



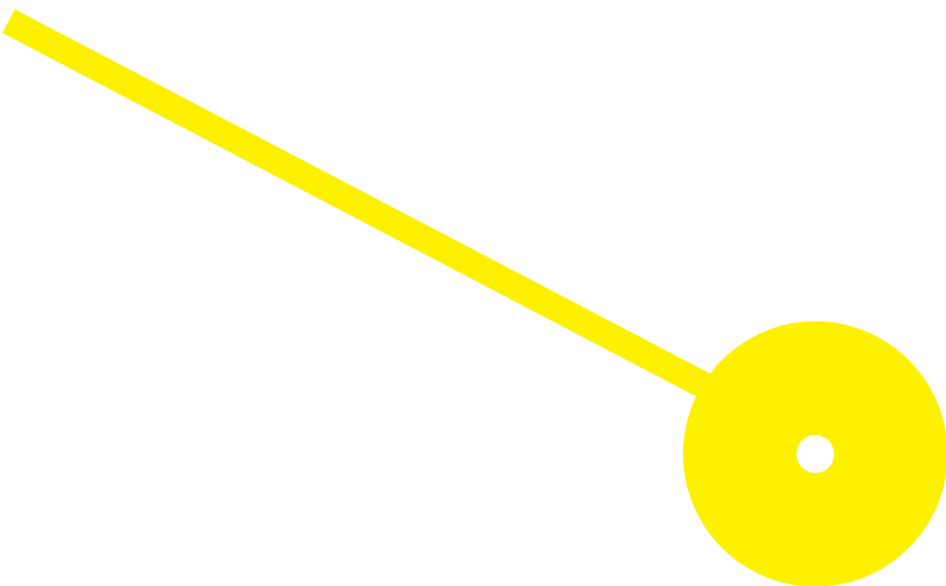
MESTRADO

EM FARMÁCIA – FARMACOTERAPIA E FARMACOEPIDEMIOLOGIA

Estudos epidemiológicos observacionais – planeamento, recolha e tratamento de dados

Pedro Miguel Pereira Freitas

09/2023





**ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE**

-- Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto --

Estudos epidemiológicos observacionais – planeamento, recolha e tratamento de dados

Autor

Pedro Miguel Pereira Freitas

Orientador(es)

Doutora/Natália Araújo/ ISPUP

Doutor/Ângelo Jesus/ ESS-IPP

Relatório de Estágio apresentada(o) para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em **Farmácia** – **Farmacoterapia e Farmacoepidemiologia** pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.

Agradecimentos

Gostaria de expressar a minha profunda gratidão à minha orientadora no Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto (ISPUP), a Professora Natália Araújo, pela sua orientação perspicaz, dedicação incansável e apoio inestimável ao longo deste percurso. O seu compromisso com a excelência académica e a sua capacidade inspiradora de transmitir conhecimento foram fundamentais para o desenvolvimento deste relatório de estágio.

Não posso deixar de agradecer também ao meu orientador na Escola Superior de Saúde (ESS), o Professor Ângelo Jesus, pelo seu acompanhamento, contribuição valiosa e sugestões esclarecedoras.

À minha namorada, Mariana, dedico um agradecimento especial. O seu apoio constante, compreensão e incentivo foram a minha maior força por trás dos momentos desafiadores. A sua paciência e encorajamento bem como a sua presença em todos os momentos foram o meu maior pilar durante todo este trajeto.

À minha família, expresso a minha profunda gratidão. Aos meus pais, avós, irmãos e tios, agradeço pelo apoio incondicional, pela confiança depositada em mim e por estarem sempre presentes em todas as ocasiões.

Agradeço também a todas as minhas colegas da sala 101, que me proporcionaram um ambiente incrível pleno de entreatajuda, boa disposição e partilha de conhecimento que enriqueceram a minha jornada académica.

Este trabalho não teria sido possível sem o apoio e contribuição de todos aqueles que mencionei. A cada um de vocês, o meu sincero agradecimento pela parte que desempenharam no meu percurso académico.

Grato,

Pedro Freitas

Índice

Capítulo 1 – Enquadramento do estágio	7
1. Introdução	7
1.1. NEON-PC – Complicações neuro-oncológicas do cancro da próstata: estudo longitudinal do declínio cognitivo.....	8
1.2. NeurodegCoV19: Complicações neurodegenerativas pós COVID-19	11
2. Considerações éticas sobre os estudos de coorte.....	15
3. Implementação dos estudos NEON-PC e NeurodegCoV19	16
3.1. Criação de bases de dados, recolha e inserção de dados.....	16
3.2. Correção da base de dados, recodificação de variáveis	17
4. Análise de dados e redação de textos científicos	18
4.1. Resumo para XLI Reunión Anual de la SEE e XVIII Congresso da APE, Porto 2023	18
Capítulo 2 – Trabalho original.....	19
5. A prevalência de doenças crónicas em doentes recém-diagnosticados com cancro da próstata e em doentes internados devido a infeção por SARS-CoV-2 – uma análise bidimensional.....	19
5.1. Introdução e Objetivos	19
5.2. Metodologia	20
5.3. Resultados.....	22
5.4. Discussão.....	34
5.5. Perspetivas futuras	45
6. Conclusões.....	45
7. Referências Bibliográficas.....	47

