portugal PoE showed that they met around 71% of the IHR capacities for PoE, highlighting a gap between the self-report and the peer assessment. This assessment detected training flaws in the working teams and an inability to detect unexpected Public Health problems, which might be due to a lack of continuous training and situation-specific contingency plans.<sup>14</sup>

In Portugal, the first COVID-19 case was detected on March 2, 2020. The Directorate-General of Health (DGS) led the country's response from the beginning, in close articulation with the government and social partners. While in the first wave, the indicators seemed to demonstrate a good country-level performance compared to Spain or Italy, in January 2021 Portugal ended up recording the highest number of daily confirmed deaths per million people in the world. By joining Public Health professionals directly involved in the local response to the pandemic, but not in its national management, we wanted to come up with an independent and critical view to underline whether shortcomings in the implementation of the IHR could be attributed to non-compliance with the IHR or whether the issue could be associated with the regulations.

## METHODS

Portuguese public health medical residents played an important role throughout the COVID-19 pandemic, leading fieldwork and applying IHR and national guidelines locally. To evaluate IHR enforcement during the COVID-19 pandemic in Portugal, 15 public health medical residents

working in all regions of mainland Portugal thoroughly evaluated the IHR, taking into account publicly available evidence and their work experience during the pandemic.

The enforcement of International Health Regulations was assessed using the IHR Core capacity Monitoring Framework, which is the recommended checklist for monitoring the progress of IHR core capacity development.<sup>15</sup> The tool was used to evaluate implementation in the eight core capacities and PoE. Potential hazards (zoonotic events, food safety, chemical events, and radiation emergencies) were not assessed in this study.

Public health medical residents were assigned to three groups. Individually, each group screened for available evidence on the eight core capacities and PoE component level requirements. Data sources included, but were not limited to, legislation, standard operating procedures, guidelines, regulations, other binding policies, and media news. The complete list of collected data sources is available in the Appendix 1 (Appendix 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/19887/15240>).

The three groups undertook a capability level analysis by following the framework's proposed methodology for scoring indicators and, subsequently, for assessing core capacity capability levels. Scoring results were level < 1 (foundational), level 1 (inputs and processes), level 2 (outputs and outcomes), and level 3 (additional achievements). The analysis of the attributed score to an indicator was not performed since the goal of this study was to assess the capability level achieved in the particular context of the COVID-19 pandemic and not to measure the country's progress towards the attainment of an individual core capacity.

Afterwards, two representatives from each group convened to discuss the results. After a new focused assessment of the evidence, the representatives agreed on a single final table as presented in the supplementary material.

Only measures already in place before the pandemic and those adopted from its onset until July 3, 2021 were considered in this analysis.

No ethics approval was necessary to undertake this study as it relies on publicly available secondary data.

## RESULTS

The detailed checklist is available in the Appendix 1 (Appendix 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/19887/15240>).

### Core capacity 1 – National legislation, policy & financing: Level 2

Every WHO member is legally bound to the IHR by international law. Portugal's legal structure possesses a series of mechanisms that regulate actions in this area, such as the Portuguese Constitution, the Social Security and Basic

Health Law, the Public Health Surveillance System, and the Public Health Emergency Center. Exceptional measures were also added to the regulatory framework in the form of two declarations of a national state of emergency. Level 3 was not granted as the country still falls short when it comes to regulatory and administrative enforcement of specific measures, such as yearly updates of IHR implementation status. Additionally, no global evaluations or audits were made of official proceedings or tools needed to implement the IHR.

Public health funding was allocated in the annual state budget, while further funding was distributed through the National Plan for the Expansion of SARS-CoV-2 Laboratory Diagnosis Capacity. These were complemented by the European Union Solidarity Fund and exceptional authorization for spending. Even though there was a strong financial response from the Portuguese government, no resources were clearly allocated to specific IHR activities.

### Core capacity 2 – Coordination and national focal point (NFP) communication: Level 2

The Directorate-General of Health worked as the NFP, and it articulated with the Ministry of Health in a predefined structural organization. Technical standards were set out by the DGS, which designed a framework of cooperation with institutions from different sectors – including kindergartens, nursing homes, ports, and public transportation companies.

In addition, some information systems were optimized, and new ones were created, but there was no IHR-related awareness-raising for public health professionals. Annual updates of the IHR's implementation status do not exist or were not made public. There was no active IHR website and no IHR NFP functions were evaluated for effectiveness.

### Core capacity 3 – Surveillance: Level 1

Although there is a list of mandatory, notifiable diseases, COVID-19 surveillance data were analyzed daily at the national and regional levels. There was also a 'red line monitoring report' which was published weekly by the DGS indicating potential measures to be taken. However, the 80% threshold for timely notification reports was not met in several periods after June 2020. Moreover, there was no information in the public domain that pointed to risk assessment notifications from the NFP to the WHO.

Event-based surveillance was not publicly reported in Portugal and was therefore hard to quantify. The country's surveillance system mainly relied on indicator-based surveillance, through the National Epidemiological Surveillance System (SINAVE), whose sources were notifications from physicians and labs.

**Core capacity 4 – Response: Level 1**

Although rapid response teams (RRT) were set up, they were severely lacking in human resources and basic equipment, not to mention regular, systematic simulation training. A national contingency plan (NCP) for the COVID-19 response was drafted and covered operational procedures and communication flows. However, there were gaps in leadership communication. The response was considered reactive rather than proactive.

Standard operating procedures (SOP) in COVID-19 case management were issued and updated as needed. COVID-only areas were set up at community and hospital levels and reference hospitals were identified. Case management training was offered to healthcare professionals, but its implementation and monitoring were not properly standardized. Twenty-four-hour telephone lines were set up for advice to the public and healthcare professionals.

The country's Program for Infection Prevention and Control (PPCIRA) has been considered a priority program since 2013. Several SOP on infection prevention and control for SARS-CoV-2 were issued for different contexts, including high-risk environments and population groups. Intensive care units were reorganized, and referral flows were created. Nevertheless, no systematic assessment of the effectiveness of the measures was conducted. Although the country had no formal healthcare professional safety program, some guidance was issued on the matter. An example of this was priority COVID-19 vaccinations for healthcare professionals.

COVID-19 disinfection and decontamination guidelines were drafted for healthcare services and other types of facilities.

**Core capacity 5 – Preparedness: Level 3**

The establishment of the National Public Health Council and COVID-19 response and vaccination task forces made expertise available. A national novel coronavirus preparedness and response plan was drawn up in March 2020 but was never updated. Mobilization of material and human health sector resources and exceptional recruitment of retired healthcare professionals were authorized at that time. Preparedness plans were drafted for the autumn and winter of 2020/2021 in anticipation of a larger-than-normal flow of patients. Service members and professionals from other sectors were put to work in contact tracing and case management. Medicines, medical devices and personal protective equipment (PPE) stocks were increased by 20%.

Portugal's cooperation with other Portuguese-speaking countries continued and an extraordinary aid deal was made with Cape Verde for the distribution of PPE. Financial contributions were made to Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) and COVID-19 Vaccines Global

Access (COVAX).

The Portuguese NFP participated in the ECDC Early Warning and Response System (EWRS), sharing information and expertise on COVID-19 surveillance and the IHR.

**Core capacity 6 – Risk communication: Level 1**

A COVID-19 risk communication plan was implemented during the pandemic and responsibility for the coordination of communication processes was assigned. There was an accessible source of information. Nevertheless, it is not clear if and how risk communication was assessed. This plan was never updated either.

**Core capacity 7 – Human resource capacity: Level 1**

Training needs were not assessed, and public health human resource planning did not meet the ratio of healthcare professionals per capita required by law.

In November 2020, the government decided to reinforce the early detection capacity of authorities and public health services and increase the number of vacancies in the public health medical residency program for 2021. However, the training program was neither monitored nor assessed.

The DGS offers one placement every year in the European Programme for Intervention Epidemiology Training (EPIET).

**Core capacity 8 – Laboratory: Level 3**

The country's reference laboratory for the diagnosis of SARS-CoV-2 was the National Health Institute Dr. Ricardo Jorge (INSA), which has an established laboratory diagnosis network as well as European and international accreditation. Minimal requirements for laboratories and standards for PPE and medical devices were available, but no public assessment of their enforcement seems to have been made.

There is the Portuguese Network of Laboratories for Influenza Diagnosis, and INSA is the national reference laboratory for all respiratory viruses. It is associated with the European Influenza Surveillance Network.

A number of guidelines on biosafety have been published since March 2020. The Portuguese Quality Institute (IPQ) and the Portuguese Accreditation Institute (IPAC) set the criteria for identifying laboratories qualified to assess the conformity of Portuguese-made PPE, medical devices, and masks. The INSA Emergency and Biopreparation Response Unit (UREB) was responsible for coordinating lab responses to public health risks. INSA has also coordinated the National Level 3 Biosafety Laboratory Network since 2010 and provides training to professionals in this area.

COVID-19 cases were recorded in SINAVE clinical and/or laboratory databases within 24 hours of a positive result.

INSA published reports on the evolution of cases in the



epidemic curve and transmissibility parameters [R(t)]. Since June 2020, it has also analyzed SARS-CoV-2 genetic diversity.

SINAVE is part of the European Surveillance System (TESSy) and Portugal participates in Nextstrain, an open-source global project that gathers and continuously analyses pathogen genome data.

### Points of entry: Level 2

The DGS issued guidelines on procedures and surveillance at airports and seaports early in the pandemic response. Previous procedures and surveillance at PoE were well-established, with contingency plans in accordance with the IHR.

The COVID-19 response NCP determined the minimum requirements for the structure of national borders and trained staff. Specific guidelines and communication flows were developed, including direct communication between the international health authority for airports and seaports and the NFP.

Measures were increased at airports and seaports as needed. A list of high-risk countries was published and updated regularly in accordance with ECDC criteria. Authorized waypoints at land borders were determined and specific procedure guidelines were issued.

Routine surveillance procedures were implemented at PoE and management procedures for suspected and confirmed cases were determined. A COVID-19 aviation health safety protocol set out operational guidelines for the management of air passengers and aviation personnel.

PoE also included maritime circulation, and sea crew and passenger disembarking restrictions in Portuguese ports in March 2020. Portugal enforced air traffic restrictions and limitations on the free circulation of people in the EU, in accordance with decisions of the European Commission and European Parliament and Council. A passenger locator card was introduced in June 2020. The EU COVID-19 Digital Certificate was introduced in July 2021.

## DISCUSSION

The main purpose of the IHR is to “prevent, protect against, control and respond to the international spread of disease” while “(...) avoiding unnecessary interference with international traffic and trade”. The interpretation of the different core capacities set in place in Portugal shows the extent to which the COVID-19 pandemic posed some major challenges to the implementation of the IHR. Level 1 was attributed to Surveillance (Core capacity 3), Response (Core capacity 4), Risk Communication (Core capacity 6) and Human Resource Capacity (Core capacity 7), as some outputs and outcomes designated for those areas were nonexistent. One clear example was the development of

an event-based surveillance system optimized for the early detection and monitoring of potential health threats (Core capacity 3); another was the need for overall optimization of human resources (Core capacity 7), by increasing the number of dedicated professionals, while simultaneously investing in a strong training component. Regular simulations are essential to develop people skills and to analyze, monitor and optimize the response.

Level 2 was attributed to national legislation, policy and financing (Core capacity 1), coordination and national focal point (NFP) communication (Core capacity 2) and Points of Entry. The findings on PoE were in line with those previously described by Sá Machado *et al.*<sup>14</sup> The country could have promoted cooperative efforts between different authorities, while also allocating additional funds to IHR activities, including improved border control. Moreover, investment in improving the knowledge of Public Health professionals and the usage of effective communication platforms would have greatly improved the Portuguese response to COVID-19.

These findings are aligned with the conclusions from the WHO Review Committee on the Functioning of the IHR (2005) during the COVID-19 Response. The report outlined a common failure in most countries in three main areas: compliance and empowerment; early alert, notification, and response; and financial and political commitment.

In their review, the Committee stated that to improve compliance, IHR implementation needed to become a government priority, requiring sustainable financing nationally and internationally, along with a robust accountability mechanism.

This commitment to IHR obligations would have strengthened preparedness, international cooperation, and timely notifications of public health events, which could have provided more meaningful alerts and improved the early response against an emerging pathogen with pandemic potential. Furthermore, one of the key recommendations made by the Committee, which went along with the results reported in this assessment, was for the ‘integration of the core capacities for emergency preparedness, surveillance and response within the broader health system and essential public health functions, in order to ensure that national healthcare systems are resilient enough to function effectively during pandemics and other health emergencies.’<sup>16</sup>

On the other hand, it is important to highlight the preparedness (Core capacity 5) and laboratory components (Core capacity 8), which were classified as level 3 and were, therefore, the strongest capacities in Portugal. Nevertheless, Portugal had the highest number of daily confirmed deaths from COVID-19 per million in January 2021. This points to the insufficiency of these core capacities alone in ensuring an adequate response.

The laboratory component was a perfect example of



what can go well, especially in its multidisciplinary approach with the involvement of all stakeholders in decision-making. The interoperability and cohesion between DGS and INSA made it possible to set up a diagnostic network that constituted one of the country's strongest points and was integrated into the European network.

Possible limitations of this study are worth noting. First, although the analysis was carried out through an extensive literature review complemented by the experience of front-line health workers, there may well be classified documents, whose access could potentially change the level attributed to each IHR core capacity. Nevertheless, the lack of publicly available information reflects non-compliance with the IHR. Second, the 16-month gap between this analysis and the declaration of a pandemic in March 2020 by the WHO may have positively influenced personal interpretations of core capacities, even though this bias was dealt with by collecting and reflecting on the same data.

This country-level evaluation of IHR implementation during the COVID-19 pandemic showed that the IHR might not be able to single-handedly assess a country's capacity to deal with PHEIC. The IHR provide a good theoretical foundation, but the WHO must engage with the member states individually to improve their compliance especially when it comes to developing supplementary tools to facilitate their implementation, progress monitoring, and evaluation of potential changes and future needs.

With an established public, national healthcare system and long-running surveillance strategies, we believe that Portugal's scale and organization can provide a unique background to analyze health policy implementation during public health emergencies. By testing how the IHR and its assessment tools, as the checklist for monitoring its progress, performed in this context we aimed to contribute to more robust, resilient, and effective IHR.

## CONCLUSION

In short, this study highlights the need for greater focus on preparation, prevention, and training instead of a predominantly reactive response, which may incur greater costs and health and economic risks of future PHEIC. The IHR are imperative in any public health emergency, but the COVID-19 pandemic has uncovered great difficulties in ensuring the implementation of several of its core capabilities.

The gaps identified in Portugal show that there is a need to harmonize and strengthen global response mechanisms in public health emergencies. Such responses must be co-

ordinated, adopted early, effective, and universal to ensure the implementation of similar measures required by the IHR. There is a need for greater political, institutional, and financial support to the IHR so that better preparedness can improve national-level responses.

## ACKNOWLEDGEMENTS

We hereby thank Global Health and Tropical Medicine (GHTM) for hosting our presential meeting in perfect safety in the tough times of the pandemic.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

GQ, JM, FG, JCX, CC: Data collection and interpretation, drafting and critical review of the article.

SCP, PPF, JRo, DS: Data collection and interpretation, drafting of the article.

JC, JRa, JPT, LO: Data collection and interpretation, critical review of the article.

JG, CL: Data collection and interpretation.

TC: Conceptualization of the study, critical review of the article.

## 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

JRo is the vice-president of Associação Nacional de Fibrose Quística.

The authors have declared that no competing interests exist.

## FUNDING SOURCES

This work was supported by the Global Health and Tropical Medicine (GHTM), Instituto de Higiene e Medicina Tropical (IHMT) and the National School of Public Health, from NOVA University of Lisbon, Administração Regional de Saúde do Centro (ARS - C), Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo (ARS - LVT) e Administração Regional de Saúde do Alentejo (ARS - A).

## REFERENCES

1. Kandel N, Chungong S, Omaar A, Xing J. Health security capacities in the context of COVID-19 outbreak: an analysis of International Health Regulations annual report data from 182 countries. *Lancet*. 2020;395:1047-53.
2. World Health Organization. World Health Assembly 58. Revision of the international health regulations. Geneva: WHO; 2005.

3. World Health Organization. electronic state parties self-assessment annual reporting tool (e-SPAR). [cited 2021 Sep 04]. Available from: <https://extranet.who.int/e-spar>.
4. Ebola: what lessons for the International Health Regulations? *Lancet*. 2014;384:1321.
5. de Rooij D, Belfroid E, Hadjichristodoulou C, Mouchtouri VA, Raab J, Timen A. Assessing training needs in infectious disease management at major ports, airports and ground-crossings in Europe. *BMC Public Health*. 2021;21:1013.
6. Adini B, Singer SR, Ringel R, Dickmann P. Earlier detection of public health risks – Health policy lessons for better compliance with the International Health Regulations (IHR 2005): Insights from low-, mid- and high-income countries. *Health Policy*. 2019;123:941-6.
7. Wong MC, Huang J, Wong SH, Yuen-Chun Teoh J. The potential effectiveness of the WHO International Health Regulations capacity requirements on the control of the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study of 114 countries. *J R Soc Med*. 2021;114:121-31.
8. Taylor AL, Habibi R, Burci GL, Dagron S, Eccleston-Turner M, Gostin LO, et al. Solidarity in the wake of COVID-19: reimagining the International Health Regulations. *Lancet*. 2020;396:82-3.
9. Gostin LO, Habibi R, Meier BM. Has global health law risen to meet the COVID-19 challenge? Revisiting the international health regulations to prepare for future threats. *J Law Med Ethics*. 2020;48:376-81.
10. Barkia A, Laamrani H, Belalia A, Benmamoun A, Khader Y. Morocco's national response to the COVID-19 pandemic: public health challenges and lessons learned. *JMIR Public Health Surveill*. 2021;7:e31930.
11. Sane J, Ruutu P, Soleman S, Elmi M. Implementation of the International Health Regulations in Somaliland supports multisectoral response to COVID-19. *J Glob Health*. 2020;10:020364.
12. Aavitsland P, Aguilera X, Al-Abri SS, Amani V, Aramburu CC, Attia TA, et al. Functioning of the International Health Regulations during the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021;398:1283-7.
13. The Independent Panel for Pandemic Preparedness & Response. COVID-19: make it the last pandemic. [cited 2021 Sep 04]. Available from: <https://theindependentpanel.org/mainreport/>.
14. Sá Machado R, Abreu Santos C, Martins M, Antunes D. International Health Regulations: core capacities assessment at points of entry in Portugal. *Eur J Public Health*. 2018;28:s402.
15. World Health Organization. IHR (2005) core capacity workbook: a series of exercises to assist the validation of core capacity implementation levels. 2015. [cited 2021 Sep 04]. Available from: <https://www.who.int/publications/item/WHO-HSE-GCR-2015.13>.
16. World Health Organization. Report of the review committee on the functioning of the International Health Regulations (2005) during the COVID-19 response (A74/9 Add.1). 2021. [cited 2021 Sep 04]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/a74-9-who-s-work-in-health-emergencies>.