Índice de Tabelas

Tabela 1. Descrição geral das coortes.....	22
Tabela 2. Prevalência de consumo de medicamentos nas coortes.....	23
Tabela 3. Associação entre a idade, sexo e escolaridade e o consumo de medicamentos para Diabetes, Hipertensão Arterial e Colesterol na coorte EPIPorto.....	24
Tabela 4. Associação entre a idade, sexo e escolaridade e o consumo de psicoanalépticos, antidepressivos, psicolépticos e benzodiazepinas na coorte EPIPorto.....	25
Tabela 5. Associação entre a idade e escolaridade e o consumo de medicamentos para Diabetes, Hipertensão Arterial e Colesterol na coorte NEON-PC.....	26
Tabela 6. Associação entre a idade e escolaridade e o consumo de psicoanalépticos, antidepressivos, psicolépticos e benzodiazepinas na coorte NEON-PC.....	27
Tabela 7. Associação entre a idade, sexo e escolaridade e o consumo de medicamentos para Diabetes, Hipertensão Arterial e Colesterol na coorte NeurodegCoV19.....	28
Tabela 8. Associação entre a idade, sexo e escolaridade e o consumo de psicoanalépticos, antidepressivos, psicolépticos e benzodiazepinas na coorte NeurodegCoV19.....	29
Tabela 9. Associação entre a doença (NEON-PC - Cancro da Próstata; NeurodegCov19 - COVID-19) e o consumo de medicamentos. *	31
Tabela 10. Concordância entre o consumo de medicamentos e o diagnóstico de doença na coorte EPIPorto.....	31
Tabela 11. Concordância entre o consumo de medicamentos e o diagnóstico de doença na coorte NEON-PC.....	32
Tabela 12. Concordância entre o consumo de medicamentos e o diagnóstico de doença na coorte NeurodegCoV19.....	32
Tabela 13. Prevalência de polifarmácia (consumo de ≥5 medicamentos diários) nas coortes....	33
Tabela 14. Concordância entre o consumo de medicamentos e o diagnóstico de doença em indivíduos não polimedicados (consumo de 0 a 4 medicamentos diários) nas coortes.....	33
Tabela 15. Concordância entre o consumo de medicamentos e o diagnóstico de doença em indivíduos polimedicados (consumo de ≥5 medicamentos diários) nas coortes.....	33

Lista de Siglas

APE – Associação Portuguesa de Epidemiologia

ATC – Anatomical Therapeutic Chemical Classification System

COVID-19 – Coronavirus disease 2019

EAU – European Association of Urology

EQ-5D-5L – Questionário de quantificação do estado de saúde do grupo EuroQoL

FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

IC – Intervalo de Confiança

IPO – Instituto Português de Oncologia

ISPUP – Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto

ITR – Laboratório para a Investigação Integrativa e Translacional em Saúde Populacional

METER – Medical Term Recognition Test – Questionário de Literacia em Saúde –

MoCA – Montreal Cognitive Assessment

OR – Odds Ratio

PR-25 – Questionário específico para o cancro da próstata da European Organisation for Research and Treatment of Cancer

PSQI – Pittsburgh Sleep Quality Index – Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

QLQ-C30 – Questionário da qualidade de vida dos pacientes com cancro da European Organisation For Research and Treatment of Cancer

SARS-CoV-2 – Síndrome respiratório agudo severo coronavirus 2

SNC – Sistema Nervoso Central

SEE – Sociedad Española de Epidemiología

ULSM – Unidade Local de Saúde de Matosinhos

O estágio foi realizado no Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto e incluiu atividades desenvolvidas no âmbito dos projetos:

- ⇒ NeurodegCoV-19: Complicações neurodegenerativas pós COVID-19, financiado pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I.P. (ref. PTDC/SAU-EPI/6275/2020)
- ⇒ NEON-PC – Complicações neuro-oncológicas do cancro da próstata: estudo longitudinal do declínio cognitivo, financiado pelo Programa Operacional Competitividade e Internacionalização na sua componente FEDER (POCI-01-0145-FEDER-032358) e pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I.P. (ref. PTDC/SAU-EPI/32358/2017)

e da coorte de base populacional EPIPorto.

Cofinanciado por:



UNIÃO EUROPEIA

Fundo Europeu
de Desenvolvimento Regional



Fundação
para a Ciência
e a Tecnologia

Capítulo 1 – Enquadramento do estágio

1. Introdução

A instituição de acolhimento

O estágio de Mestrado em Farmácia – Farmacoterapia e Farmacoepidemiologia foi realizado no Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto (ISPUP) que é uma associação privada, sem fins lucrativos, com estatuto de utilidade pública, criada em 2006, no seio da Universidade do Porto. Em 2015, foi criada a Unidade de Investigação em Epidemiologia (EPIUnit) e, em 2019, essa unidade foi avaliada como "excelente" pela FCT. A EPIUnit é composta por uma equipa multidisciplinar de 90 investigadores doutorados integrados que abrange aspetos de epidemiologia populacional, clínica e translacional. O ISPUP tem uma longa tradição de translação dos resultados de investigação em políticas públicas de saúde.

A infraestrutura do ISPUP inclui dez coortes de investigação e um grande biobanco populacional. Anualmente, a equipa do ISPUP gere 30 projetos financiados, produz mais de 300 publicações e divulga a investigação científica em mais de 150 conferências. O ISPUP ficou entre as 20 principais instituições portuguesas que obtiveram mais financiamento na área da Saúde no âmbito do programa da UE – H2020. Desde 2021, o ISPUP integra e coordena o laboratório associado ITR – Laboratório para a Investigação Integrativa e Translacional em Saúde Populacional, financiado pela FCT.