## O Impacto da Terapêutica Moduladora da CFTR na Infecção Pulmonar Crónica em Doentes com Fibrose Quística

### The Impact of CFTR Modulating Therapy on Chronic Lung Infection in Patients with Cystic Fibrosis

Joana RODRIGUES<sup>1</sup>, Rita BOAVENTURA<sup>1,2</sup>, Gabriela FERNANDES<sup>1,2</sup>, Adelina AMORIM<sup>1,2</sup>  
Acta Med Port 2023 Dec;36(12):826-834 • <https://doi.org/10.20344/amp.20106>

#### RESUMO

A fibrose quística é a doença genética letal mais comum na população branca, afetando aproximadamente 80 000 pessoas em todo o mundo. É uma doença autossómica recessiva, monogenética e multissistémica, estando descritas mais de 2000 mutações no gene da proteína CFTR. A disfunção desta proteína leva à diminuição da secreção de cloro e de bicarbonato, hiperabsorção de sódio e consequentemente de água, resultando no espessamento das secreções e acumulação de agentes patogénicos. Estas alterações culminam em inflamação, infeção pulmonar crónica e agudizações recorrentes, sendo a doença pulmonar a principal causa de morbilidade e mortalidade. Nas fases iniciais da doença, o *Staphylococcus aureus* é, geralmente, o agente responsável pela infeção crónica. Com o tempo, a *Pseudomonas aeruginosa* vai adquirindo um papel mais preponderante, sendo a bactéria mais frequente nos adultos. Contudo, em até 70% dos doentes, a colonização é polimicrobiana, sendo frequente o isolamento de *S. aureus* e *P. aeruginosa*, associado a *Haemophilus influenzae* ou *Streptococcus pneumoniae*, bem como o isolamento de outros agentes bacterianos, vírus ou fungos. Nos últimos anos foram desenvolvidos fármacos moduladores da CFTR, que demonstraram efeito positivo na função pulmonar, índice de massa corporal, taxa de exacerbações, concentração de cloro e qualidade de vida. Atualmente, estão aprovados quatro fármacos que atuam melhorando a função ou aumentando a quantidade de proteína produzida e consequentemente o transporte dos iões. Apesar de a evidência até ao momento sugerir uma incapacidade de os moduladores erradicarem os patógenos, principalmente, em indivíduos com doença pulmonar estabelecida, a maioria dos estudos demonstrou diminuição da carga bacteriana (redução da positividade dos exames microbiológicos), traduzindo uma ação dos moduladores na infeção e inflamação. Isto pode justificar em grande parte os resultados positivos observados nos ensaios clínicos. Nesta revisão, analisamos a evidência científica sobre o impacto da terapia moduladora na infeção crónica. A maioria dos dados publicados até ao momento são relativos ao ivacaftor, sendo ainda muito limitados os dados relativos ao efeito da terapêutica dupla ou tripla.

**Palavras-chave:** Fibrose Quística/tratamento farmacológico; Infecções Respiratórias/tratamento farmacológico; Regulador de Condutância Transmembrana em Fibrose Quística/uso terapêutico

#### ABSTRACT

Cystic fibrosis is the most common lethal genetic disease in the white population, affecting approximately 80 000 people worldwide. It is an autosomal recessive, monogenic, and multisystemic disease, with over 2000 mutations described in the CFTR protein gene. The dysfunction of this protein leads to a decrease in the secretion of chlorine and bicarbonate, sodium hyperabsorption, and consequent water absorption, resulting in the thickening of secretions and accumulation of pathogens. These changes culminate in inflammation, chronic pulmonary infection, and recurrent exacerbations, with lung disease being the main cause of morbidity and mortality. In the early stages of the disease, *Staphylococcus aureus* is generally the agent responsible for chronic infection. Over time, *Pseudomonas aeruginosa* becomes more prevalent, being the most frequent bacteria in adults. However, in up to 70% of patients, colonization is polymicrobial, with frequent isolation of *S. aureus* and *P. aeruginosa*, associated with *Haemophilus influenzae* or *Streptococcus pneumoniae*, as well as isolation of other bacterial agents, viruses, or fungi. In recent years, drugs modulating CFTR have been developed which have shown a positive effect on lung function, body mass index, exacerbation rate, chlorine concentration, and quality of life. Currently, four drugs are approved that act by improving the function or increasing the amount of protein produced and consequently the ion transport. Despite the evidence so far suggesting an inability of modulators to eradicate pathogens, mainly in individuals with established lung disease, most studies have shown a decrease in bacterial load (reduced positivity of microbiological tests), indicating an action of modulators on infection and inflammation. This may justify the positive results observed in clinical trials. In this review, we analyze the scientific evidence on the impact of modulator therapy on chronic infection. Most of the published data so far is related to ivacaftor, with very limited data from double and triple associations.

**Keywords:** Cystic Fibrosis/drug therapy; Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator/therapeutic; Respiratory Tract Infections/drug therapy

#### INTRODUÇÃO

A fibrose quística (FQ) é a doença genética grave mais comum na população branca, afetando aproximadamente 80 000 pessoas em todo o mundo. É uma doença autossómica recessiva, monogenética e multissistémica, causada por mutações no gene codificador da proteína CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator),<sup>1</sup> localizado no cromossoma 7.<sup>2</sup> Até à data já foram descritas mais de 2000 mutações que comprometem a síntese, a função e/ou

a estabilidade da proteína na membrana celular.<sup>3</sup>

A proteína CFTR funciona essencialmente como um canal de cloro (Cl<sup>-</sup>) e do bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) e regulador de outros canais de iões, principalmente o canal de sódio (Na<sup>+</sup>), sendo expressa principalmente nas células epiteliais de vários órgãos (como o pulmão, pâncreas, fígado, intestino e glândulas sudoríparas) e do sistema reprodutor.<sup>4,5</sup> A CFTR é fundamental para a homeostasia de fluidos e eletrólitos.<sup>1,3</sup>

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

2. Serviço de Pneumologia. Centro Hospitalar e Universitário São João. Porto, Portugal.

✉ Autor correspondente: Joana Rodrigues. [joanarodrigues0209@gmail.com](mailto:joanarodrigues0209@gmail.com)

Recebido/Received: 16/03/2023 - Aceite/Accepted: 28/08/2023 - Publicado Online/Published Online: 27/09/2023 - Publicado/Published: 04/12/2023

Copyright © Ordem dos Médicos 2023



A ausência ou alteração da sua função a nível pulmonar provoca a acumulação de muco viscoso, de bactérias e de outros agentes patogénicos, causando inflamação, agudizações infecciosas recorrentes e infeção pulmonar crónica. Estas alterações levam ao desenvolvimento de bronquiectasias, ao declínio progressivo da função pulmonar e, conseqüentemente, à insuficiência respiratória, sendo a doença pulmonar a principal causa de morbilidade e mortalidade.<sup>4</sup>

A nível pancreático, a acumulação de secreções viscosas leva à obstrução dos ductos pancreáticos e consequente insuficiência pancreática exócrina.<sup>3</sup> As manifestações hepatobiliares decorrem da obstrução dos ductos biliares, podendo em alguns casos evoluir para cirrose biliar focal com hipertensão portal. Os quadros oclusivos intestinais podem ocorrer desde a nascença, principalmente devido à acumulação de secreções espessas intraluminais.<sup>6</sup>

Os doentes com FQ são habitualmente acompanhados por equipas multidisciplinares<sup>7</sup> e, até há relativamente pouco tempo, o tratamento baseava-se no aumento da *clearance* mucociliar e tratamento das infeções pulmonares, bem como na suplementação com vitaminas e enzimas pancreáticas, permitindo um aumento gradual da esperança de vida.<sup>4,8</sup> Desde 2012, têm surgido fármacos direcionados para mutações específicas (moduladores da CFTR), que promovem a restauração da quantidade e/ou função da proteína CFTR, com resultados muito positivos para a maioria dos doentes na função pulmonar, índice de massa corporal (IMC), taxa de exacerbações, concentração de Cl<sup>-</sup> e qualidade de vida.<sup>3,4</sup>

Neste artigo é feita uma revisão da evidência científica publicada até ao momento sobre o impacto da terapia moduladora na infeção crónica, visto esta ter um papel preponderante na FQ.

## MÉTODOS

Para esta revisão foram selecionados artigos após pesquisa bibliográfica na base de dados *online* PubMed, tendo sido incluídas as seguintes palavras-chave: 'cystic fibrosis', 'microbiome', 'modulators', 'CFTR', 'infection', 'colonization'.

Foram considerados todos os artigos publicados em língua portuguesa, inglesa ou espanhola relevantes para o tema com base na leitura do resumo, sem filtro de ano de publicação ou de tipo de artigo. O período escolhido foi baseado na identificação do gene *CFTR* em 1989, considerando as publicações indexadas no período de 1990 a março de 2023 (data de fim da presente revisão). Após ter sido feita esta seleção, foram incluídos 66 artigos, principalmente estudos retrospectivos, ensaios clínicos e revisões de literatura.

## PATOFISIOLOGIA DA FIBROSE QUÍSTICA

Em indivíduos saudáveis, a proteína CFTR permite a secreção de Cl<sup>-</sup> e HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Por outro lado, o Na<sup>+</sup> sai das células por uma via paracelular e é absorvido por um canal epitelial específico, o *epithelial sodium channel* (ENaC). O movimento destes iões provoca a deslocação de água e mucinas, permitindo a hidratação do líquido da superfície das vias aéreas, que é fundamental para a *clearance* mucociliar e a atividade antimicrobiana. Sabe-se também que a CFTR influencia outros transportadores iónicos da membrana, como o ENaC, através da sua inibição.<sup>9</sup> Assim, a sua disfunção leva a uma diminuição da secreção do Cl<sup>-</sup> e do HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> e à hiperabsorção de Na<sup>+</sup> e, conseqüentemente, de água, por hiperfuncionamento do ENaC, resultando no espessamento das secreções. Paralelamente, a diminuição da secreção de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> provoca a acidificação do ambiente das vias aéreas e a desregulação dos mecanismos de defesa inatos contra a infeção bacteriana.<sup>4,9</sup> Estas alterações favorecem a acumulação de germes nas secreções e conseqüentemente a evolução para um estado de infeção brônquica crónica.<sup>3,4</sup>

Apesar de esta disfunção da CFTR nos doentes com FQ estar presente logo ao nascimento, as conseqüências resultantes da mesma, sobretudo a nível pulmonar, vão-se acumulando ao longo do tempo, dando origem às manifestações típicas da doença.<sup>5,6</sup> Desta forma, em cerca de 40% das crianças, a doença pulmonar apresenta-se como quadro inaugural, havendo casos mais ligeiros que se vão manifestar apenas na segunda ou terceira década de vida.<sup>6</sup>

Para além das alterações das propriedades viscoelásticas do muco na FQ, existe também um aumento das células caliciformes e hipertrofia das glândulas submucosas, condicionando um aumento da secreção de muco.<sup>10-12</sup>

Apesar dos cílios dos doentes com FQ terem estrutura e movimentos normais, ocorre a metaplasia escamosa do epitélio e a perda de células ciliadas devido às infeções e à presença de inflamação crónica nas vias aéreas, o que contribui para uma *clearance* do muco menos eficaz.<sup>13</sup>

A infeção e a inflamação são as principais causas da progressão da doença a nível respiratório, havendo evidência de que a inflamação esteja presente em estádios muito precoces, decorrendo da disfunção da CFTR.<sup>14</sup>

Em lactentes e crianças diagnosticadas no rastreio neonatal, observou-se a presença de marcadores inflamatórios em amostras de lavado broncoalveolar na ausência de infeção.<sup>15,16</sup> Observou-se também um aumento de neutrófilos e IL-18<sup>17,18</sup> e uma diminuição da IL-10 independentemente da presença de infeção, sugerindo uma resposta imune exagerada e uma resposta anti-inflamatória diminuída.<sup>19,20</sup>

A inflamação brônquica na FQ caracteriza-se, principalmente, pela presença de neutrófilos e das suas enzimas proteolíticas,<sup>21</sup> nomeadamente a elastase, que ultrapassa

a capacidade das antiproteases de manter o controlo da inflamação.<sup>22,23</sup>

Outras substâncias derivadas dos neutrófilos, tais como as mieloperoxidasas, favorecem a formação de radicais livres de oxigénio, que são altamente prejudiciais para o tecido pulmonar, sendo que os níveis de glutatona, o principal agente antioxidante do pulmão, encontram-se diminuídos nos doentes com FQ.<sup>24,25</sup>

Em suma, no contexto da disfunção da CFTR, o compromisso respiratório deve-se a uma resposta inflamatória intensa, incrementada pela presença de germes nas vias aéreas. A infeção associada à inflamação provoca lesão pulmonar progressiva.<sup>10</sup>

Assim, tendo em conta a precocidade da doença (frequentemente *in utero*), é fundamental iniciar a terapêutica antecipadamente, incluindo os moduladores da CFTR.<sup>26</sup>

## PROGRESSÃO TEMPORAL DA INFEÇÃO PULMONAR

Existe uma relação entre a idade do doente e o tipo de agentes que colonizam as vias aéreas, sendo que o microbioma em crianças com FQ é altamente específico e sofre uma evolução gradual durante os dois primeiros anos.<sup>4</sup>

Durante as fases iniciais da vida do doente, as infeções virais podem originar alterações do epitélio pulmonar, favorecendo a colonização bacteriana e a inflamação local crónica.<sup>27</sup> Posteriormente, a colonização mais frequente é por *Staphylococcus aureus* (60%) e *Haemophilus influenza* (12,5%), sendo que o *S. aureus* é, geralmente, o agente responsável pelo início da infeção crónica das vias aéreas.<sup>28,29</sup>

Ao longo do tempo, ocorre um aumento progressivo do isolamento de *Pseudomonas aeruginosa*, tornando-se a bactéria mais prevalente na vida adulta (50%) e associada a pior prognóstico.<sup>30,31</sup> Simultaneamente, ao longo dos anos, vão surgindo, embora com muito menor frequência, a *Burkholderia cepacia*, o *Achromobacter xylosoxidans*, a *Stenotrophomonas maltophilia* e o *Staphylococcus aureus* metilicilino-resistente (SAMR).<sup>32</sup>

Em doentes adultos ou recorrentemente tratados com antimicrobianos, pode ser detetado o *Aspergillus fumigatus* e várias espécies de *Candida*. O *Aspergillus* associa-se ao desenvolvimento de aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) em 1% a 15% dos doentes e raramente a outras formas de aspergilose pulmonar.<sup>33</sup>

É importante salientar que, em até 70% dos doentes, a colonização é polimicrobiana. Em mais de 50% dos doentes, o *S. aureus* e a *P.aeruginosa* aparecem em simultâneo, isoladamente, ou associados a *H. influenzae* ou *S. pneumoniae*, podendo originar supercolonizações, com bacilos Gram negativos multirresistentes ou patógenos emergentes, o que dificulta a definição do plano terapêutico.<sup>34</sup>

Está recomendada uma vigilância regular da micro-

biologia das secreções para que se possam implementar estratégias terapêuticas de erradicação aquando de novos isolamentos, nomeadamente da *P. aeruginosa*. Quando a infeção se torna crónica o tratamento deve ter como objetivo a diminuição da carga bacteriana, recorrendo-se habitualmente a antibioterapia inalada. Tais estratégias visam diminuir o grau de inflamação e lesão pulmonar induzido pela infeção crónica e atrasar o declínio da função pulmonar.<sup>6</sup>

## MODULADORES DA CFTR

Ao longo do tempo foram descritas mais de 2000 variantes da proteína CFTR, embora nem todas tenham consequências funcionais associadas.<sup>26</sup> Com base nas alterações estabelecidas, as variantes podem ser agrupadas em diferentes classes funcionais (Tabela 1).<sup>8,35</sup>

As classes I - III têm pouca ou nenhuma função do canal, estando associadas a fenótipos mais graves, enquanto as variantes das classes IV - VI têm função CFTR residual e, conseqüentemente, tendem a ser menos severas. Esta classificação permitiu estabelecer um certo grau de relação entre a classe da mutação e a expressão clínica e dirigir a terapêutica moduladora à correção dos principais defeitos da CFTR (Tabela 1).<sup>7,35</sup>

Apesar da maioria das mutações corresponderem a uma classe específica, algumas delas partilham defeitos de mais do que uma classe funcional. Por exemplo, na mutação *F508del* (a mais frequente em Portugal), existem defeitos de classe II, mas também de classe III e VI.<sup>7</sup>

Desde a identificação do gene *CFTR* em 1989, e com a descoberta das consequências funcionais de cada mutação específica, foram realizados estudos que permitiram o desenvolvimento de novas terapêuticas dirigidas ao defeito funcional da proteína, os moduladores.<sup>5,8</sup> Estes podem ser classificados, consoante a sua função, em potenciadores (aumentam o tempo de abertura do canal e, conseqüentemente, o transporte de Cl<sup>-</sup>), corretores (melhoram o processamento e transporte da proteína até à membrana), estabilizadores (aumentam a estabilidade da CFTR na membrana) e amplificadores (estabilizam o mRNA, aumentando a quantidade de proteína produzida).<sup>7,35,36</sup> São fármacos com boa biodisponibilidade oral e, por isso, atuam de forma sistémica e não apenas a nível do trato respiratório.<sup>36</sup>

De acordo com a resposta a esta terapêutica, as mutações foram reclassificadas em mutações de função residual e mutações de função mínima. O primeiro grupo inclui mutações que retêm alguma função CFTR, são frequentemente associadas a um fenótipo mais leve e geralmente respondem a potenciadores,<sup>37</sup> enquanto o segundo grupo inclui mutações com função insignificante e que não respondem aos moduladores aprovados.<sup>38</sup>



Tabela 1 – Classificação funcional das mutações da proteína CFTR.<sup>7</sup>

Classe da mutação	Natureza do defeito	Consequências funcionais	Exemplos	Estratégia terapêutica
I	Mutações <i>nonsense</i> com codões de terminação precoces	RNA instável e truncado (ausência de proteína CFTR)	<i>G542x</i>	Inexistente
II	Defeito no processamento	Proteína com conformação alterada (degradação no retículo endoplasmático)	<i>F508del</i>	Corretor + potenciador
III	Defeito na abertura dos canais de cloro - regulação ('gating')	Tempo de abertura do canal reduzido (diminuição do transporte de cloro)	<i>G551A, G178R, S549N</i>	Potenciador
IV	Defeitos na condutância do canal	Transporte de cloro reduzido	<i>R117H</i>	Potenciador
V	Limitações na regulação da transcrição	Diminuição da síntese e expressão da proteína, ao nível da superfície celular	<i>3849+</i>	Inexistente
VI	<i>Turnover</i> proteico aumentado	CFTR funcional, mas instável na superfície	<i>120del/23</i>	Inexistente

O primeiro fármaco a ser aprovado foi o ivacaftor, tendo demonstrado um grande benefício clínico em doentes com expressão residual da proteína CFTR na superfície celular. Foi aprovado em 2012 para doentes com 12 ou mais anos, portadores de pelo menos uma cópia da mutação *G551D*, após ter demonstrado, *in vitro*, um aumento de 10,6% no ppFEV1 (*percent predicted forced expiratory volume in 1 second*), uma redução de 55% nas exacerbações pulmonares, mais 8,6 pontos no *score* respiratório do CFQ-R (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised que, avalia o *outcome* relatado pelo doente), um aumento médio de 2,7 kg no peso e uma redução de 48,1 mmol/L na concentração de Cl<sup>-</sup> no suor.<sup>39</sup> Posteriormente, foram realizados outros estudos que permitiram alargar a sua indicação a doentes com idade superior a quatro meses e a outras variantes causadoras de doença (Fig. 1).<sup>35</sup>

Apesar de estudos *in vitro* terem demonstrado que doentes com a mutação *F508del* respondem ao ivacaftor, tal resultado não teve tradução *in vivo*.<sup>40</sup> Neste sentido tornou-se necessário associá-lo a outra molécula que atuasse no aumento do número de proteínas que atinge a superfície celular, ou seja, um corretor.<sup>6</sup>

O lumacaftor foi o primeiro corretor a ser licenciado (em 2015) para homocigóticos *F508del*, com 12 ou mais anos, em associação com o ivacaftor. Com esta associação, foi observado um aumento de 3% a 4% no ppFEV1, uma diminuição significativa na concentração de Cl<sup>-</sup>, um aumento de 0,24 a 0,28 no IMC e uma redução de 30% a 39% do número de exacerbações, em homocigóticos para *F508del*, que demonstraram consistência durante 48 semanas.<sup>41</sup> Contudo, foram descritos alguns efeitos adversos a nível respiratório, tais como sensação de aperto no peito e disp-

neia, e interações medicamentosas, principalmente com antibióticos e contraceptivos orais.<sup>1</sup>

Estudos desenvolvidos posteriormente permitiram alargar a indicação desta associação dupla a crianças com um ano ou mais, nos Estados Unidos da América (EUA), apresentando benefícios clínicos sobreponíveis à idade adulta e efeitos adversos semelhantes (Fig. 1).<sup>1</sup>

A associação tezacaftor/ivacaftor demonstrou eficácia clínica sobreponível à da associação anterior, mas com melhor farmacocinética e tolerância, verificando-se uma menor taxa de efeitos adversos.<sup>36,42,43</sup>

Mais recentemente, à associação tezacaftor/ivacaftor foi adicionado outro corretor (com diferente mecanismo e local de ação), o elexacaftor, numa tentativa de obter um efeito sinérgico, aumentando a eficácia da terapêutica. Em dois estudos realizados em doentes homocigóticos *F508del* e heterocigóticos *F508del* e função mínima demonstrou-se um aumento médio de 10,4% e 13,9% no ppFEV1, uma melhoria de 16 e 17,5 pontos no *score* CFQ-R (no qual as pontuações variam de 0 a 100, correspondendo uma pontuação mais alta a uma maior qualidade de vida em relação ao estado respiratório), uma redução de 45,1 mmol/L e 42,2 mmol/L na concentração de Cl<sup>-</sup>, uma redução de 43,4% e 63% nas exacerbações e melhorias significativas no IMC. Estes resultados levaram à aprovação, em 2019, desta associação tripla em doentes com 12 anos ou mais, com pelo menos uma mutação *F508del* (Fig. 1).<sup>36,44</sup> Posteriormente, foram desenvolvidos novos estudos, tendo a sua aprovação sido alargada, nos EUA, para crianças a partir dos dois anos e também para outras mutações com resposta *in vitro*.<sup>45</sup>

Novos estudos têm sido realizados, com o objetivo de



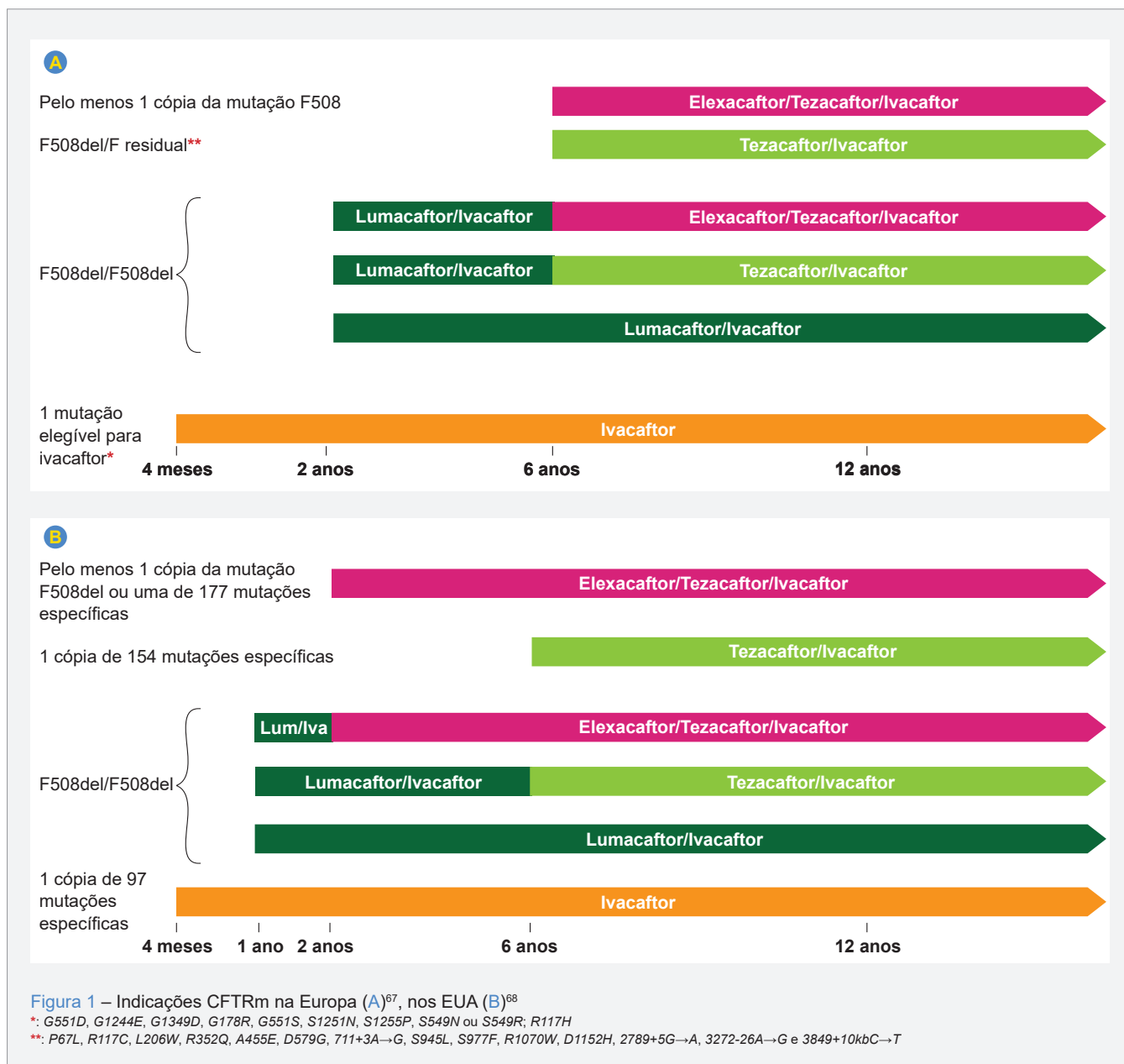


Figura 1 – Indicações CFTRm na Europa (A)<sup>67</sup>, nos EUA (B)<sup>68</sup>

\*: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R, R117H

\*\*.: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G e 3849+10kbc→T

desenvolver agentes moduladores de maior eficácia clínica e tolerância e menos interações farmacológicas.<sup>8</sup>

### IMPACTO DOS MODULADORES NA INFEÇÃO RESPIRATÓRIA CRÓNICA

A infeção pulmonar crónica é um dos maiores contribuidores para a morbilidade, mortalidade e baixa qualidade de vida dos doentes com FQ.<sup>33</sup> Assim, é fundamental a investigação e desenvolvimento de novas medidas de tratamento e erradicação dos agentes responsáveis pela infeção crónica.

Embora a maioria dos ensaios clínicos dos moduladores não tenham incluído a análise de resultados microbiológicos, é importante analisar os potenciais efeitos destes novos fármacos no controlo da infeção pulmonar. No entanto, a maioria dos dados publicados até ao momento são relativos ao ivacaftor, existindo pouca informação relativamente ao efeito das associações dupla e tripla na infeção crónica.<sup>4</sup>

Existem evidências que sugerem que os moduladores apresentam atividade antimicrobiana direta contra *S. aureus* e *Streptococcus pneumoniae*.<sup>46</sup> Como estruturalmente o

ivacaftor assemelha-se às quinolonas, pensa-se que tenha atividade antibacteriana contra certos patógenos por meio da interrupção da replicação do DNA bacteriano.<sup>47</sup>

Reznikov *et al* analisaram, *in vitro*, o efeito do ivacaftor nos agentes mais frequentemente envolvidos na infeção crónica. Apesar de se ter observado uma redução da bioluminescência e das unidades formadoras de colónias (UFC) de *S. aureus* e *P. aeruginosa*, de forma semelhante ao que ocorre com a vancomicina e a ciprofloxacina, respetivamente, não se verificou eficácia na inibição do crescimento de outras espécies gram-positivas e não foi possível estabelecer concentrações inibitórias mínimas para nenhum gram-negativo testado.<sup>46</sup>

De acordo com estudos *in vitro*, uma concentração superior a 1 µg/mL é necessária para a atividade antimicrobiana do ivacaftor. Porém, quando avaliadas *in vivo*, as concentrações na expetoração rondavam os 0,10 ± 0,03 µg/mL, não sendo provavelmente suficientes para exercer a atividade antimicrobiana direta.<sup>4</sup>

Apesar de ter sido demonstrado que o ivacaftor não atravessa as membranas altamente hidrofóbicas das bactérias Gram negativas, a associação de antibióticos aos moduladores demonstrou, *in vitro*, ter um efeito sinérgico na morte da *P. aeruginosa*. Verificou-se uma redução na contagem bacteriana em 100 UFC/mL num estudo em que estes foram associados à polimixina B.<sup>4</sup> Houve, ainda, alguns efeitos positivos na associação de moduladores com ceftriaxone, linezolid, ciprofloxacina e vancomicina, no *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *S. pneumoniae*. Este resultado contribui para a hipótese colocada por alguns autores de que os antibióticos possibilitam a permeabilização da membrana bacteriana e, conseqüentemente, a entrada dos moduladores, permitindo que estes exerçam algum efeito antimicrobiano direto.<sup>4</sup>

Um estudo observacional retrospectivo avaliou 12 indivíduos com mutação *G551D* e infeções crónicas das vias aéreas antes e depois do tratamento com ivacaftor, tendo demonstrado uma redução da concentração bacteriana de, principalmente, *P. aeruginosa* na expetoração, 48 horas após o tratamento. No entanto, nenhum doente foi consistentemente negativo, tendo sido detetado um aumento gradual da densidade bacteriana após um ano.<sup>47,48</sup>

Do mesmo modo, Durfey *et al* avaliaram a associação do ivacaftor com um tratamento antibiótico em indivíduos com a mutação *R117H*. Os doentes infetados por *P. aeruginosa* foram tratados durante duas semanas com dois antibióticos endovenosos (meropenem, tobramicina, colistina ou ceftazidima), seguidas de ciprofloxacina oral e colistina inalada durante três meses. Os doentes infetados por *S. aureus* receberam 3,5 meses de flucloxacilina. Foi observada uma diminuição em 10 vezes na densidade bacteriana de *P. aeruginosa* e *S. aureus* em três semanas. Contudo,

apenas 1/5 dos infetados por *P. aeruginosa* e 1/7 dos infetados por *S. aureus* se tornaram persistentemente negativos.<sup>49</sup>

O estudo GOAL (*G551D Observational Study*) analisou 153 doentes com seis ou mais anos e pelo menos uma cópia da mutação *G551D*, durante seis meses, tendo relatado uma diminuição de 21,5% dos doentes infetados por *P. aeruginosa*, após um ano de tratamento com ivacaftor. Apesar da diversidade bacteriana da expetoração não ter mudado significativamente, a abundância relativa combinada de agentes bacterianos comuns na FQ teve uma diminuição de 13,9%.<sup>50</sup>

Um estudo baseado na análise de dados dos registos dos EUA (805 doentes tratados com ivacaftor), de 2011 a 2016, e de registos do Reino Unido (293 doentes), de 2012 a 2016, relatou uma tendência favorável na prevalência de *P. aeruginosa*, passando de 56,5% para 45,1% e de 63,2% para 38,9%, respetivamente.<sup>51</sup>

De igual forma, na análise de dados dos registos dos EUA e do Reino Unido em 2014, que incluiu 1256 e 411 doentes tratados com ivacaftor, respetivamente, os doentes apresentaram menor prevalência de microrganismos como *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Staphylococcus aureus* resistente à metilina e *Aspergillus spp.*<sup>2</sup>

Uma outra análise dos registos de FQ no Reino Unido entre 2011 e 2016 mostrou que os doentes tratados com ivacaftor apresentavam uma redução de 32% na prevalência de *P. aeruginosa*, precoce e sustentada, que parecia ser secundária ao aumento da *clearance* mucociliar. Paralelamente, relataram uma diminuição da prevalência de *S. aureus* e *Aspergillus spp.*, mas não do complexo *Burkholderia cepacia*.<sup>52</sup>

Relativamente ao efeito ocorrido no microbioma das vias aéreas, foi demonstrado que o lumacaftor promove a produção de espécies reativas de oxigénio, que causam a morte direta das bactérias por indução do *stress* oxidativo.<sup>4</sup>

O efeito da associação lumacaftor/ivacaftor no microbioma foi avaliado num estudo longitudinal observacional que incluiu 20 doentes homocigóticos para *F508del*, relatando uma alteração moderada e temporária no microbioma pulmonar, caracterizada principalmente pela diminuição da prevalência de *P. aeruginosa* na expetoração.<sup>53</sup>

Adicionalmente, um estudo de 48 semanas avaliou doentes de 69 centros nos EUA, Canadá e Europa, com idades entre os 18 e 30 anos, tendo demonstrado que o tratamento com tezacaftor/ivacaftor em crianças com FQ restaura a diversidade bacteriana para uma composição semelhante à dos controlos não-FQ da mesma idade,<sup>54</sup> com resultados semelhantes aos encontrados com o tratamento com ivacaftor em monoterapia.

Um estudo que analisou o microbioma da expetoração de 24 doentes, antes e, em média, 150 dias após o

tratamento com a associação tripla elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, relatou um aumento da diversidade, redução geral dos agentes isolados e alteração positiva no microbioma das vias aéreas.<sup>55</sup>

Estes resultados positivos sugerem que os moduladores alteram as interações hospedeiro-patógeno, podendo ser benéficas para a composição do microbioma, ao reduzir a incidência de infeção aguda e, assim, diminuir a taxa de declínio pulmonar. No entanto, o pulmão de um doente com FQ abriga uma infinidade de micróbios, incluindo fungos e vírus e, por isso, pensa-se que o efeito dos moduladores não se limite às bactérias.<sup>4</sup>

Estudos que utilizaram registos de bancos de dados relataram um papel benéfico do ivacaftor na colonização por *Aspergillus*.<sup>2,52</sup> Contudo, De Jong *et al* relataram que o tratamento com ivacaftor e com ivacaftor/lumacaftor não teve impacto direto na resposta antiviral ao rinovírus em células epiteliais das vias aéreas,<sup>56-58</sup> sendo necessária uma maior investigação nesta área.