No âmbito do projeto de estágio, foram desenvolvidas atividades em dois estudos de coorte realizados no ISPUP: o projeto NEON-PC – Complicações neuro-oncológicas do cancro da próstata: estudo longitudinal do declínio cognitivo; e o projeto NeurodegCoV19 – Complicações neurodegenerativas pós COVID-19.

O projeto NEON-PC pretende avaliar as trajetórias de desempenho cognitivo dos sobreviventes do cancro da próstata e compreender o impacto da doença oncológica e dos seus tratamentos na ocorrência do declínio cognitivo. Por sua vez, o projeto NeurodegCoV19 tem como objetivo avaliar a ocorrência de sintomas neurológicos como a anosmia, ageusia, as alterações do sono e o declínio cognitivo e ainda a demência e doença de Parkinson em indivíduos que foram infetados com o vírus SARS-CoV-2 no período entre março 2020 e fevereiro 2021 e num grupo controlo.

O plano de atividades relativas ao estágio com defesa de relatório final incluiu a participação em atividades de investigação de dois projetos – NEON-PC e NeurodegCoV19:

- Contacto com seguimento e recrutamento de participantes;
- Contacto com recolha de dados no IPO – Porto;
- Inserção dos dados recolhidos nas bases de dados dos projetos NEON-PC e NeurodegCoV19;
- Codificação de variáveis, nomeadamente, dos dados relativos aos medicamentos consumidos pelos participantes das coortes NEON-PC, NeurodegCoV19 e EPIPorto;
- Análise de dados do consumo de medicamentos e prevalência de doenças crónicas pelos participantes das coortes NEON-PC, NeurodegCoV19 e EPIPorto.

Os protocolos de estudo dos projetos NEON-PC e NeurodegCoV19 encontram-se publicados (ref.) e são apresentados resumidamente nas secções seguintes.

1.1. NEON-PC – Complicações neuro-oncológicas do cancro da próstata: estudo longitudinal do declínio cognitivo

A existência de défice cognitivo em pacientes com cancro tem emergido como um tópico de investigação, visto que apesar dos avanços a nível terapêutico promoverem um aumento significativo na sobrevivência global dos doentes, a crescente evidência existente tem sugerido que os tratamentos efetuados em neoplasias fora do SNC (incluindo a radiação, a quimioterapia e imunoterapias) podem promover efeitos negativos a curto e longo prazo no funcionamento cognitivo, o que pode ter um impacto muito significativo na qualidade de vida dos sobreviventes oncológicos bem como dos seus familiares (Ahles et al., 2012; Araujo et al., 2022; Olson & Marks, 2019).

De acordo com a literatura, o défice cognitivo está presente num terço dos pacientes com cancro, mesmo antes do início do tratamento, e cerca de 75% dos pacientes apresentam declínio na função cognitiva durante as terapêuticas. Após o término dos seus tratamentos, um terço dos pacientes revelam deterioração cognitiva e até 35% ainda demonstram declínio cognitivo relacionado à doença muitos anos após o final das terapias. Embora o défice cognitivo em pacientes com cancro seja considerado moderado em comparação com o observado em doenças neurodegenerativas e acidentes vasculares cerebrais, constitui também uma preocupação significativa (Janelins et al., 2014; Wefel et al., 2015).

O cancro da próstata é o mais prevalente nos homens em países desenvolvidos e apresenta elevadas taxas de sobrevivência, o que torna os seus efeitos a longo prazo e dos tratamentos associados uma componente fundamental da morbilidade que afeta estes doentes. Deste modo, o cancro da próstata constitui um importante problema de saúde pública global, especialmente nos países onde os homens têm uma esperança de vida suficientemente longa para manifestar clinicamente a doença (Scott, 2011).

Devido à sua elevada incidência e deteção precoce decorrente dos programas de rastreio, o cancro da próstata é uma doença por vezes excessivamente diagnosticada e tratada. Assim, de acordo com as guidelines da *European Association of Urology (EAU)* definidas para o tratamento do cancro da próstata, na doença de baixo risco a abordagem *standard* é a vigilância ativa, uma vez que muitos tumores prostáticos são de lenta progressão e indolentes, não causando doença significativa durante a vida do doente se não forem tratados, evitando-se assim tratamentos desnecessários e efeitos adversos associados (N. Mottet et al., 2023). Por sua vez, na doença de risco intermédio, as opções terapêuticas disponíveis são: prostatectomia radical, braquiterapia ou radioterapia que demonstram ter eficácia equivalente. Nos casos de doença avançada localizada, a radioterapia é a opção mais utilizada com eventual utilização da hormonoterapia como adjuvante; já no caso de tumores que se alastraram para outras partes do corpo, em alguns casos pode se manter a utilização de radioterapia associada a hormonoterapia, sendo que nos casos mais avançados é apenas utilizada a hormonoterapia, complementada ou não com quimioterapia. Em indivíduos com doença metastática ou com uma expectativa de vida inferior a 10 anos, com doença inoperável, o acompanhamento paliativo é a abordagem mais utilizada (N. Mottet et al., 2023).

Assim sendo, o projeto NEON-PC pretende avaliar as trajetórias de desempenho cognitivo em indivíduos sobreviventes com cancro da próstata bem como o impacto da doença e dos tratamentos associados no desenvolvimento de défice cognitivo.