De acordo com os resultados aqui relatados podemos constatar que a literatura atual nem sempre é consensual, existindo estudos que mostram uma diminuição da positividade da cultura de *P. aeruginosa*, mas menos frequentemente de outros patógenos, como *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. maltophilia* ou *Aspergillus spp*.<sup>59</sup> No entanto, a maioria dos estudos existentes demonstrou uma diminuição do número de culturas positivas e os estudos de microbioma demonstraram que o perfil microbiano, após a terapêutica com ivacaftor, passa a ser mais semelhante ao dos indivíduos saudáveis, compatível com doença menos grave.

Os moduladores, através da correção do canal de Cl<sup>-</sup>, permitem a melhoria da *clearance* mucociliar, reduzindo o muco acumulado nas vias aéreas. Sendo este último o principal fator desencadeador de infeção crónica e inflamação na FQ, é expectável que o efeito da terapia moduladora possa reduzir a carga bacteriana de patógenos típicos da FQ, como a *P. aeruginosa*.<sup>60</sup> Foi também demonstrado que atuavam nas células inflamatórias, inibindo a produção de citocinas pró-inflamatórias como a IL-18.<sup>61</sup>

O aumento bacteriano após o tratamento prolongado com o ivacaftor observado em alguns estudos leva-nos a questionar se as bactérias terão estratégias semelhantes à resistência antimicrobiana (bombas de efluxo) para se protegerem dos moduladores.<sup>4</sup> Visto que os moduladores melhoram a atividade dos canais iónicos, seria de esperar que influenciasses os canais iónicos bacterianos, aumentando a remoção de antimicrobianos e contribuindo para a infeção.<sup>4,62-64</sup> No entanto, até o momento, as evidências sugerem que não há relação negativa entre moduladores e antibióticos, demonstrando não haver alteração na suscetibilidade da *P. aeruginosa* a antibióticos, quando em combinação com ivacaftor.<sup>4</sup>

Existem várias explicações para o facto de os resultados dos estudos que avaliaram o impacto dos moduladores na infeção pulmonar crónica não serem consensuais. Uma explicação é a *P. aeruginosa* poder limitar a eficiência dos moduladores através da produção de exoprodutos, diminuindo o efeito dos corretores tezacaftor e lumacaftor.<sup>65,66</sup> Outras causas poderão ser as diferentes metodologias utilizadas nos estudos, diferenças no grau de gravidade e idade dos doentes, bem como a adesão à terapêutica crónica.<sup>8,38</sup> De salientar também que a maioria dos estudos realizados até ao momento são observacionais, retrospectivos, baseados na análise de registos e também muitos correspondem a estudos *in vitro*, sendo importante realizar estudos prospetivos desenhados para a questão do papel dos moduladores na colonização/infeção bacteriana.

## CONCLUSÃO

A infeção pulmonar crónica causada pela acumulação de agentes patogénicos e secreções espessas por disfunção da proteína CFTR é um dos principais contribuidores para a maior morbidade, mortalidade e baixa qualidade de vida verificada nos doentes com FQ.

Foram desenvolvidos estudos que levaram à aprovação de quatro combinações de fármacos moduladores da CFTR (ivacaftor, lumacaftor/ivacaftor, tezacaftor/ivacaftor e elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor), que atuam diretamente no defeito funcional da proteína, melhorando a função ou aumentando a quantidade de proteína produzida e que atinge a membrana celular. No geral, demonstraram um efeito positivo na fisiopatologia da FQ, melhorando a função pulmonar, o IMC, a taxa de exacerbações, a concentração de Cl<sup>-</sup> e a qualidade de vida.

Posteriormente, diferentes estudos avaliaram a eficácia destes moduladores, principalmente do ivacaftor, no controlo da infeção crónica, visto ser uma questão essencial na gestão do doente com FQ.

A maioria dos estudos descritos nesta revisão demonstrou uma diminuição da carga bacteriana patogénica, principalmente de *P. aeruginosa* (o agente microbiano mais preponderante na idade adulta e associado a pior prognóstico) e uma aproximação do microbioma ao dos indivíduos saudáveis, o que pode traduzir um impacto positivo dos moduladores na infeção e inflamação. Adicionalmente, também foi demonstrado um efeito benéfico do ivacaftor na colonização por *Aspergillus*.

Assim, apesar da evidência relatada até ao momento globalmente sugerir uma incapacidade de os moduladores erradicarem os patógenos, sobretudo em indivíduos com doença pulmonar estabelecida, os resultados são promissores, esperando-se que possa haver uma relação positiva entre o impacto no microbioma pulmonar e a evolução clínica.

## CONTRIBUTO DOS AUTORES

JR: Redação do manuscrito, revisão temática.  
RB, GF, AA: Revisão crítica 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 os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

## CONFLITOS DE INTERESSE

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

## FONTES DE FINANCIAMENTO

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

## REFERÊNCIAS

- Meoli A, Fainardi V, Deolmi M, Chiopris G, Marinelli F, Caminiti C, et al. State of the art on approved cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators and triple-combination therapy. *Pharmaceuticals*. 2021;14:928.
- Bessonova L, Volkova N, Higgins M, Bengtsson L, Tian S, Simard C, et al. Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor. *Thorax*. 2018;73:731-40.
- Bierlaagh MC, Muilwijk D, Beekman JM, van der Ent CK. A new era for people with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 2021;180:2731-9.
- Harvey C, Weldon S, Elborn S, Downey DG, Taggart C. The effect of CFTR modulators on airway infection in cystic fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23:3513.
- Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: the changing face of cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Front Pharmacol*. 2019;10:1662.
- Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2021;397:2195-211.
- Haq I, Almulhem M, Soars S, Poulton D, Brodrie M. Precision medicine based on CFTR genotype for people with cystic fibrosis. *Pharmgenomics Pers Med*. 2022;15:91-104.
- King JA, Nichols AL, Bentley S, Carr SB, Davies JC. An update on CFTR modulators as new therapies for cystic fibrosis. *Paediatr Drugs*. 2022;24:321-33.
- Brochiero E, Dagenais A, Privé A, Berthiaume Y, Grygorczyk R. Evidence of a functional CFTR Cl(-) channel in adult alveolar epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004;287:L382-92.
- Kirwan L, Fletcher G, Harrington M, Jeleniewska P, Zhou S, Casserly B, et al. Longitudinal trends in real-world outcomes after initiation of ivacaftor. A cohort study from the Cystic Fibrosis Registry of Ireland. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16:209-16.
- Leigh MW, Kylander JE, Yankaskas JR, Boucher RC. Cell proliferation in bronchial epithelium and submucosal glands of cystic fibrosis patients. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1995;12:605-12.
- Ballard ST, Trout L, Beböck Z, Sorscher EJ, Crews A. CFTR involvement in chloride, bicarbonate, and liquid secretion by airway submucosal glands. *Am J Physiol*. 1999;277:L694-9.
- McShane D, Davies JC, Wodehouse T, Bush A, Geddes D, Alton EW. Normal nasal mucociliary clearance in CF children: evidence against a CFTR-related defect. *Eur Respir J*. 2004;24:95-100.
- Muhlebach MS, Stewart PW, Leigh MW, Noah TL. Quantitation of inflammatory responses to bacteria in young cystic fibrosis and control patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:186-91.
- Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, Accurso FJ, Riches DW. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:1075-82.
- Wagener JS, Kahn TZ, Copenhaver SC, Accurso FJ. Early inflammation and the development of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol Suppl*. 1997;16:267-8.
- Dean TP, Dai Y, Shute JK, Church MK, Warner JO. Interleukin-8 concentrations are elevated in bronchoalveolar lavage, sputum, and sera of children with cystic fibrosis. *Pediatr Res*. 1993;34:159-61.
- Tabary O, Zahm JM, Hinnrasky J, Couetil JP, Cornillet P, Guenounou M, et al. Selective up-regulation of chemokine IL-8 expression in cystic fibrosis bronchial gland cells in vivo and in vitro. *Am J Pathol*. 1998;153:921-30.
- Bonfield TL, Konstan MW, Burfeind P, Panuska JR, Hilliard JB, Berger M. Normal bronchial epithelial cells constitutively produce the anti-inflammatory cytokine interleukin-10, which is downregulated in cystic fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1995;13:257-61.
- Wooldridge JL, Deutsch GH, Sontag MK, Osberg I, Chase DR, Silkoff PE, et al. NO pathway in CF and non-CF children. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37:338-50.
- Konstan MW, Hilliard KA, Norvell TM, Berger M. Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:448-54.
- Birrer P, McElvaney NG, Rudeberg A, Sommer CW, Liechti-Gallati S, Kraemer R, et al. Protease-antiprotease imbalance in the lungs of children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:207-13.
- DiMango E, Zar HJ, Bryan R, Prince A. Diverse *Pseudomonas aeruginosa* gene products stimulate respiratory epithelial cells to produce interleukin-8. *J Clin Invest*. 1995;96:2204-10.
- Roum JH, Buhl R, McElvaney NG, Borok Z, Crystal RG. Systemic deficiency of glutathione in cystic fibrosis. *J Appl Physiol*. 1993;75:2419-24.
- Koller DY, Urbanek R, Götz M. Increased degranulation of eosinophil and neutrophil granulocytes in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:629-33.
- Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med*. 2020;8:65-124.
- Harrison F. Microbial ecology of the cystic fibrosis lung. *Microbiology*. 2007;153:917-23.
- de Campo R, Morosini MI, de la Pedrosa EG, Fenoll A, Muñoz-Almagro C, Máz L, et al. Population structure, antimicrobial resistance, and mutation frequencies of *Streptococcus pneumoniae* isolates from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol*. 2005;43:2207-14.
- Román F, Cantón R, Pérez-Vázquez M, Baquero F, Campos J. Dynamics of long-term colonization of respiratory tract by *Haemophilus influenzae* in cystic fibrosis patients shows a marked increase in hypermutable strains. *J Clin Microbiol*. 2004;42:1450-9.
- Silva Filho LV, Ferreira F de A, Reis FJ, Britto MC, Levy CE, Clark O, et al. *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: scientific evidence regarding clinical impact, diagnosis, and treatment. *J Bras Pneumol*. 2013;39:495-512.
- Smith EE, Buckley DG, Wu Z, Saenphimmachak C, Hoffman LR, D'Argenio DA, et al. Genetic adaptation by *Pseudomonas aeruginosa* to the airways of cystic fibrosis patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:8487-92.
- Govan JR, Brown AR, Jones AM. Evolving epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and the *Burkholderia cepacia* complex in



- cystic fibrosis lung infection. *Future Microbiol.* 2007;2:153-64.
33. Blanchard AC, Waters VJ. Microbiology of cystic fibrosis airway disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40:727-36.
  34. Oliver A, Alarcón T, Caballero E, Cantón R. Diagnóstico microbiológico de la colonización-infección broncopulmonar en el paciente con fibrosis quística. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:89-104.
  35. Bardin E, Pastor A, Semeraro M, Golec A, Hayes K, Chevalier B, et al. Modulators of CFTR. Updates on clinical development and future directions. *Eur J Med Chem.* 2021;213:113195.
  36. Tewkesbury DH, Robey RC, Barry PJ. Progress in precision medicine in cystic fibrosis: a focus on CFTR modulator therapy. *Breathe.* 2021;17:210112.
  37. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, et al. Tezacaftor-ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2017;377:2024-35.
  38. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single phe508del allele. *N Engl J Med.* 2019;381:1809-19.
  39. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med.* 2011;365:1663-72.
  40. Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, Li H, Yen K, Ordoñez CL, et al. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest.* 2012;142:718-24.
  41. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 2015;373:220-31.
  42. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N Engl J Med.* 2017;377:2013-23.
  43. Walker S, Flume P, McNamara J, Solomon M, Chilvers M, Chmiel J, et al. A phase 3 study of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 through 11 years with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2019;18:708-13.
  44. Heijerman HG, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394:1940-8.
  45. Mall MA, Brugha R, Gartner S, Legg J, Moeller A, Mondejar-Lopez P, et al. Efficacy and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis heterozygous for f508del and a minimal function mutation: a phase 3b, randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206:1361-9.
  46. Reznikov LR, Abou Alaiwa MH, Dohrn CL, Gansemer ND, Diekema DJ, Stoltz DA, et al. Antibacterial properties of the CFTR potentiator ivacaftor. *J Cyst Fibros.* 2014;13:515-9.
  47. Heeb S, Fletcher MP, Chhabra SR, Diggle SP, Williams P, Cámara M. Quinolones: from antibiotics to autoinducers. *FEMS Microbiol Rev.* 2011;35:247-74.
  48. Hisert KB, Heltshe SL, Pope C, Jorth P, Wu X, Edwards RM, et al. Restoring cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function reduces airway bacteria and inflammation in people with cystic fibrosis and chronic lung infections. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:1617-28.
  49. Durfey SL, Pipavath S, Li A, Vo AT, Ratjen A, Carter S, et al. Combining ivacaftor and intensive antibiotics achieves limited clearance of cystic fibrosis infections. *mBio.* 2021;12:e0314821.
  50. Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T, Donaldson SH, Borowitz D, Gelfond D, et al. Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G551D-mediated cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:175-84.
  51. Volkova N, Moy K, Evans J, Campbell D, Tian S, Simard C, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: data from national US and UK registries. *J Cyst Fibros.* 2020;19:68-79.
  52. Frost FJ, Nazareth DS, Charman SC, Winstanley C, Walshaw MJ. Ivacaftor is associated with reduced lung infection by key cystic fibrosis pathogens. a cohort study using national registry data. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16:1375-82.
  53. Neerincx AH, Whiteson K, Phan JL, Brinkman P, Abdel-Aziz MI, Weersink EJ, et al. Lumacaftor/ivacaftor changes the lung microbiome and metabolome in cystic fibrosis patients. *ERJ Open Res.* 2021;7:731-2020.
  54. Elborn JS, Ahuja S, Springman E, Mershon J, Grosswald R, Rowe SM. EMPIRE-CF: a phase II randomized placebo-controlled trial of once-daily, oral acebilustat in adult patients with cystic fibrosis - study design and patient demographics. *Contemp Clin Trials.* 2018;72:86-94.
  55. Sosinski LM, H CM, Neugebauer KA, Ghunaim LJ, Guziar DV, Castillo-Bahena A, et al. A restructuring of microbiome niche space is associated with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor therapy in the cystic fibrosis lung. *J Cyst Fibros.* 2022;21:996-1005.
  56. Loughlin DW, Coughlan S, De Gascun CF, McNally P, Cox DW. The role of rhinovirus infections in young children with cystic fibrosis. *J Clin Virol.* 2020;129:104478.
  57. van Ewijk BE, van der Zalm MM, Wolfs TF, Fleer A, Kimpen JL, Wilbrink B, et al. Prevalence and impact of respiratory viral infections in young children with cystic fibrosis: prospective cohort study. *Pediatrics.* 2008;122:1171-6.
  58. De Jong E, Garratt LW, Looi K, Lee AH, Ling KM, Smith ML, et al. Ivacaftor or lumacaftor/ivacaftor treatment does not alter the core of airway epithelial gene response to rhinovirus. *J Cyst Fibros.* 2021;20:97-105.
  59. Mayer-Hamblett N, Ramsey BW, Kulasekara HD, Wolter DJ, Houston LS, Pope CE, et al. *Pseudomonas aeruginosa* phenotypes associated with eradication failure in children with cystic fibrosis. *Clin Infect Dis.* 2014;59:624-31.
  60. Yi B, Dalpke AH, Boutin S. Changes in the cystic fibrosis airway microbiome in response to cfr modulator therapy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:548613.
  61. Jarosz-Griffiths HH, Scambler T, Wong CH, Lara-Reyna S, Holbrook J, Martinon F, et al. Different CFTR modulator combinations downregulate inflammation differently in cystic fibrosis. *Elife.* 2020;9:e54556.
  62. Soto SM. Role of efflux pumps in the antibiotic resistance of bacteria embedded in a biofilm. *Virulence.* 2013;4:223-9.
  63. Cho DY, Lim DJ, Mackey C, Skinner D, Zhang S, McCormick J, et al. Ivacaftor, a cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator, enhances ciprofloxacin activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Rhinol Allergy.* 2019;33:129-36.
  64. Schneider EK, Reyes-Ortega F, Wilson JW, Kotsimbos T, Keating D, Li J, et al. Development of HPLC and LC-MS/MS methods for the analysis of ivacaftor, its major metabolites and lumacaftor in plasma and sputum of cystic fibrosis patients treated with ORKAMBI or KALYDECO. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2016;1038:57-62.
  65. Maillé É, Ruffin M, Adam D, Messaoud H, Lafayette SL, McKay G, et al. Quorum sensing down-regulation counteracts the negative impact of *Pseudomonas aeruginosa* on CFTR channel expression, function and rescue in human airway epithelial cells. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:470.
  66. Laselva O, Stone TA, Bear CE, Deber CM. Anti-Infectives restore ORKAMBI® rescue of f508del-CFTR function in human bronchial epithelial cells infected with clinical strains of *P. aeruginosa*. *Biomolecules.* 2020;10:334.
  67. European Medicines Agency. Kalydeco. [consultado 2023 ago 06]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kalydeco>.
  68. Cystic Fibrosis Foundation. CFTR modulator therapies. [consultado 2023 ago 06]. Disponível em: <https://www.cff.org/managing-cf/cftr-modulator-therapies>.