Este projeto baseia-se num estudo observacional prospetivo implementado no Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO Porto) onde é efetuado o acompanhamento de doentes com cancro da próstata, desde a decisão do tratamento (avaliação baseline) até três anos mais tarde (avaliações de seguimento aos 6 meses, um e três anos).

O estudo é constituído por três coortes de pacientes diagnosticados com cancro da próstata admitidos no IPO entre 26 de fevereiro de 2018 e 30 de junho de 2021: 1) doentes

recém-diagnosticados e com proposta de tratamento com fim curativo (prostatectomia radical ou radioterapia, com ou sem hormonoterapia); 2) doentes com cancro da próstata a iniciar tratamentos paliativos (hormonoterapia ou hormonoterapia + quimioterapia); 3) doentes com cancro da próstata com proposta de vigilância ativa.

Inicialmente é efetuada a recolha de dados dos participantes através da aplicação de um formulário estruturado onde são recolhidas informações relativas a idade, local de residência, escolaridade, agregado familiar, situação profissional, rendimentos, consumo de bebidas alcoólicas e tabaco, consumo de frutas e vegetais, atividade física, antecedentes de saúde (doenças diagnosticadas, medicação, histórico familiar de cancro) e efetuada a medição de medidas antropométricas e tensão arterial.

Adicionalmente, são aplicados os seguintes questionários validados na população portuguesa: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS); questionário da qualidade de vida dos pacientes com cancro (QLQ-C30) da European Organisation for Research and Treatment of Cancer e o seu módulo específico para o cancro da próstata, PR-25; o questionário EQ-5D-5L de quantificação do estado de saúde; a escala de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI) e o questionário de literacia em saúde Medical Term Recognition Test (METER).

Para além disso, o desempenho cognitivo dos participantes é avaliado periodicamente com recurso ao instrumento de rastreio do défice cognitivo ligeiro Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (durante o recrutamento e nas avaliações de seguimento), teste do cubo e à ferramenta Brain on Track ® aplicada à distância e com recolha de dados online a cada três meses. Após aplicação do MoCA, os casos positivamente rastreados como suspeitos de défice cognitivo são posteriormente submetidos a um conjunto de testes neuropsicológicos administrados por um neuropsicólogo e a uma avaliação clínica por parte de um neurologista. No âmbito da avaliação neuropsicológica são avaliados diferentes domínios cognitivos (memória verbal e visual, memória de trabalho, velocidade de processamento de informações, funções executivas e linguagem), a inteligência pré-mórbida, o estado funcional e o estado emocional.

Desta forma, o projeto NEON-PC pretende caracterizar de forma mais precisa a carga global de doença associada ao cancro da próstata ao procurar relacionar as diferentes trajetórias de desempenho cognitivo com as características dos doentes, da doença e dos tratamentos oncológicos: variáveis sociodemográficas e estilos de vida, características

clínicas da doença e do doente, níveis de ansiedade, depressão, qualidade de vida, qualidade de sono e literacia em saúde dos pacientes. Adicionalmente, tem em vista quantificar a relação entre os tratamentos de hormonoterapia e a incidência de défice cognitivo ao longo de dez anos, comparando doentes submetidos a diferentes formas de tratamento entre si.

1.2. NeurodegCoV19: Complicações neurodegenerativas pós COVID-19

No último mês de maio de 2023 foi decretado pela Organização Mundial de Saúde o final da emergência de saúde pública global COVID-19 causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, responsável por centenas de milhões de casos de infeção e milhões de mortes em todo o mundo (WHO, 2023).

A vacinação em massa da população, as doses de reforço atribuídas aos indivíduos pertencentes a grupos de risco, o papel dos profissionais e estruturas de saúde ao providenciarem um tratamento adequado para a infeção por SARS-CoV-2 e também o aparecimento de variantes menos agressivas permitiram combater a infeção sem sobrecarregar tão intensamente o sistema de saúde, estabelecendo-se como fatores fundamentais na evolução do combate à pandemia. Contudo, é importante ter em consideração que a capacidade de resposta dos sistemas de saúde é altamente variável pelo que a resposta à pandemia não tem sido uniforme em todo o mundo existindo países nos quais as taxas de mortalidade permanecem elevadas (Filip et al., 2022).

Para além disso, é fundamental ter em consideração as potenciais consequências a longo prazo associadas à COVID-19 e ao prolongamento dos sintomas da infeção. A COVID prolongada é definida como a continuação ou o desenvolvimento de novos sintomas três meses após a infeção inicial pelo vírus SARS-CoV-2, e com uma duração de pelo menos dois meses sem outra explicação (Soriano et al., 2022).

De acordo com a literatura, 45% dos sobreviventes à COVID-19 ainda apresentam pelo menos um sintoma cerca de 4 meses após a infeção, sendo que a prevalência destes sintomas parece ser mais elevada em indivíduos que necessitaram de hospitalização (O'Mahoney et al., 2023).

Os sintomas geralmente mais associados à COVID-19 são febre, tosse, fadiga, dispneia e expetoração (Alimohamadi et al., 2020). No entanto, apesar de ser identificada como uma doença respiratória, a presença de sintomas neurológicos como anosmia e

ageusia também são relatados frequentemente. Estas alterações de olfato e paladar ocorrem, mesmo sem existência de congestão nasal ou rinorreia, indicando um possível envolvimento das vias nervosas olfatória e gustativa.

Revisões sistemáticas anteriores destacaram a frequência de sintomas neurológicos comuns observados na COVID-19, para além da anosmia e ageusia, incluindo fadiga, mialgia, dores de cabeça, tonturas, confusão/delírio, agitação, acidente vascular cerebral, lesão isquémica hipóxica, convulsões, coma e encefalite, entre outros. Em determinados casos, foram inclusive relatadas manifestações neurológicas mesmo sem sintomas respiratórios (Misra et al., 2021).

Para além disso, um grande estudo retrospectivo efetuado entre janeiro e dezembro de 2020, identificou que indivíduos infetados por COVID-19 apresentavam um risco acrescido de desenvolvimento de doenças neurológicas durante os seis meses posteriores à infeção, nomeadamente a doença de Parkinson (risco acrescido em 45%) e demência (risco acrescido em 71%), em comparação com indivíduos infetados com outras infeções do trato respiratório (Taquet et al., 2021).

Deste modo, a literatura evidencia que as complicações neurológicas pós COVID-19 poderão ser frequentes e ter impacto na vida dos sobreviventes de COVID-19, contudo, existem algumas limitações aos estudos realizados anteriormente e é importante conhecer a persistência dessas complicações ao longo do tempo.

Assim sendo, o intuito do projeto NeurodegCoV19 consiste em avaliar a ocorrência de sintomas neurológicos, tais como a anosmia, ageusia, alterações do sono e declínio cognitivo, bem como a doença de Parkinson e demência em indivíduos abrangidos pela *Unidade Local de Saúde de Matosinhos (ULSM)* e que foram infetados com o vírus SARS-CoV-2 no período entre março 2020 e fevereiro 2021 em conjunto com um grupo controlo (Araujo et al., 2023).

Este projeto consiste num estudo observacional longitudinal prospetivo cujas atividades são conduzidas no *Hospital Pedro Hispano*, localizado na Área Metropolitana do Porto, e no qual os participantes serão acompanhados durante um período de cerca de 2 anos.

O recrutamento de participantes para o projeto NeurodegCoV19 iniciou em 01 de julho de 2022 e encontra-se a decorrer, pretendendo incluir cerca de 600 participantes (divididos por quatro coortes de 150 participantes) com idade igual ou superior a 18 anos.

As coortes #1 e #2 são recrutadas na Unidade de Saúde Local de Matosinhos (*Hospital Pedro Hispano*) e no Centro Hospitalar de entre o Douro e Vouga (*Hospital São Sebastião*, localizado em *Santa Maria da Feira*), sendo constituídas por indivíduos que estiveram internados devido a infeção por SARS-CoV-2 e doentes internados sem teste positivo para COVID-19, respetivamente. Estes indivíduos são emparelhados de acordo com departamento/unidade hospitalar, duração da hospitalização, sexo e idade.

Por sua vez, as coortes #3 e #4 são recrutadas na comunidade, sendo compostas por sobreviventes à COVID-19 que não necessitaram de internamento e indivíduos sem história de infeção por SARS-CoV-2, respetivamente. O emparelhamento é efetuado por sexo, idade e local de residência.

Os participantes elegíveis têm idade igual ou superior a 18 anos, sendo excluídos indivíduos: diagnosticados com uma condição que afeta a função cognitiva; que se encontrem a realizar tratamentos para combater o declínio cognitivo; com menos de um ano de escolaridade e que não tenham realizado a educação primária no sistema educativo português; com um problema motor, visual ou auditivo incompatível com a realização dos testes cognitivos.

O recrutamento dos participantes é efetuado via contacto telefónico por um membro da equipa de investigação que verifica a elegibilidade do participante e explica os objetivos e procedimentos do estudo, procedendo seguidamente à marcação de avaliação presencial no Hospital Pedro Hispano. As diversas justificações associadas à não participação são registadas para todos os potenciais participantes identificados para as coortes 1, 2, 3 e 4.

Neste estudo é efetuada a recolha de vários tipos de dados através de resposta a um formulário, nomeadamente, dados relativos a características sociodemográficas, nível de literacia informática, estilos de vida e informações clínicas (doenças diagnosticadas [auto-reportado nas coortes 3 e 4 e recolhido dos registos eletrónicos médicos por médico da equipa de investigação], sintomas da infeção, incluindo sintomas a longo prazo, e internamento(s) devido à COVID-19, utilização de medicamentos e apresentação de complicações neurológicas. Posteriormente, os participantes são também questionados relativamente a alterações olfativas e gustativas (tempo de início, intensidade, duração e história de episódios anteriores) para identificação de possíveis marcadores prodrómicos da doença de Parkinson, para além de serem aplicados os questionários *REM Sleep*

Behavior Disorder Single-Question Screen, *STOP-Bang* e o *9-item PD screening questionnaire*. Complementarmente é ainda realizada a gravação de duas curtas seqüências de caminhadas, relativas ao teste *Timed Up and Go*. Uma vez que a má higiene de sono e os níveis elevados de ansiedade e depressão foram associados a um pior desempenho cognitivo estes fatores são também avaliados através dos questionários autoadministrados “Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh” e “Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão”.

Para efetuar a monitorização do desempenho cognitivo dos participantes são utilizados 2 instrumentos: a escala *MoCA* e o instrumento de monitorização cognitiva à distância *Brain On Track®* utilizado de forma trimestral. Os questionários e avaliações descritas são realizados na primeira avaliação e serão posteriormente repetidas em duas avaliações de seguimento, efetuadas um e dois anos depois.