## Leishmaniose Visceral em Doente Imunocompetente: Relato de um Caso

### Visceral Leishmaniasis in an Immunocompetent Patient: A Case Report

Miguel RODRIGUES MONTEIRO<sup>1</sup>, João Tiago SERRA<sup>1</sup>, Filipa GOMES<sup>2</sup>, Joaquim TINOCO<sup>3</sup>  
Acta Med Port 2023 Dec;36(12):835-840 • <https://doi.org/10.20344/amp.19010>

#### RESUMO

A leishmaniose é uma doença parasitária transmitida através da picada de flebotomíneos fêmea e que ocorre em regiões de clima tropical e subtropical. A leishmaniose visceral é a forma mais grave da doença, com uma mortalidade de 95% aos dois anos de infeção, quando não tratada. A leishmaniose visceral associa-se frequentemente a estados de imunossupressão, sendo a coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana o mais prevalente. A maioria dos casos de leishmaniose visceral é causada pelas espécies *Leishmania donovani* e *Leishmania infantum*, sendo esta última a espécie endémica na bacia do Mediterrâneo. Em Portugal, o número de casos reportados de leishmaniose visceral tem vindo a diminuir nos últimos anos, sendo que entre 2017 e 2021 foram reportados 15 casos. Os autores apresentam um caso de leishmaniose visceral numa doente imunocompetente, que manifestou a pêntrade clássica: febre, perda ponderal, hepatoesplenomegalia, pancitopenia e hipergamaglobulinemia. O diagnóstico foi feito pela observação de amastigotas da espécie *Leishmania infantum* no exame anatomopatológico da medula óssea e a doente foi tratada com sucesso com anfotericina B lipossómica.

**Palavras-chave:** Anfotericina B/uso terapêutico; Imunocompetência; *Leishmania infantum*; Leishmaniose Visceral

#### ABSTRACT

Leishmaniasis is a parasitic disease transmitted by the bite of female sandflies that occurs in tropical and subtropical climate regions. Visceral leishmaniasis is the most serious manifestation of the disease, leading to a 95% mortality rate after two years of infection if untreated. Visceral leishmaniasis is frequently associated with immunocompromised states, with the human immunodeficiency virus being the most prevalent. Most cases of visceral leishmaniasis are caused by the species *Leishmania donovani* and *Leishmania infantum*, the latter being the endemic species in the Mediterranean basin. In Portugal, the number of reported cases of visceral leishmaniasis has decreased in the last few years, with 15 cases reported between 2017 and 2021. The authors present a case of visceral leishmaniasis in an immunocompetent patient who manifested the classic pentad: fever, weight loss, hepatosplenomegaly, pancytopenia and hypergammaglobulinemia. The diagnosis was made by the observation of amastigotes of the *Leishmania infantum* species in the bone marrow aspirate examination, and the patient was successfully treated with liposomal amphotericin B.

**Keywords:** Amphotericin B/therapeutic use; Immunocompetence; *Leishmania infantum*; Leishmaniasis, Visceral; Liposomal amphotericin B

#### INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma antroponose causada pelo protozoário do género *Leishmania* e é transmitida através da picada de flebotomíneos fêmea do género *Phlebotomus* e *Lutzomyia*. Existem 20 espécies diferentes de *Leishmania* e a incidência anual da doença estima-se entre 0,7 a 1 milhão de novos casos, englobando as variantes cutânea (mais comum), mucocutânea e visceral (a forma mais grave da doença).<sup>1</sup> É considerada pela Organização Mundial da Saúde uma das doenças tropicais negligenciadas devido não só ao elevado subdiagnóstico, particularmente em zonas não endémicas, mas também às limitadas opções terapêuticas disponíveis e ao baixo nível de conhecimento das repercussões da doença sobre a população afetada.<sup>1</sup> O curso clínico é variável, podendo cursar desde lesões cutâneas autolimitadas até doença com envolvimento visceral, potencialmente fatal.<sup>2</sup>

A leishmaniose visceral (LV) é endémica em mais de 60 países, com uma incidência global estimada de 50 000 a 90 000 novos casos.<sup>1,2</sup> Em 2020, cerca de 90% dos novos casos reportados ocorreram no Brasil, Índia, China, Iémen

e África Oriental.<sup>2</sup> Classicamente dividida em leishmaniose do Velho ou do Novo Mundo, na primeira incluem-se as espécies características do continente Africano, Asiático, Europeu e do Médio Oriente, entre as quais a *Leishmania donovani* e *Leishmania infantum* como responsáveis pela LV.<sup>1</sup> A leishmaniose do Novo Mundo ocorre sobretudo na América Central e do Sul, sendo a *Leishmania infantum* a responsável pela forma visceral, também designada na América Latina por *Leishmania chagasi*.<sup>3</sup> Sendo a LV uma doença de declaração obrigatória, a sua subnotificação constitui um grave problema para o controlo da doença.<sup>4</sup>

#### CASO CLÍNICO

Apresenta-se o caso de uma mulher com 29 anos de idade, fumadora de cinco unidades maço/ano, sem outra história médica relevante. Recorreu ao Serviço de Urgência por febre intermitente (temperatura máxima de 40°C), calafrios, sudorese de predomínio noturno, tosse com expectoração mucosa, astenia, anorexia e perda de 10% do peso corporal (peso mínimo 60 kg) com dois meses de evolução.

1. Serviço de Medicina 2. Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca. Amadora. Portugal.

2. Serviço de Medicina Interna. Hospital CUF Sintra. Sintra. Portugal.

3. Serviço de Anatomia Patológica. Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca. Amadora. Portugal.

✉ Autor correspondente: Miguel Rodrigues Monteiro. [mmonteiro3@campus.ul.pt](mailto:mmonteiro3@campus.ul.pt)

Recebido/Received: 09/12/2022 - Aceite/Accepted: 15/05/2023 - Publicado Online/Published Online: 23/06/2023 - Publicado/Published: 04/12/2023

Copyright © Ordem dos Médicos 2023





Durante esse período, foi medicada com diferentes classes de antibióticos por diagnóstico presuntivo de pneumonia sem melhoria clínica.

A doente é natural de Abrantes, distrito de Santarém, e reside em meio rural na região de Mafra desde os 26 anos, em habitação com boas condições sanitárias, referindo contacto frequente com cães de rua. Negou contacto

com gado caprino, ovino ou bovino, consumo de laticínios não pasteurizados, picadas de insetos, comportamentos sexuais de risco no último ano, uso de drogas endovenosas ou transfusão de derivados de sangue, bem como viagens ao estrangeiro.

À admissão encontrava-se febril (39,9° C), normotensa (128/88 mmHg) e taquicárdica (139 bpm). Apresentava

Tabela 1 – Resultados laboratoriais

Variável	Valor de referência	Admissão	Alta	1 mês após tratamento	2 meses após tratamento
<b>Hematologia</b>					
Hemoglobina (g/dL)	11,5 - 16,5	7,0	8,9	12,0	14,4
VGM (fL)	79,0 - 99,0	90,6	97,0	91,9	86,8
CHGM (mg/dL)	32,0 - 36,0	31,7	30,5	32,2	32,1
Reticulócitos (%)	0,5 - 2,5	3,8	-	-	-
Leucócitos (x10 <sup>9</sup> /L)	4,0 - 11,0	2,0	3,3	6,2	8,3
Neutrófilos (x10 <sup>9</sup> /L)	1,8 - 6,9	1,3	1,6	3,1	4,7
Linfócitos (x10 <sup>9</sup> /L)	1,2 - 3,3	0,6	1,4	2,5	3,1
Monócitos (x10 <sup>9</sup> /L)	0,2 - 1,0	0,1	0,3	0,5	0,3
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	150 - 400	29	55	192	179
VS (mm/h)	< 20	120	-	-	-
<b>Coagulação</b>					
Tempo de protrombina (seg)	10,0 - 14,0	15,0	-	-	12,3
INR	< 1,2	1,4	-	-	1,2
APTT (seg)	20,6 - 29,5	37,7	-	-	32,4
<b>Bioquímica</b>					
AST (U/L)	< 32	57	36	21	18
ALT (U/L)	< 33	18	21	18	18
GGT (U/L)	< 40	48	91	24	21
Fosfatase alcalina (U/L)	35 - 105	401	498	89	68
Bilirrubina total (mg/dL)	< 1,20	2,62	1,03	0,35	0,40
LDH (U/L)	135 - 214	277	144	129	140
Creatinina (mg/dL)	0,50 - 0,90	0,59	0,76	0,69	0,77
Ureia (mg/dL)	< 50,0	18,0	27,0	21,6	25,7
PCR (mg/dL)	< 0,50	2,20	0,37	0,03	0,04
Ferritina (ng/mL)	13 - 150	898	-	-	-
Albumina (g/dL)	3,97 - 4,94	1,85	2,05	-	-
Proteínas totais (g/dL)	6,40 - 8,30	8,78	-	-	-
Albumina (%)	55,8 - 66,1	21,0	-	-	-
Alfa 1 globulina (%)	2,9 - 4,9	7,1	-	-	-
Alfa 2 globulina (%)	7,1 - 11,8	5,9	-	-	-
Beta globulina (%)	8,4 - 13,1	7,5	-	-	-
Gama globulina (%)	11,1 - 18,8	58,5	-	-	-
Relação Albumina/Globulinas	1,50 - 2,10	0,27	-	-	-

ALT: alanina aminotransferase; APTT: tempo de tromboplastina parcial activada; AST: aspartato aminotransferase; CHGM: concentração de hemoglobina globular média; INR: *international normalized ratio*; GGT: gama-glutamil transferase; LDH: lactato desidrogenase; PCR: proteína C reativa; VGM: volume globular médio.

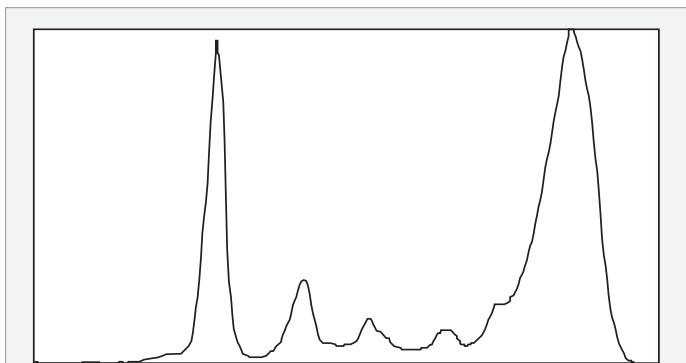


Figura 1 – Gráfico representativo da eletroforese de proteínas com hipergamaglobulinemia policlonal

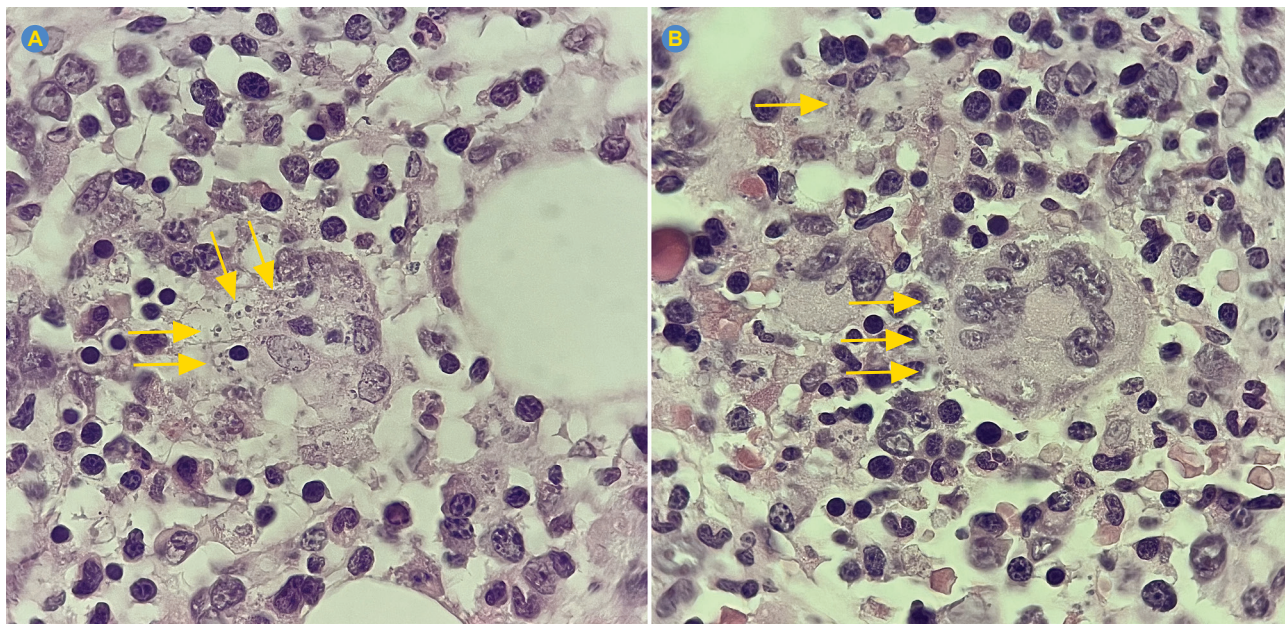
mucosas descoradas e desidratadas, escleróticas ictericas, fígado palpável 10 cm abaixo do rebordo costal, de rebordo liso, indolor à palpação, baço palpável no flanco esquerdo e edema simétrico dos membros inferiores até ao joelho. Laboratorialmente destacava-se pancitopenia, aumento dos parâmetros inflamatórios, aumento dos tempos de coagulação, citocolestase hepática (aumento da aspartato amino-

transferase e da fostatase alcalina) com hiperbilirrubinemia e hipoalbuminemia (Tabela 1). A electroforese de proteínas revelou um pico correspondente a hipergamaglobulinemia policlonal (Tabela 1, Fig. 1). O esfregaço de sangue periférico não revelou alterações. As hemoculturas e exame bacteriológico da expectoração foram negativos. As serologias para vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus de Epstein-Barr, citomegalovírus, hepatites B e C e para *Rickettsia* (*Rickettsia conorii*, *R. rickettsi* e *R. typhi*) foram negativas. A tomografia computadorizada de tórax, abdómen e pélvis revelou hepatoesplenomegalia e adenopatias latero-aórticas, as maiores com cerca de 10 mm de diâmetro curto (Fig. 2). As serologias e sequenciação de ADN por técnica de *polymerase chain reaction* (PCR) no sangue para *Leishmania* foram negativas. A doente foi submetida a biópsia medular através de punção da crista ilíaca, que revelou proliferação de histiócitos, contendo amastigotas de *Leishmania* (Fig. 3). A PCR osteomedular foi positiva para *Leishmania infantum*.

A conjugação dos achados clínicos e laboratoriais acima descritos levou ao diagnóstico de LV. A doente foi tratada



Figura 2 – Tomografia computadorizada abdominal revelando hepatomegalia e esplenomegalia (baço com dimensão de 17,8 cm no seu eixo ântero-posterior)



**Figura 3** – Biópsia osteomedular demonstrando formas amastigotas de *Leishmania* no interior de macrófagos (hematoxilina e eosina, 1000X). Setas amarelas indicam amastigotas de *Leishmania* sp.

com um esquema de anfotericina B lipossômica na dose de 3 mg/kg/dia (180 mg/dia) durante cinco dias, repetido ao 14.º e 21.º dia, num total de 21 mg/kg (1260 mg). Observou-se melhoria clínica e analítica com apirexia mantida, melhoria progressiva da hepatoesplenomegalia, resolução da pancitopenia e dos parâmetros inflamatórios (Tabela 1). Teve alta hospitalar e manteve seguimento em consulta de Medicina Interna. Após dois meses, verificou-se desaparecimento das organomegalias e normalização dos parâmetros laboratoriais (Tabela 1).

## DISCUSSÃO

Na bacia do Mediterrâneo, a LV tem como principal agente a *Leishmania infantum* transmitida pelo *Phlebotomus perniciosus* e *Phlebotomus ariasi*, constituindo o cão doméstico o principal reservatório da doença.<sup>1,4</sup> A maioria dos casos de LV ocorre em indivíduos imunocomprometidos, sendo a co-infecção por VIH o estado de imunossupressão mais frequente.<sup>1</sup> Em Portugal, entre 2000 e 2009, foram reportados 173 novos casos de LV, 66 dos quais em imunocompetentes, dos quais 46 em crianças e 20 em adultos.<sup>4</sup> A incidência anual por 100 000 habitantes em Portugal reduziu de 0,13 no período de 2005 a 2008 para 0,06 no período de 2017 a 2020, sendo que entre 2017 e 2021 foram reportados 15 casos de LV.<sup>5</sup> Estima-se que a leishmaniose assintomática seja 10 vezes mais prevalente do que a infeção sintomática.<sup>4</sup> A maioria dos casos de leishmaniose humana ocorre na Região Metropolitana de Lisboa, onde, contrariamente ao que se verifica com a leishmanio-

se canina, a incidência é maior nas zonas urbanas do que rurais. Tal pode ser explicado pela preferência zoológica do vetor associada à menor quantidade de animais em áreas urbanas.<sup>4,6</sup>

A emergência da leishmaniose em regiões endémicas, como Portugal, e em regiões não endémicas, está associada a vários fatores, entre eles os movimentos migratórios de populações provenientes de áreas endémicas, as alterações climáticas, as condições socioeconómicas e à existência de casos não tratados, de LV assintomática e de resistências dos parasitas à terapêutica. Todos estes fatores contribuem para a existência de reservatórios com potencial de transmissão da doença.<sup>1,4,7</sup> A LV é uma doença de declaração obrigatória, constituindo a sua subnotificação um grave problema para o seu controlo.<sup>4</sup>

O período de incubação em humanos varia entre as duas semanas e os oito meses, mas em casos de imunodepressão os sintomas podem aparecer anos após a infeção.<sup>1</sup> A LV está caracteristicamente associada a um padrão clássico de sinais e sintomas: febre prolongada com sudorese noturna, perda ponderal, hepatoesplenomegalia, pancitopenia e hipergamaglobulinémia. A doente reportada neste caso apresentou-se com o padrão clássico, que ocorre mais frequentemente em doentes com diagnóstico tardio.<sup>1</sup>

O diagnóstico definitivo de LV obtém-se através da observação de amastigotas no exame anatomopatológico ou cultural de tecidos (medula óssea, baço, gânglio linfático ou sangue). Estes são corpos redondos, com 1 - 4 µm de diâmetro, contendo um núcleo circular e um cinetoplasto



em forma de bacinete, normalmente encontrados no interior de macrófagos.<sup>1</sup> A identificação da espécie *Leishmania infantum* no presente caso foi possível por PCR osteomedular, um dado impossível de obter somente pelo exame anatomopatológico. A identificação da espécie tem extrema importância epidemiológica, nomeadamente para o controlo da doença e de vetores, pois cada espécie está associada a manifestações clínicas, distribuições geográficas e reservatórios principais distintos.<sup>1</sup> Quando não tratada, a LV tem uma mortalidade de 95% aos dois anos, habitualmente como resultado de infeções bacterianas secundárias, hemorragias e anemia.<sup>1,2</sup> A anfotericina B lipossómica é o tratamento de eleição para a LV, por ter melhor perfil de segurança e boas taxas de eficácia.<sup>1,8</sup> Apesar da recidiva ser menos comum nos doentes imunocompetentes, tal pode ocorrer em 5% a 10% dos casos. O seguimento destes doentes deve manter-se pelo menos durante um ano, uma vez que a maioria das recidivas ocorre entre seis a 12 meses após o tratamento.<sup>9</sup> No caso dos imunocomprometidos, o seguimento pode manter-se toda a vida ou até à reconstituição imune.<sup>8</sup> A resposta ao tratamento é baseada na clínica, sem necessidade de confirmação parasitológica. Na suspeita de recidiva, deve obter-se confirmação parasitológica.<sup>8</sup>

Não existem ainda vacinas humanas contra a leishmaniose, apesar do consenso crescente sobre a sua importância para o controlo da doença.<sup>10,11</sup> Os principais eixos na prevenção da doença assentam na evicção da exposição nocturna em áreas endémicas, no uso de repelentes e na vacinação canina.<sup>1</sup> O tratamento eficaz da doença em humanos é igualmente uma forma de controlo, uma vez que a leishmaniose não tratada constitui um reservatório com importância epidemiológica.<sup>1</sup>

## CONCLUSÃO

Reportamos um caso raro de LV adquirida em Portugal numa doente imunocompetente. Tendo em conta que se trata de uma doença potencialmente fatal e infrequente, realça-se a importância de um diagnóstico atempado, uma vez que o tratamento da doença está associado a um bom

prognóstico na maioria dos casos. A emergência da leishmaniose em Portugal torna-se cada vez mais uma possibilidade, devido principalmente aos fenómenos de globalização, às alterações climáticas, às condições socioeconómicas e à existência de casos de LV assintomática e não tratada que constituem reservatórios para a *Leishmania*.