Os indivíduos que apresentam, após realização do *MoCA* uma pontuação abaixo de 1.5 desvios-padrão dos pontos de corte específicos para idade e escolaridade, são posteriormente, submetidos a uma avaliação neuropsicológica. Em função dos resultados obtidos e caso se identifiquem possíveis problemas de ordem neurológica os pacientes são conduzidos para uma avaliação clínica por parte de um neurologista.

Resumindo, os objetivos do projeto *NeurodegCoV19* consistem em quantificar a associação entre a infeção por *SARS-CoV-2* e o declínio cognitivo ao comparar indivíduos infetados pelo vírus *SARS-CoV-2* (doentes hospitalizados ou casos com acompanhamento clínico na comunidade) e um grupo controlo (doentes hospitalizados ou população em geral); descrever as trajetórias do desempenho cognitivo ao longo de um período de dois anos; estimar medidas de frequência da ocorrência e persistência de sintomas e diagnósticos neurológicos a longo prazo, e marcadores prodrómicos da Doença de Parkinson, em sobreviventes da COVID-19; e explorar as associações entre a infeção por *SARS-CoV-2* e os marcadores prodrómicos da Doença de Parkinson.

2. Considerações éticas sobre os estudos de coorte

Ambos os estudos de coorte foram desenhados de forma a assegurar que os dados recolhidos são os mínimos necessários para responder a uma questão de investigação relevante, que os instrumentos utilizados visam a recolha de dados do modo mais robusto possível tendo em conta a exequibilidade do estudo face ao tamanho da amostra necessário e recursos técnicos, humanos e financeiros disponíveis; que os procedimentos respeitam a privacidade e confidencialidade dos participantes e que a propriedade dos dados é dos participantes, os quais podem aceder aos mesmos, bem como vê-los corrigidos e apagados se assim o desejarem.

Desta forma, a participação voluntária dos participantes e aceitação da recolha de dados é formalizada em ambos os estudos através da assinatura do consentimento informado em duplicado e entrega de uma das cópias ao doente juntamente com uma folha de informação. Além disso, a participação no estudo de acompanhamento com a ferramenta Brain on Track ® depende também da aceitação voluntária de pacientes que atendam a determinados critérios de elegibilidade para este componente de pesquisa. Esses pacientes devem então assinar um formulário de consentimento informado específico para esta componente do estudo. É ainda explicado ao paciente que existe a possibilidade de abandonar o projeto sem que ocorra interferência com o normal decurso dos tratamentos. A segurança e confidencialidade dos dados da plataforma Brain on Track ® está salvaguardada através do recurso a um servidor protegido e a encriptação dos dados transmitidos.

O projeto NeurodegCoV19 recebeu aprovação pela Comissão de Ética da ULSM (117/CES/JAS) e pela Unidade Local de Proteção de Dados e Segurança da ULSM (030/CLPSI/2021), bem como pelo Delegado de Proteção de Dados do Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto. Por sua vez, o Projeto NEON-PC recebeu aprovação pela Comissão de Ética do IPO-Porto (CES 89/017).

Ambos os projetos estão em conformidade com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial e com o Regulamento Geral de Proteção de Dados.

3. Implementação dos estudos NEON-PC e NeurodegCoV19

3.1. Criação de bases de dados, recolha e inserção de dados

Durante o período de realização de estágio no Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto (ISPUP) houve contacto direto com os processos de recrutamento e seguimento de participantes, bem como a recolha de dados das coortes NEON-PC e NeurodegCoV19, tendo ainda assistido presencialmente a avaliações dos participantes, tanto de seguimento como neuropsicológicas no IPO Porto.

Para além disso, foram inseridos na plataforma LimeSurvey os seguintes dados da coorte NEON-PC ao 3º ano de seguimento: formulário de dados recolhidos na entrevista, incluindo a informação sobre antecedentes de saúde (Anexo B1) e consumo de medicamentos (Anexo B2); questionário de Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS); questionário da qualidade de vida dos pacientes com cancro (*QLQ-C30*) da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* e o seu módulo específico para o cancro da próstata, *PR-25*; o *questionário EQ-5D-5L* de quantificação do estado de saúde; e a *escala de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI)*. Tendo ainda inserido dados relativos às ferramentas de avaliação do desempenho cognitivo: instrumento de rastreio *MoCA* e teste do cubo.

Enquanto no projeto NeurodegCoV19 foram inseridos na plataforma LimeSurvey os seguintes dados das coortes 1, 3 e 4 relativos à avaliação baseline: formulário de dados recolhidos na entrevista, incluindo a informação sobre antecedentes de saúde (Anexo B3) e consumo de medicamentos (Anexo B4); alterações olfativas e gustativas (tempo de início, intensidade, duração e história de episódios anteriores) para identificação de possíveis marcadores prodrómicos da doença de Parkinson, questionário *REM Sleep Behavior Disorder Single-Question Screen*, questionário *STOP-Bang* e o 9-item PD screening questionnaire e o teste *Timed Up and Go*. Tendo ainda inserido dados relativos à ferramenta de avaliação do desempenho cognitivo: instrumento de rastreio *MoCA*.

3.2. Correção da base de dados, recodificação de variáveis

De modo a realizar as análises de dados pretendidas no âmbito do projeto de estágio foram utilizadas as bases de dados baseline das coortes NeurodegCoV19 e NEON-PC e uma base de dados da segunda reavaliação da coorte de base populacional EPIPorto em 2013–2015. Inicialmente, procedeu-se à extração de toda a informação listada relativa ao consumo de medicamentos (nome do medicamento, dosagem, posologia e efeito terapêutico) por parte dos participantes das três coortes e posteriormente foi efetuada a construção de uma base de dados em Excel para cada uma das coortes com os medicamentos listados por ordem alfabética. Seguidamente, em cada base foi efetuada a codificação dos medicamentos consumidos pelos participantes de cada uma das coortes através da classificação *ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)*, tendo em atenção potenciais erros nas bases de dados, nomeadamente, erros ou incongruências da inserção. Além do mais, não foram incluídos suplementos alimentares ou outras substâncias que não apresentassem um código ATC correspondente, bem como medicamentos cuja identificação fosse inviável através da informação disponível. Após efetuar a codificação de acordo com o código ATC correspondente à sua ação terapêutica, foram criadas variáveis para cada grupo farmacoterapêutico relevante no contexto da análise (medicação para: diabetes, hipertensão arterial, hipercolesterolemia, bem como psicoanalépticos, antidepressivos, psicolépticos e benzodiazepinas), sendo efetuada a codificação específica dos fármacos pertencentes a cada um dos grupos farmacológicos de acordo com o respetivo código ATC. Foram também criadas as variáveis idade, escolaridade e sexo de modo a permitir a obtenção de dados ajustados. Posteriormente, recorreu-se ao programa estatístico STATA versão 15.1 (StataCorp, Texas, USA) para a obtenção dos resultados pretendidos no âmbito do relatório de estágio.

4. Análise de dados e redação de textos científicos

De 5 e 8 de setembro de 2023, desta vez no Porto, realizou-se a **XLI Reunión Anual de La Sociedad Española de Epidemiologia (SEE) e XVIII Congresso da Associação Portuguesa de Epidemiologia (APE)** onde se reuniu o melhor do que se faz em Epidemiologia em Portugal e Espanha. No âmbito deste evento, fui responsável pela produção de um resumo científico intitulado: *“The prevalence of neurological symptoms in 2-year survivors of COVID-19”* cuja apresentação foi realizada sob a forma de comunicação oral rápida e que foi publicado na revista científica *Gaceta Sanitária* (volume 37, Suplemento, páginas 218-219)

4.1. Resumo para XLI Reunión Anual de la SEE e XVIII Congresso da APE, Porto 2023

(Anexo A1)

Capítulo 2 – Estudo Original

5. A prevalência de doenças crônicas em doentes recém-diagnosticados com cancro da próstata e em doentes internados devido a infeção por SARS-CoV-2 – uma análise bidimensional

5.1. Introdução e Objetivos

A Hipertensão, a Hipercolesterolemia e a Diabetes poderão estar relacionadas com o risco de cancro da próstata e com a severidade da doença COVID-19. Consequentemente, a prevalência destes problemas de saúde como fatores de risco ou como consequências do cancro da próstata e de COVID-19 poderá estar mais elevada nesses doentes. Esta associação entre a Hipertensão, Hipercolesterolemia e Diabetes (pelo menos uma destas condições) e o risco de doença oncológica da próstata ou infeção COVID-19 severa pode ser identificada em diversos estudos científicos (Allott et al., 2014; Boland et al., 2021; Esposito et al., 2013; Gao et al., 2021; Grasselli et al., 2020; Zhang et al., 2023). Para além disso, a neoplasia da próstata e a infeção por SARS-CoV-2 também revelam estar associadas a sintomas psicológicos, tais como insónia, ansiedade e depressão (Deng et al., 2021; Lin et al., 2021; Radisauskas et al., 2016; Salari et al., 2020; Watts et al., 2014).

A obtenção de informação sobre estas condições em estudos epidemiológicos poderá ser obtida por quantificação de parâmetros bioquímicos e medição da tensão arterial, recolha de diagnósticos prévios dos registos médicos, ou questionando os participantes sobre diagnósticos e sobre medicação, sendo os últimos dois métodos de mais fácil implementação, mas mais sujeitos a viés de informação.

Este estudo visa:

- 1) quantificar a prevalência de diagnósticos de hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes, ansiedade e depressão e de consumo de medicamentos para estas doenças, numa coorte de doentes com cancro da próstata antes dos tratamentos e em sobreviventes de COVID-19 que estiveram internados devido à infeção por SARS-CoV-2, comparando com a população geral.
- 2) avaliar a concordância entre os diagnósticos e os consumos de medicamentos para a hipertensão, hipercolesterolemia e diabetes.

5.2. Metodologia

A análise da prevalência de doenças crónicas nos participantes dos estudos de coorte NeurodegCoV19 e NEON-PC foi realizada utilizando os dados recolhidos através dos formulários aplicados em ambos os estudos. As duas dimensões de dados incluídas foram: auto-reporte de doenças crónicas diagnosticadas/consulta de registos clínicos e consumo de medicamentos (Anexos B1 a B4).