## PRÉMIOS E APRESENTAÇÕES PRÉVIAS

O presente caso clínico foi apresentado sob o formato de poster no 18.º Congresso Europeu de Medicina Interna, nos dias 29 a 31 de agosto de 2019, em Lisboa, Portugal.

## CONTRIBUTO DOS AUTORES

MRM: Descrição do caso e discussão.

JTS, FG: Revisão crítica do trabalho.

JT: Aquisição de dados e revisão crítica do trabalho.

## 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 os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

## CONSENTIMENTO DO DOENTE

Obtido.

## CONFLITOS DE INTERESSE

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

## FONTES DE FINANCIAMENTO

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

## REFERÊNCIAS

- Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. Lancet. 2018;392:951-70.
- World Health Organization. Leishmaniasis. 2022. [consultado 2022 dez 3]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>.
- Haque L, Villanueva M, Russo A, Yuan Y, Lee EJ, Topal J, et al. A rare case of visceral leishmaniasis in an immunocompetent traveler returning to the United States from Europe. PLoS Negl Trop Dis. 2018;12:e0006727.
- Campino L, Maia C. Epidemiologia das leishmanioses em Portugal. Acta Med Port. 2010;23:859-64.
- World Health Organization. Leishmaniasis. Global Health Observatory data repository (GHRD). 2023. [consultado 2023 mar 16]. Disponível em: <https://apps.who.int/gho/data/node.main.NTDLEISH?lang=en>.
- Cortes S, Afonso M, Alves-Pires C, Campino L. Straydogs and leishmaniasis in urban areas, Portugal. Emerg Infect Dis. 2007;13:1431-2.
- Curtin JM, Aronson NE. Leishmaniasis in the United States: emerging issues in a region of low endemicity. Microorganisms. 2021;9:578.
- Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P, et al. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). Am J Trop Med Hyg. 2017;96:24-45.
- Burza S, Sinha PK, Mahajan R, Lima MA, Mitra G, Verma N, et al. Risk factors for visceral leishmaniasis relapse in immunocompetent patients following treatment with 20 mg/kg liposomal amphotericin B (Ambisome)

in Bihar, India. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8:e2536.

10. Malvolti S, Malhame M, Mantel CF, Le Rutte EA, Kaye PM. Human leishmaniasis vaccines: use cases, target population and potential

global demand. PLoS Negl Trop Dis. 2021;15:e0009742.

11. Abdellahi L, Iraj F, Mahmoudabadi A, Hejazi SH. Vaccination in leishmaniasis: a review article. Iran Biomed J. 2022;26:1-35.

## Complicated Cutaneous Leishmaniasis in a Patient under Combined Immunosuppression

### Leishmaniose Cutânea Complicada num Doente sob Imunossupressão Combinada

António CARUJO<sup>1</sup>, Joel REIS<sup>2</sup>, André SANTOS SILVA<sup>1,3</sup>, Miguel ARAÚJO ABREU<sup>1,3</sup>, António LUDGERO VASCONCELOS<sup>1,3</sup>  
*Acta Med Port* 2023 Dec;**36(12):841-845** • <https://doi.org/10.20344/amp.19446>

#### ABSTRACT

Species associated with visceral leishmaniasis, such as *L. infantum*, may be responsible for cutaneous leishmaniasis (CL), particularly in the Mediterranean region. In immunosuppressed hosts, classification as complicated CL is essential, as the risk of mucosal leishmaniasis warrants systemic therapy. We report the case of a 47-year-old male living in Portugal, with Fabry disease and receiving immunosuppressive treatment with adalimumab and methotrexate for Crohn's disease. There was no travel history outside of Europe. He presented a two-year-old, 5.5 cm plaque with a well-defined hyperkeratotic elevated border and central, painless ulceration on his back. The biopsy revealed parasites inside macrophages suggestive of *Leishmania*, and PCR identified the species as *L. infantum*. A biopsy via nasal endoscopy excluded mucosal involvement. Classification as complicated CL dictated treatment with liposomal amphotericin B and subsequent topical paramomycin. The rarity of CL in Portugal may delay its diagnosis, especially in autochthonous infections. Treatment choice is complicated by the heterogeneity of drugs available worldwide. As the global prevalence of CL increases, it is important to be aware of this diagnosis.

**Keywords:** Immunosuppression Therapy; Leishmaniasis, Cutaneous; Neglected Diseases

#### RESUMO

Espécies associadas à leishmaniose visceral, como *L. infantum*, podem ser responsáveis por leishmaniose cutânea (LC), particularmente no Mediterrâneo. Nos doentes imunodeprimidos, a classificação como LC complicada é essencial, pois o risco de leishmaniose mucosa obriga ao tratamento sistémico. Homem de 47 anos, residente em Portugal, com doença de Fabry e imunodeprimido com adalimumab e metotrexato por doença de Crohn. Sem viagens fora da Europa. Apresentava placa de 5,5 cm de bordos bem definidos, elevados, hiperqueratóticos, com ulceração central indolor há dois anos na região dorsal. A biópsia revelou parasitas em macrófagos sugestivos de *Leishmania*. *L. infantum* foi identificada por PCR. A endoscopia nasal com biópsia excluiu atingimento da mucosa. A classificação como LC complicada ditou tratamento com anfotericina B lipossómica e subsequente paramomicina tópica. A raridade da LC em Portugal pode atrasar o diagnóstico, especialmente em infeções autóctones. A escolha terapêutica é complicada pela heterogeneidade mundial nos fármacos disponíveis. Com o aumento na prevalência global da LC, é imperativo estar sensibilizado para este diagnóstico.

**Palavras-chave:** Doenças Negligenciadas; Leishmaniose Cutânea; Terapia de Imunossupressão

#### INTRODUCTION

Cutaneous leishmaniasis (CL) is caused by a protozoa of the *Leishmania* genus transmitted by the sandfly.<sup>1</sup> In the Old World, it is generally caused by *Leishmania major*, *Leishmania tropica*, or *Leishmania aethiops*, but species associated with visceral leishmaniasis may also be responsible, such as *L. infantum*, which is particularly important in the Mediterranean region.<sup>2,3</sup>

The global prevalence of CL is increasing due to many factors, including the rising number of immunosuppressed hosts.<sup>2,4</sup> Control of *Leishmania* requires a Th1-dependent cell-mediated immune response, including cytokines like TNF- $\alpha$ , meaning patients with immunosuppressive conditions are at increased risk of both primary and reactivation CL, often with atypical and more severe presentations.<sup>4,5</sup> CL in immunosuppressed hosts is classified as complicated due to the risk of mucosal leishmaniasis (ML), which can occur concurrently or following untreated CL, and is characterized by mucosal destruction and hence disfigurement.<sup>1,5,6</sup> ML is typically associated with New World infection by the

*Viannia* subgenus, but it has also been described as to Old World species, particularly among immunocompromised hosts, including *Leishmania infantum*.<sup>1,2</sup> In immunosuppressed hosts, this classification as complicated CL is essential, as systemic therapy is warranted to reduce the associated risk of ML and increase the chances of a definite cure.<sup>1,7</sup>

#### CASE REPORT

We present the case of a 47-year-old male living in Vila Real, Portugal, with Fabry disease and receiving immunosuppressive treatment with adalimumab (40 mg every two weeks) and methotrexate (10 mg per week) for Crohn's disease. He reported no travel history outside Europe, other than past visits to Italy and Hungary. The patient was referred due to a two-year-old painless enlarging lesion on his back (Fig. 1). During the physical examination we observed a 5.5 cm plaque with a well-defined hyperkeratotic elevated border and fleshy surface, with central painless ulceration,

1. Serviço de Doenças Infecciosas. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto, Portugal.

2. Serviço de Dermatologia. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto, Portugal.

3. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Universidade do Porto. Porto, Portugal.

✉ Autor correspondente: António Carujo. [u12982@chporto.min-saude.pt](mailto:u12982@chporto.min-saude.pt)

Recebido/Received: 05/12/2022 - Aceite/Accepted: 04/04/2023 - Publicado Online/Published Online: 13/10/2023 - Publicado/Publicated: 04/12/2023

Copyright © Ordem dos Médicos 2023







Figure 1 – Main lesion at the initial evaluation, a 5.5 cm plaque with a well-defined hyperkeratotic elevated border and fleshy surface, with central painless ulceration

accompanied by a second smaller ulcerated nodule and various inflammatory satellite papules.

A biopsy was performed at the border of the main ulcerative lesion. The histopathological examination revealed parasites in the amastigote form inside macrophages in the upper dermis suggestive of *Leishmania* (Fig. 2). For definite diagnosis we opted for molecular detection of parasite DNA through polymerase chain reaction (PCR), which further identified the species as *L. infantum*. Parasite isolation by *in vitro* culture is not available in our region. Due to symptoms of nasal congestion and increased secretions which could be suggestive of mucosal involvement, a nasal endoscopic examination was performed with blind biopsies that excluded ML. Peripheral blood and bone marrow PCR studies were also both negative.

This case was classified as a complicated localized CL, not only because the main lesion was greater than 5 cm in diameter, but mainly due to the host's immunosuppression. We opted for hospitalization for liposomal amphotericin B administration, 3 mg/kg for seven consecutive days (Fig. 3), followed by a weekly administration for five weeks. Adalimumab was suspended during treatment.

There was significant healing following systemic therapy, but we opted for further management of the residual lesions with local treatment with topical paromomycin (Fig. 4). Follow-up at 10 months revealed a flattening skin lesion with decreased size, improving inflammatory signs and

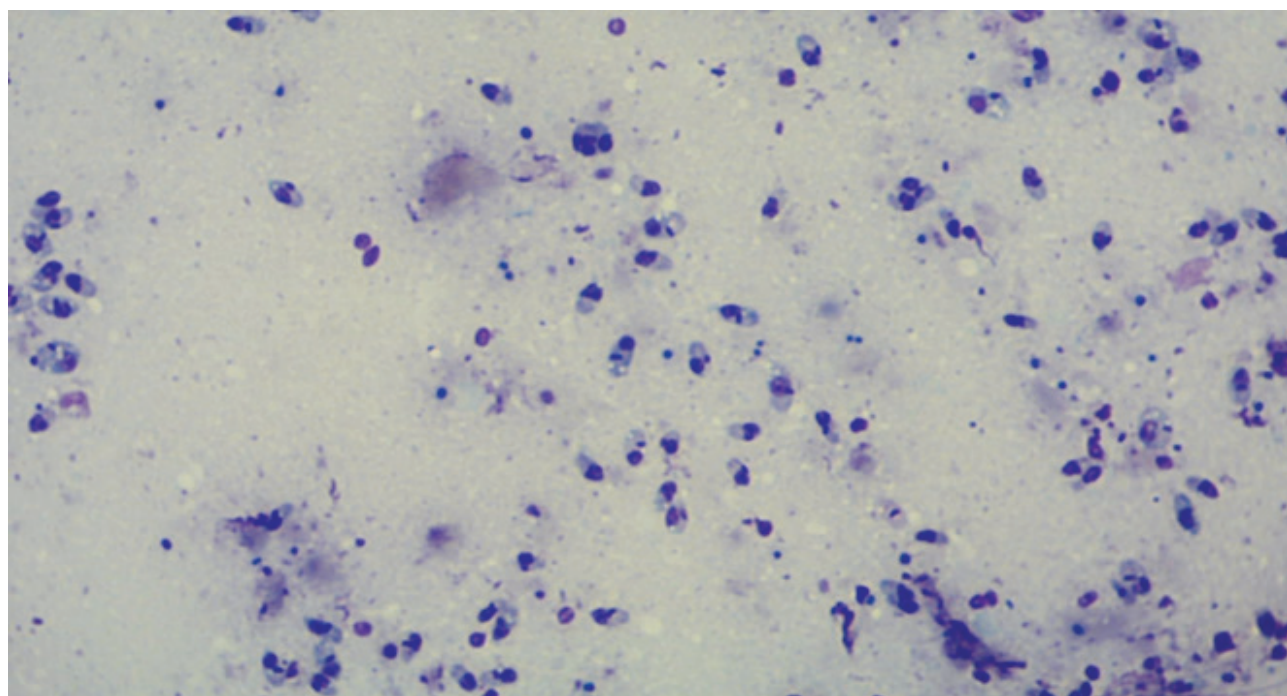


Figure 2 – Histopathology of the main lesion revealed parasites in the amastigote form inside macrophages in the upper dermis suggestive of *Leishmania*



Figure 3 – Main lesion after liposomal amphotericin B administration for seven consecutive days

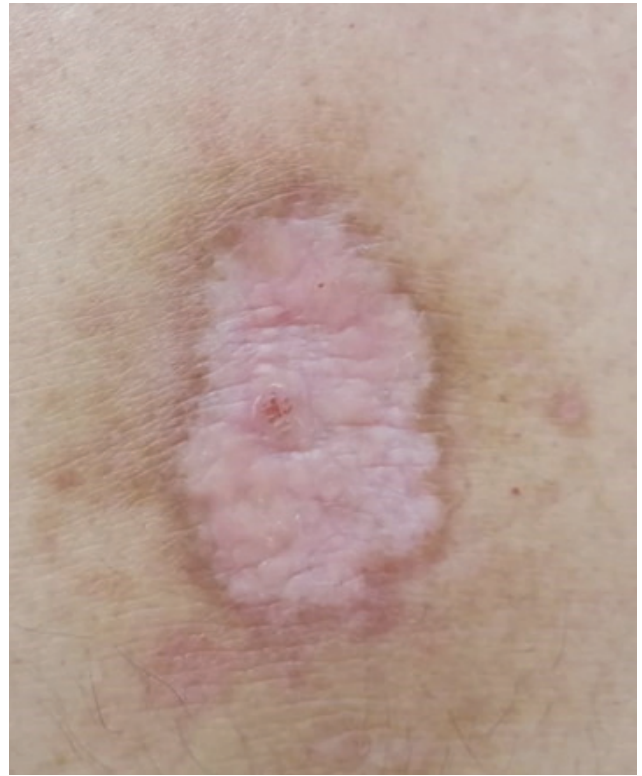


Figure 4 – Main lesion at three months follow-up, with significant healing

reepithelization of the ulcers (Fig. 5).

## DISCUSSION

Leishmaniasis is endemic in Portugal since the 1940s.<sup>3</sup> Similarly to other countries in southwestern Europe, *L. infantum* has been the only agent identified in autochthonous cases of CL.<sup>3</sup> However, in contrast to neighboring countries, CL is very rare in Portugal, which highlights the relevance of this case.<sup>3</sup>

Treatment choices are complicated by the paucity of trials, but also by the heterogeneity of drugs available worldwide.<sup>8</sup> The benefits of treatment are not limited to the reduction in the associated risk of ML but also include acceleration of skin lesion healing with decreased scarring, and reduced likelihood of recurrence, which is especially important among those immunocompromised due to the possibility of persistence of the parasite.<sup>6,7,9</sup>

Although amphotericin B deoxycholate has great efficacy against CL, its use is limited by toxicity, and liposomal amphotericin B circumvents some of these adverse effects.<sup>6</sup> Its efficacy appears to be greatest in patients with *L. infantum*.<sup>10</sup> Further studies are needed to fully evaluate its appropriate dose and duration of treatment.<sup>6</sup> Other parenteral systemic therapy options with activity demonstrated against

both Old and New World infection, but unavailable in our region, include the pentavalent antimony agents<sup>6</sup>; and pentamidine, with clinical response demonstrated in infections due to *L. infantum*, but generally used as second-line therapy due to its adverse effects.<sup>6,11</sup> Oral systemic therapy options include miltefosine, but it is not readily available in our region and has limited data regarding its efficacy for Old World CL use, even though a study has shown parasite load decline for *L. infantum*.<sup>6,12</sup> Since the azoles present limited efficacy and treatment failure is common, they are usually reserved for non-ML associated infection in which the cutaneous involvement is not amenable to local therapy.<sup>6</sup> In addition, the azoles should be tailored to the specific species, with a case report demonstrating the success of posaconazole in the treatment of *L. infantum*.<sup>6,13</sup>

Local therapy is usually considered in uncomplicated CL initially managed with clinical observation that does not heal spontaneously after six weeks.<sup>1</sup> However, it can also be used for follow-up management of complicated CL not fully healed after systemic treatment. For this, we chose topical paromomycin, which has shown therapeutic activity against both Old and New World CL ulcerative lesions, although there is no specific evidence regarding its efficacy with *L. infantum*.<sup>6,14</sup> Cryotherapy and thermotherapy are reserved for





**Figure 5** – Main lesion at ten months follow-up, a flattening skin lesion with decreased size, improving inflammatory signs and reepithelization of the ulcer

small, nonulcerated lesions of recent onset.<sup>6</sup> Intralesional therapy with pentamidine or amphotericin is another option that has been used successfully for the treatment of both Old and New World CL, in contrast to the more commonly used pentavalent antimonial drugs.<sup>15</sup>

This patient represented a challenge in many ways. First, the rarity of CL in Portugal delays its diagnosis, especially in autochthonous infections which is the most likely scenario in this case. Second, management of an immunosuppressed host has particularities, since systemic therapy is warranted. Third, the limited repertoire of drugs available in Portugal makes treatment choices even harder. As the global prevalence of CL increases, doctors worldwide should be alert to its diagnosis and subsequent classification and treatment.

## REFERENCES

1. Aronson NH, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P, Carvalho EM, et al. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis*. 2016;63:e202.
2. Aronson N. Cutaneous leishmaniasis: epidemiology and control. [cited 2022 Nov 30]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cutaneous-leishmaniasis-epidemiology-and-control>.
3. Campino L, Abranches P. Cutaneous leishmaniasis. Unusual disease in Portugal? *Acta Med Port*. 2002;15:387-90.
4. van Griensven J, Carrillo E, López-Vélez R, Lynen L, Moreno J. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:286.
5. Aronson N. Cutaneous leishmaniasis: clinical manifestations and diagnosis. [cited 2022 Nov 30]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cutaneous-leishmaniasis-clinical-manifestations-and-diagnosis>.
6. Aronson N. Cutaneous leishmaniasis: treatment. [cited 2022 Nov 30]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cutaneous-leishmaniasis-treatment>.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank Virgínia Lopes, from the Microbiology department at Centro Hospitalar Universitário do Porto, and André Coelho, from the Pathology department, for their contribution to the diagnosis and authorization for the use of Fig. 2, and António Daniel Mendes from the hospital pharmacy for his role in the treatment.

## PREVIOUS AWARDS AND PRESENTATIONS

Presentation as ePoster at the 31<sup>st</sup> ECCMID (European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) in July 2021.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

AC, ASS: Writing and critical review of the manuscript.  
JR, MAA, ALV: Critical review of the 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.

## PATIENT CONSENT

Obtained.

## COMPETING INTERESTS

ASS received payments from Gilead Sciences and Viiv Healthcare.

JR has received support from Viartis and Sanofi for attending meetings.

All other 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.

7. Solomon M, Sahar N, Pavlotzky F, Barzilai A, Jaffe CL, Nasereddin A, et al. Mucosal leishmaniasis in travelers with leishmania braziliensis complex returning to Israel. *Emerg Infect Dis.* 2019;25:642.
8. Heras-Mosteiro J, Monge-Maillo B, Pinart M, Lopez Pereira P, Reveiz L, Garcia-Carrasco E, et al. Interventions for old world cutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12:CD005067.
9. Mendonça MG, de Brito M, Rodrigues EH, Bandeira V, Jardim ML, Abath FG. Persistence of leishmania parasites in scars after clinical cure of American cutaneous leishmaniasis: is there a sterile cure? *J Infect Dis.* 2004;189:1018.
10. Guery R, Benoit H, Martin-Blondel G, Rouzaud C, Cordoliani F, Harms G, et al. Liposomal amphotericin B in travelers with cutaneous and muco-cutaneous leishmaniasis: not a panacea. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11:e0006094.
11. Hellier I, Dereure O, Tournillac I, Pratlong F, Guillot B, Dedet JP, et al. Treatment of old world cutaneous leishmaniasis by pentamidine isethionate. An open study of 11 patients. *Dermatology.* 2000;200:120-3.
12. Dorlo TP, van Thiel P, Schoone GJ, Stienstra Y, van Vugt M, Beijnen JH, et al. Dynamics of parasite clearance in cutaneous leishmaniasis patients treated with miltefosine. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5:e1436.
13. Paniz Mondolfi AE, Stavropoulos C, Gelanew T, Loucas E, Perez Alvarez AM, Benaim G, et al. Successful treatment of old world cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* with posaconazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:1774.
14. Kim DH, Chung HJ, Bleys J, Ghohestani RF. Is paromomycin an effective and safe treatment against cutaneous leishmaniasis? A meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3:e381.
15. Brito NC, Rabello A, Cota GF. Efficacy of pentavalent antimoniate intralesional infiltration therapy for cutaneous leishmaniasis: a systematic review. *PLoS One.* 2017;12:e0184777.

## Exuberant Plexiform Neurofibroma

### Neurofibroma Plexiforme Exuberante

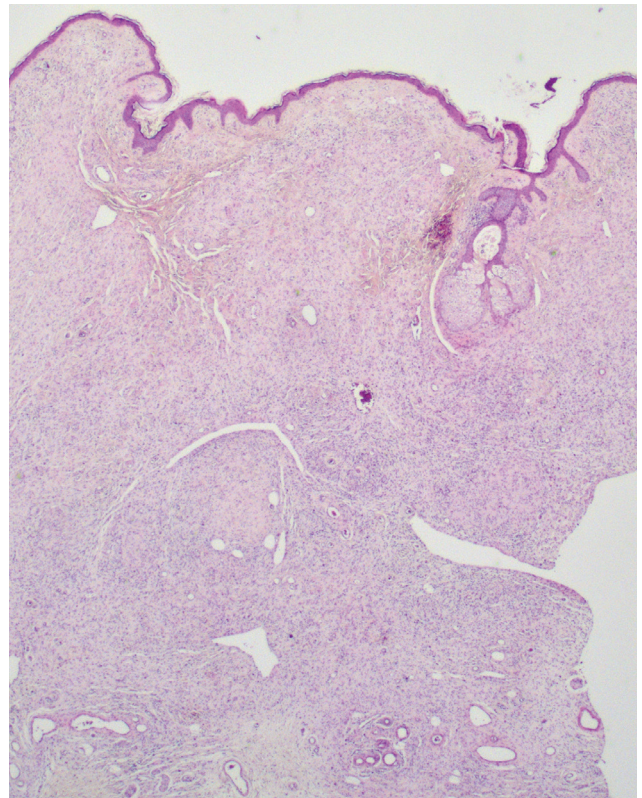
Catarina CORREIA<sup>1</sup>, Miguel REIS<sup>1,2</sup>, Paulo FILIPE<sup>1,2</sup>  
Acta Med Port 2023 Dec;36(12):846-847 • <https://doi.org/10.20344/amp.19477>

**Keywords:** Neurofibroma, Plexiform; Neurofibromatosis 1  
**Palavras-chave:** Neurofibroma Plexiforme; Neurofibromatose 1



**Figure 1** – Plexiform neurofibroma on the right thoracic region and multiple disseminated neurofibromas on the trunk and upper limbs. In the lower right corner, the plexiform neurofibroma is seen in greater detail laterally.

A 60-year-old woman with neurofibromatosis type-1 presented with a 10-year history of an asymptomatic slow-growing erythematous pedunculated tumor with 16 x 11 x 4 cm on the right thoracic region. She also had numerous neurofibromas on the trunk and upper limbs, as well as axillary and inguinal freckles (Fig. 1). On palpation of this tumor, there was a 'bag of worms'-like consistency. The biopsy of the tumor confirmed the diagnosis of plexiform neurofibroma (Fig. 2). The patient remains under follow-up



**Figure 2** – On histopathological examination, we can observe numerous large nerve fascicles embedded in a cellular matrix containing abundant mucin as well as collagen, fibroblasts, and Schwann cells (HE, x16).

at the Dermatology clinic, with no changes in the tumor or development of other neoplasms.

Plexiform neurofibromas are benign tumors of the peripheral nerve sheath seen in approximately 30% of patients with NF1. They often develop within the first two to five years of life and are commonly seen on the craniofacial region, neck, and lower extremities. They grow most rapidly during childhood and adolescence and can cause significant morbidity because of pain, disfigurement, and

1. Dermatology Department. Hospital de Santa Maria. Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte. Lisbon. Portugal.

2. Dermatology University Clinic. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisbon. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Catarina Correia. [catarinacorreia03@gmail.com](mailto:catarinacorreia03@gmail.com)

**Recebido/Received:** 13/12/2022 - **Aceite/Accepted:** 21/03/2023 - **Publicado Online/Published Online:** 19/05/2023 - **Publicado/Published:** 04/12/2023

Copyright © Ordem dos Médicos 2023





local compression. Therefore, plexiform neurofibroma growth in adulthood warrants close surveillance for possible malignant transformation. Malignant progression is considered the leading cause of mortality, occurring in 2% to 16% of cases.<sup>1,2</sup>

#### ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank João Pedro Vasconcelos of the Dermatology Department of the Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte for the photographs of the histopathological examination.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

CC: Design of the work, data acquisition, and paper drafting.

MR, PF: Critical review of the manuscript.

#### REFERENCES

1. Fisher MJ, Blakeley JO, Weiss BD, Dombi E, Ahlawat S, Akshintala S, et al. Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol.* 2022;24:1827-44.
2. Ly KI, Blakeley JO. The diagnosis and management of neurofibromatosis type 1. *Med Clin North Am.* 2019;103:1035-54.

#### 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.

#### PATIENT CONSENT

Obtained.

#### 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.

## Costs of Hip Fractures in Postmenopausal Women in Portugal: A Study from the Payer's Perspective

### Custos das Fraturas da Anca nas Mulheres Após a Menopausa em Portugal: Um Estudo da Perspetiva do Pagador

**Keywords:** Cost of Illness; Delivery of Health Care; Hip Fractures; Osteoporosis; Postmenopause  
**Palavras-chave:** Custo da Doença; Fraturas da Anca; Osteoporose; Prestação de Cuidados de Saúde; Pós-Menopausa

Dear Editor,

Osteoporosis and osteoporosis-related fractures are an important public health problem in Europe, with large economic consequences to society, like other non-communicable diseases.<sup>1</sup> Among all osteoporosis-related fractures, hip fractures are the most well-studied, as they always require hospital admission. In Europe, Portugal has the highest female/male hip fracture ratio (2.6).<sup>1</sup> Postmenopausal women are a particularly vulnerable group for osteoporosis and low-impact fractures, as menopause significantly speeds up bone loss.<sup>2</sup> A clear understanding of the economic burden of hip fractures in Portugal requires an estimation of the costs of hip fractures in postmenopausal women (i.e., women aged over 50), by focusing on direct costs from healthcare resource consumption in the first year following a fracture.

The annual number of hip fractures in Portugal was retrieved from the national Diagnosis Related Groups (DRG) dataset for 2014, which covers all hospital admissions in the Portuguese National Health Service (SNS). The number of hospitalization episodes for women aged over 50 was extracted using the diagnosis code "820 - fracture of the neck of femur" (ICD-9-CM classification), following previous studies.<sup>3</sup> Information on the standard healthcare resources used by women aged over 50 with osteoporosis who have suffered a hip fracture was obtained from an informal panel of experts (two rheumatologists, a physiatrist, and an orthopedic surgeon). The following healthcare resources were

considered: doctor visits, diagnostic tests, hospitalization, and physiotherapy. Utilization amounts were multiplied by unit costs from several sources. Specialty consultations were valued at the lowest price in the terms defined by the Central Administration of the Health System for 2021 (€39 per visit), and general practice/family medicine visits were valued at half that amount (€19.50). The costs of the remaining resources were proxied by the national tariffs practiced in the SNS.<sup>4</sup>

In 2014, there were 9 440 hospitalization episodes in SNS hospitals with hip fractures in women aged over 50. The total direct cost of hip fractures among women aged over 50 in Portugal was estimated at more than €57.5 million (Table 1). The comparison of our data with previous studies conducted in Portugal is challenging due to differences in methodologies.<sup>5</sup> Our previous work has shown that non-hip fractures in Portugal are leading to excessive healthcare costs of €74 million per year.<sup>6</sup> Nevertheless, knowledge of the direct annual costs of hip and non-hip fractures in Portugal can alert policymakers to the need to establish health indicators in primary healthcare in order to prevent these fractures (for example: reducing the proportion of adults with osteoporosis, reducing hip fractures among older adults, increasing the proportion of older adults who get screened for osteoporosis, increasing the proportion of older adults who get treated for osteoporosis after a fracture). This can be achieved through the use of clinical algorithms for fracture risk estimation, such as the FRAX<sup>®</sup>, which is a tool that stratifies individuals according to the risk of fracture and, therefore, to the need of pharmacological intervention as well.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

AB: Drafting, critical review, and approval of final version of the manuscript.

JG, CM, HC, AMR: Critical review and approval of final version of the manuscript.

**Table 1** – Healthcare resources used and total cost per female patient aged over 50 in the year following hip fracture

Type of service	Standard utilization	Total cost
- Doctor visits	2 Family Physician visits 5 Orthopedic surgery visits 3 Physiatry visits 2 Rheumatology visits	€429.00
- Medical tests	2 blood tests 1 DEXA X-rays of fracture site upon fracture Check-up X-rays in each Rheumatology consultation	€184.27
- Hospitalization	Surgery	€3 076.62
- Physiotherapy	36 sessions (ideal scenario)	€2 408.40
<b>Total per patient</b>		<b>€6 098.29</b>
<b>X Number of fractures per year</b>		<b>9 440</b>
<b>= Grand total</b>		<b>€57 567.858</b>

DEXA: bone densitometry

## 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

AB has received consulting fees or acted as a speaker for Novartis, Abbvie, Amgen and Janssen.

JG and CM have received grants from Amgen.

AMR has received unrestricted grants from Pfizer, Novartis and Amgen, received consulting fees or acted as a speaker for Amgen.

HC has no competing interests to declare.

## FUNDING

The study was supported by an unrestricted research grant from Amgen.

## REFERENCES

1. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos*. 2021;16:82.
2. Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, Greendale GA, Sowers MR, Ettinger B, et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:861-8.
3. Silva J, Linhares D, Ferreira M, Amorim N, Neves N, Pinto R. Tendências epidemiológicas das fraturas do fémur proximal na população idosa em Portugal. *Acta Med Port*. 2018;31:562.
4. Ministério da Saúde. Portaria n.º 254/2018. *Diário da República, I Série*, n.º 173 (2018/09/07), p.4497-706.
5. Marques A, Lourenço Ó, da Silva JA. The burden of osteoporotic hip fractures in Portugal: costs, health related quality of life and mortality. *Osteoporos Int*. 2015;26:2623-30.
6. Barcelos A, Gonçalves J, Mateus C, Canhão H, Rodrigues AM. Costs of incident non-hip osteoporosis-related fractures in postmenopausal women from a payer-perspective. *Osteoporos Int*. 2023 (in press). doi: 10.1007/s00198-023-06881-w.

Anabela BARCELOS<sup>1,2,3</sup>, Judite GONÇALVES<sup>1,4,5</sup>, Céu MATEUS<sup>6</sup>, Helena CANHÃO<sup>2,7</sup>, Ana Maria RODRIGUES<sup>2,8</sup>

1. Comprehensive Health Research Center. Public Health Research Centre. NOVA National School of Public Health. Universidade NOVA de Lisboa. Lisbon. Portugal.
2. EpiDoC Unit. Comprehensive Health Research Center. Public Health Research Centre. NOVA National School of Public Health. Universidade NOVA de Lisboa. Lisbon. Portugal.
3. Rheumatology Department. Centro Hospitalar do Baixo Vouga. Aveiro. Portugal.
4. School of Public Health. Imperial College London. London. United Kingdom.
5. Nova School of Business and Economics. Universidade NOVA de Lisboa. Lisbon. Portugal.
6. Faculty of Health and Medicine. Lancaster University. Lancaster. United Kingdom.
7. Rheumatology Unit. Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central. Lisbon. Portugal.
8. Rheumatology Unit. Hospital dos Lusíadas. Lisbon. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Anabela Barcelos. [barcelos.anabela@gmail.com](mailto:barcelos.anabela@gmail.com)

**Recebido/Received:** 01/08/2023 - **Aceite/Accepted:** 11/10/2023 - **Publicado/Published:** 04/12/2023

Copyright © Ordem dos Médicos 2023

<https://doi.org/10.20344/amp.20481>



## Carta ao Editor sobre a Identificação de Medicamentos Potencialmente Inapropriados entre Idosos em Ambulatório em Portugal

### Letter to the Editor on the Identification of Potentially Inappropriate Medications among Elderly Patients in Ambulatory Care in Portugal

**Palavras-chave:** Cuidados Ambulatórios; Idoso; Lista de Medicamentos Potencialmente Inapropriados; Prescrição Inapropriada  
**Keywords:** Aged; Ambulatory Care; Inappropriate Prescribing; Portugal; Potentially Inappropriate Medication List

Caro Editor,

Foi com interesse que li o artigo de Araújo *et al* intitulado 'Prevalência da Dispensa de Medicamentos em Ambulatório na População Idosa em Portugal: Um Estudo Transversal',<sup>1</sup> publicado na Acta Médica Portuguesa. O estudo investigou a prevalência e o padrão de utilização de medicamentos pelos idosos em Portugal.<sup>1</sup> A apresentação do *top 10* de consumo de medicamentos nos idosos portugueses, desagregado por sexo e grupo etário, permitiu-me utilizar a lista da união europeia de medicação potencialmente inapropriada [EU(7)-PIM List] em idosos, operacionalizada para Portugal por Rodrigues *et al* e publicada nesta mesma revista em 2021,<sup>2</sup> a esse *top 10* de medicamentos. Apresento a classificação de medicamentos potencialmente inapropriados (MPI) na Tabela 1, independente da dose, in-

dicção individual, ou estado clínico dos doentes, que não estão disponíveis.

Saliente que o objetivo desta carta não é avaliar a prevalência de MPI em Portugal, mas sim utilizar os dados apresentados no estudo de Araújo *et al*, o primeiro estudo em Portugal de dispensa de medicamentos comparticipados nas farmácias comunitárias que abrange toda a população residente em Portugal Continental,<sup>1</sup> a fim de refletir sobre as diferenças e peso potencial dos MPI por sexo e grupo etário nos idosos em Portugal. A escolha da lista EU(7)-PIM em vez de outras, justifica-se pela sua fácil utilização tanto na prática clínica quanto em investigação.<sup>2</sup>

A análise da Tabela 1 revela que no *top 10* de medicamentos dispensados em ambulatório nos idosos encontram-se medicamentos potencialmente inapropriados, e existem diferenças na sua frequência de uso por sexo e idade. O ácido acetilsalicílico é um MPI utilizado tanto por homens quanto por mulheres, em todos os grupos etários, assim como os inibidores da bomba de protões (IBP) quando analisados em conjunto. No entanto, os ansiolíticos (alprazolam e lorazepam) e o uso de tramadol (em combinação com paracetamol) estão presentes apenas no *top 10* das mulheres. Consequentemente, é importante considerar o sexo e a idade ao desenvolver e implementar medidas específicas para lidar com o elevado uso de MPI nos idosos em Portugal.

Destaca-se também o observado peso significativo dos

**Tabela 1** – Os 10 medicamentos mais frequentes nos idosos em Portugal Continental<sup>1</sup> e a sua classificação em medicamentos potencialmente inapropriados (MPI) de acordo com a lista EU(7)-PIM, por sexo e grupo etário

	65 - 74 anos DCI-frequência%	MPI EU(7)-PIM	75 - 84 anos DCI-frequência%	MPI EU(7)-PIM	≥ 85 anos DCI-frequência%	MPI EU(7)-PIM
Masculino	Atorvastatina - 16%	Não	Tansulosina - 15%	Não	Tansulosina - 17%	Não
	Metformina - 15%	Não	Atorvastatina - 12%	Não	Furosemida - 15%	Não
	Tansulosina - 11%	Não	Ácido acetilsalicílico - 12%	Sim	Ácido acetilsalicílico - 11%	Sim
	Ácido acetilsalicílico - 11%	Sim	Metformina - 11%	Não	Sinvastatina - 9%	Não
	Sinvastatina - 11%	Não	Sinvastatina - 11%	Não	Clopidogrel - 9%	Não
	Bisoprolol - 8%	Não	Furosemida - 9%	Não	Pantoprazol - 8%	Sim
	Gliclazida - 7%	Não	Clopidogrel - 8%	Não	Atorvastatina - 8%	Não
	Clopidogrel - 7%	Não	Bisoprolol - 7%	Não	Paracetamol - 8%	Não
	Alopurinol - 7%	Não	Alopurinol - 7%	Não	Alopurinol - 7%	Não
	Pantoprazol - 6%	Sim	Pantoprazol - 7%	Sim	Omeprazol - 7%	Sim
Feminino	Atorvastatina - 15%	Não	Sinvastatina - 14%	Não	Furosemida - 15%	Não
	Sinvastatina - 14%	Não	Atorvastatina - 12%	Não	Paracetamol - 11%	Não
	Metformina - 13%	Não	Metformina - 10%	Não	Sinvastatina - 11%	Não
	Levotiroxina sódica - 9%	Não	Ácido acetilsalicílico - 10%	Sim	Ácido acetilsalicílico - 10%	Sim
	Alprazolam - 9%	Sim	Tramadol + Paracetamol - 10%	Sim	Omeprazol - 9%	Sim
	Omeprazol - 9%	Sim	Paracetamol - 9%	Não	Beta-histina - 9%	Não
	Bisoprolol - 8%	Não	Omeprazol - 9%	Sim	Tramadol + Paracetamol - 9%	Sim
	Paracetamol - 8%	Não	Furosemida - 9%	Não	Lorazepam - 9%	Sim
	Ácido acetilsalicílico - 8%	Sim	Beta-histina - 9%	Não	Pantoprazol - 8%	Sim
	Pantoprazol - 8%	Sim	Pantoprazol - 8%	Sim	Quetiapina - 8%	Não

MPI: medicamentos potencialmente inapropriados; EU(7)-PIM: lista da união europeia de medicação potencialmente inapropriada

IBP e das benzodiazepinas como MPI, o que é consistente com os resultados de estudos anteriores realizados em Portugal.<sup>2-4</sup> Contudo, é importante salvaguardar que a reflexão presente nesta carta é indireta e não permite avaliar a verdadeira adequação ou inadequação destes medicamentos em cada doente individualmente, o que deve ser feito considerando a situação clínica específica de cada doente.

Esta carta tem o propósito de alertar o leitor de que uma parcela significativa do *top 10* dos medicamentos dispensados relaciona-se com MPI, e, portanto, sensibilizar para a necessidade de uma avaliação individualizada da medicação, levando em consideração fatores como a idade, sexo,

presença de multimorbilidade e de medicação concomitante, a fim de determinar se a prescrição medicamentosa é apropriada ou não para cada idoso consultado.

### 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. Carmona Araújo A, Fernandes E, Franco Ruivo I, Machado M do C, Faria Vaz A, Furtado C. Prevalence of outpatient use of medicines by the elderly population in Portugal: a cross-sectional study. *Acta Med Port.* 2023 [In press]. <https://doi.org/10.20344/amp.19254>
2. Rodrigues DA, Herdeiro MT, Thürmann PA, Figueiras A, Coutinho P, Roque F. Operationalisation for Portugal of the EU(7)-PIM list for identification of potentially inappropriate medicines in older adults. *Acta Med Port.* 2021;34:194-200.
3. Rodrigues DA, Plácido AI, Tavares AB, Azevedo D, Mateos-Campos R, Figueiras A, et al. Potentially inappropriate medication prescribing in older adults according to EU(7)-potentially inappropriate medication list: a nationwide study in Portugal. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2022;97:100681.
4. Castilho I, Rocha E, Magalhães S, Vaz Z, Costa AL. Polypharmacy and the use of potentially inappropriate medication in the elderly aged 75 and over: the case of a family health unit. *Acta Med Port.* 2020;33:632.

Filipe PRAZERES <sup>1,2</sup>

1. Unidade de Saúde Familiar Beira Ria. Gafanha da Nazaré. Portugal.

2. Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade da Beira Interior. Covilhã. Portugal.

 **Autor correspondente:** Filipe Prazeres. [filipeprazeressmd@gmail.com](mailto:filipeprazeressmd@gmail.com)

**Recebido/Received:** 10/07/2023 - **Aceite/Accepted:** 12/10/2023 - **Publicado Online/Published Online:** 03/11/2023 - **Publicado/Published:** 04/12/2023

Copyright © Ordem dos Médicos 2023

<https://doi.org/10.20344/amp.20389>





## The Pediatric Perspective: A Comment on “Tuberculosis Screening of Ukrainian Refugees in Portugal”

### A Perspetiva da Pediatria: Um Comentário sobre “Rastreamento de Tuberculose em Refugiados da Ucrânia em Portugal”

**Keywords:** Child; Mass Screening; Portugal; Refugees; Tuberculosis/epidemiology; Ukraine

**Palavras-chave:** Criança; Portugal; Rastreamento; Refugiados; Tuberculose/epidemiologia; Ucrânia

Dear Editor,

Since our Pediatric Tuberculosis Reference Center (TBRC) has screened Ukrainian refugee children for tuberculosis (TB), we read with interest the paper published by Rita Ferro *et al.*<sup>1</sup> The authors' aim was to understand how screening was carried out by different centers, and we would like to report our experience.

Tuberculosis screening was carried out at a Pediatric TBRC in the North of Portugal, in April 2022, according to our TB post-exposure screening protocol and before the European Centre for Disease Prevention (ECDC) recommendations were published.<sup>2</sup> Early screening for active TB and latent infection (LTBI) was performed in all pediatric refugees living in the Center's catchment area. The children were accompanied by a legal guardian and an interpreter. The methodology included an initial evaluation by the nursing team with epidemiological and symptomatic investigation (personal history or previous contact with TB, chronic diseases, usual medication, and symptoms, with a focus on prolonged respiratory symptoms, persistent unexplained fever, weight loss, and night sweats). BCG vaccination status was assessed in children under the age of six. If there was a history of exposure or risk factors, the child would be referred for an immunologic test (tuberculin skin test and/or interferon gamma release assay). Chest radiography was performed in all patients. The children were then evaluated by a pediatrician. An additional TB investigation would be performed in case of positive symptom screening or abnormal chest radiography.

A total of 33 Ukrainian children were seen at the Pediatric TBRC (median age 10 years). None had previous exposure to TB or risk factors. None had respiratory or constitutional symptoms or changes on physical examination. No changes were found on chest radiograph. Even though BCG is included in the immunization schedule, vaccination coverage in Ukraine is not ideal (86% in 2021) and four

children were not vaccinated.<sup>3</sup> Despite Ukraine's intermediate incidence of tuberculosis (73 per 100 000 inhabitants), Portugal's Directorate-General of Health recommends vaccination for migrants from countries with an incidence above 40 per 100 000.<sup>4</sup> Therefore, after the exclusion of disease and LTBI in that group, those under six years old were vaccinated. Unlike what was observed in the article by Ferro *et al.*, no diagnosis of LTBI was made.

Our findings support the ECDC recommendations, showing that easy access to health care seems sufficient to detect risk groups, thus eliminating the need for universal screening in the pediatric age.<sup>2</sup> Nevertheless, the population that migrated to Portugal in February and March 2022 was comprised of elderly people, women, and children, while young adult men have the highest rate of TB infection.

With this comment, we wish to highlight that healthcare professionals need to be aware of TB among migrants. Looking for symptoms suggestive of tuberculosis and risk factors remains a recommendation in every medical contact with refugees. A prompt referral to the TBRC should be made if tuberculosis is suspected. Finally, BCG vaccination should be provided for those without active or latent TB.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

MB: Data analysis and interpretation, writing of the manuscript.

MS, LB, IC: Data interpretation and critical review of the 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

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. Ferro R, Vieira M, Duarte R. Tuberculosis screening of Ukrainian refugees in Portugal. *Acta Med Port.* 2023;36:535-6.
2. European Centre for Disease Prevention and Control/World Health Organization Europe. Testing for tuberculosis infection and screening for tuberculosis disease among refugees arriving in European countries from Ukraine. Solna: ECDC; 2022.
3. World Health Organization. Bacillus Calmette Guérin (BCG) vaccination coverage. [cited 2023 Sep 23]. Available from: <https://immunizationdata.who.int/pages/coverage/BCG.html?CODE=Global&YEAR=>
4. Direção-Geral da Saúde. Estratégia de vacinação contra a tuberculose com a vacina BCG. Norma n.º 006/2016. DGS: Lisboa; 2023.

Marta BARROS<sup>1</sup>, Margarida SOUSA<sup>2</sup>, Luciana BARBOSA<sup>1,2</sup>, Isabel CARVALHO<sup>1,2</sup>

1. Department of Pediatrics. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia Espinho, EPE. Vila Nova de Gaia. Portugal.

2. Centro de Diagnóstico Pneumológico de Vila Nova de Gaia. Vila Nova de Gaia. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Marta Barros. [barros.anamarta@gmail.com](mailto:barros.anamarta@gmail.com)

**Recebido/Received:** 08/07/2023 - **Aceite/Accepted:** 23/10/2023 - **Publicado/Published:** 04/12/2023

Copyright © Ordem dos Médicos 2023

<https://doi.org/10.20344/amp.20377>



## O Passado no Presente: Uma Causa Histórica como Indicação para Ventilação Não Invasiva

### The Past in the Present: A Historical Cause as an Indication for Non-Invasive Ventilation

**Palavras-chave:** Colapsoterapia; Toracoplastia; Tuberculose/tratamento; Ventilação Não Invasiva

**Keywords:** Collapse Therapy; Noninvasive Ventilation; Thoracoplasty; Tuberculosis/therapy

Caro Editor,

A tuberculose acompanha a história da humanidade, e desde 1882, com a descoberta da causa por Robert Koch, surgiram inúmeras tentativas de controlo da doença. A descoberta do seu tratamento teve um profundo impacto na sociedade.<sup>1,2</sup>

Os sanatórios fizeram parte da história da tuberculose, sendo o isolamento, repouso, exposição solar e a alimentação importantes determinantes da evolução da doença.<sup>1</sup> Em simultâneo, surgiram várias intervenções cirúrgicas, nomeadamente a colapsoterapia pulmonar, com redução do volume pulmonar e comprometimento da sobrevivência do bacilo de Koch, que podia ser provocada pela criação de pneumotórax artificial, paralisia do nervo frénico, plumbagem ou toracoplastia.<sup>1,2</sup> A plumbagem, ou pneumólise extrapleural, consistia na criação de uma cavidade entre a pleura e a grelha costal que era preenchida com material inerte. A plumbagem, modificada em 1948 por Wilson com a introdução de bolas de lucite, foi considerada durante algum tempo o tipo de colapsoterapia preferencial.<sup>1,2</sup> As primeiras toracoplastias foram realizadas por Cérenville em 1885, mas os resultados foram insatisfatórios, levando à realização de cirurgias mais extensas e por vezes com mortalidade elevada.<sup>1,2,3</sup>

Com a descoberta dos antibióticos, os sanatórios começaram a encerrar e as técnicas cirúrgicas caíram em desuso pelas suas complicações.

As cirurgias utilizadas condicionavam muitas vezes deformação da caixa torácica, com conseqüente restrição pulmonar e insuficiência respiratória global (IRG). A utilização de ventilação não invasiva (VNI) na patologia torácica restritiva é uma indicação bem estabelecida associada a aumento da sobrevida e qualidade de vida.<sup>4</sup>

Os autores apresentam o seguinte caso, ressaltando a importância da indicação para VNI num caso histórico.

## REFERÊNCIAS

1. Odell JA. The history of surgery for pulmonary tuberculosis. *Thorac Surg Clin.* 2012;22:257-69.
2. Kolkailah AA, Fugar S, Rey-Mendoza J, Campagnoli T, Fakhran S. Revisiting the evolution of tuberculosis therapy: historical reflections in the modern era. *Oxf Med Case Reports.* 2018;2018:omy055.
3. Palmar K, Berdine G. Thoracoplasty in tuberculosis. *Southwest Respir*

Trata-se de um doente do sexo masculino, 83 anos de idade. Apresentava antecedentes de tuberculose pulmonar no passado e foi submetido a cirurgia em 1962 com colapsoterapia com bolas de lucite. Cerca de 55 anos depois, verificou-se migração das bolas de lucite para a parede torácica e fistula pleuro-cutânea, tendo sido submetido a toracoplastia de sete arcos costais e terço inferior da omoplata homolateral, com remoção de 21 bolas de lucite. Atualmente, apresenta restrição pulmonar e IRG, tendo iniciado VNI com boa adaptação e melhoria clínica progressiva.

Atendendo aos avanços no tratamento da tuberculose, os doentes submetidos a procedimentos como colapsoterapia no passado estão cada vez menos presentes na prática clínica. A síndrome restritiva e necessidade de VNI como consequência do tratamento cirúrgico da tuberculose fazem parte da história da medicina,<sup>5</sup> tratando-se de uma complicação que as novas gerações de médicos não vão poder presenciar.

## CONTRIBUTO DOS AUTORES

RBP: Conceção do estudo, recolha e tratamento dos dados, elaboração do manuscrito.

MP, CP, FF, PP: Revisão crítica 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 os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

## CONSENTIMENTO DO DOENTE

Obtido.

## CONFLITOS DE INTERESSE

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

## FONTES DE FINANCIAMENTO

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

*Crit Care Chron.* 2019;7:71-2.

4. Shneerson JM, Simonds AK. Noninvasive ventilation for chest wall and neuromuscular disorders. *Eur Res J.* 2002;20:480-7.

5. Jackson M, Smith I, King M, Shneerson J. Long term non-invasive domiciliary assisted ventilation for respiratory failure following thoracoplasty. *Thorax.* 1994;49:915-9.

Rita BRANQUINHO PINHEIRO✉<sup>1</sup>, Mónica PEREIRA<sup>1,2</sup>, Cátia PEREIRA<sup>1,2</sup>, Filipe FROES<sup>1</sup>, Paula PINTO<sup>1,2</sup>

1. Departamento do Tórax. Serviço de Pneumologia. Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte. Lisboa. Portugal.

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

✉ **Autor correspondente:** Rita Branquinho Pinheiro. [branquinhopinheiroita@gmail.com](mailto:branquinhopinheiroita@gmail.com)

**Recebido/Received:** 28/08/2023 - **Aceite/Accepted:** 02/10/2023 - **Publicado/Published:** 04/12/2023

Copyright © Ordem dos Médicos 2023

<https://doi.org/10.20344/amp.20611>





PubMed



[www.actamedicaportuguesa.com](http://www.actamedicaportuguesa.com)