De forma a incluir uma amostra da população geral como comparador foram utilizados dados da coorte de base populacional EPIPorto (estabelecida desde 1999 e que avalia os determinantes de saúde da população adulta residente na cidade do Porto) relativos à idade, sexo, antecedentes de saúde (Anexo B5) e consumo de medicamentos (Anexo B6). Relativamente ao consumo de medicamentos, foram incluídos na análise fármacos que atuam ao nível do sistema cardiovascular (correspondente ao código ATC C) e cuja utilização é aplicável no contexto de Hipertensão Arterial (anti-hipertensivos (ATC C02), diuréticos (ATC C03), betabloqueadores (ATC C07), inibidores dos canais de cálcio (ATC C08) e agentes que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona (ATC C09)) ou no tratamento da Hipercolesterolemia (agentes modificadores lipídicos (ATC C10)); fármacos para o tratamento de diabetes (ATC A10) e fármacos que atuam no sistema nervoso (correspondente ao código ATC N) com aplicação no combate à ansiedade e depressão (psicoanalépticos (ATC N06) e psicolépticos (ATC N05)), para além dos antidepressivos (ATC N06B) e benzodiazepinas (ATC N05BA) que pertencem ao grupo de fármacos psicoanalépticos e psicolépticos, respetivamente. Os diagnósticos de doenças crónicas utilizados foram: Diabetes, Hipertensão Arterial e Hipercolesterolemia. Tendo em conta a possibilidade de algumas características dos participantes serem confundidores nas associações em estudo, foram estimadas medidas de associação ajustadas para o sexo (feminino; masculino); faixa etária (<60 anos; 60-69 anos; 70-79 anos; ≥80 anos) e escolaridade (0 anos; 1-4 anos; 5-6 anos; 7-9 anos; 10-12 anos; >12 anos).

Foram utilizados Testes qui-quadrado de Pearson para avaliar a associação entre as variáveis independentes, idade, sexo e escolaridade e o consumo de medicamentos para tratamento de doenças crónicas bem como para avaliar a associação entre a presença de doença (cancro da próstata ou COVID-19) e o consumo de medicamentos. Foi igualmente utilizada a regressão logística binomial para calcular odds ratio (OR) e intervalos de confiança a 95% (IC 95%) das associações estudadas. O coeficiente Kappa de Cohen foi

calculado para avaliar a concordância entre o consumo de medicamentos e o diagnóstico de doenças crônicas. Este coeficiente é uma medida estatística que varia no intervalo de -1 a 1, permitindo uma análise precisa da concordância observada. A interpretação dos valores de Kappa é comumente definida da seguinte forma: inferior a 0 (nenhuma concordância); entre 0 e 0.20 (concordância muito fraca); entre 0.21 e 0.40 (concordância reduzida); entre 0.41 e 0.60 (concordância moderada); entre 0.61 e 0.80 (concordância substancial); entre 0.81 e 1.00 (concordância quase perfeita) (Landis & Koch, 1977). No sentido de avaliar o consumo de medicamentos nas coortes EPIPorto, NEON-PC e NeurodegCoV19 foi calculada a prevalência de polifarmácia, definida como o consumo de 5 ou mais medicamentos de forma diária (Masnoon et al., 2017).

Foram incluídos dados de 973 participantes da coorte EPIPorto, 89 participantes da coorte 1 do projeto NeurodegCoV19 (indivíduos hospitalizados devido a COVID-19) e 627 participantes com Cancro da Próstata do projeto NEON-PC.

5.3. Resultados

Tabela 1. Descrição geral das coortes.

Coorte	EPIPorto, n (%)	NEON-PC, n (%)	NeurodegCoV19, n (%)	P-Value
Sexo				0.000
Feminino	584 (60.02%)	0 (0.00%)	31 (34.83%)	
Masculino	389 (39.98%)	627 (100.00%)	58 (65.17%)	
Categorias de idade				0.000
<60 anos	352 (36.18%)	73 (11.64%)	25 (28.09%)	
60-69 anos	335 (34.43%)	274 (43.70%)	29 (32.58%)	
70-79 anos	216 (22.20%)	258 (41.15%)	31 (34.83%)	
≥80 anos	70 (7.19%)	22 (3.51%)	4 (4.49%)	
Categorias de Escolaridade				0.000
0 anos	16 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
1-4 anos	269 (27.65%)	327 (52.15%)	39 (43.82%)	
5-6 anos	75 (7.71%)	62 (9.89%)	8 (8.99%)	
7-9 anos	137 (14.08%)	84 (13.40%)	11 (12.36%)	
10-12 anos	150 (15.42%)	71 (11.32%)	17 (19.10%)	
>12 anos	326 (33.50%)	83 (13.24%)	14 (15.73%)	

Descrição Geral das coortes

De acordo com os dados incluídos na Tabela 1 que apresentam uma descrição geral das coortes é possível identificar diferenças significativas nas proporções de cada sexo entre as coortes estudadas. O EPIPorto tem uma proporção maior de participantes do sexo feminino, enquanto NEON-PC é composto exclusivamente por participantes do sexo masculino. Por sua vez, o NeurodegCoV19 tem uma proporção maior de participantes do sexo masculino. As diferentes categorias etárias também se encontram distribuídas de forma díspar nas coortes com o EPIPorto a apresentar como categoria mais representada os indivíduos com <60 anos, enquanto as categorias mais representadas nas coortes NEON-PC e NeurodegCoV19 são as categorias de idade: 60-69 anos e 70-79 anos, respetivamente. A média de idade dos participantes das coortes EPIPorto, NEON-PC e NeurodegCoV19 é de 62,3, 68,1 e 64,7 anos, respetivamente. A média de idade superior da coorte NEON-PC era expectável pelo facto de o cancro da próstata ser mais frequente em indivíduos em idades avançadas, o que faz com que o intervalo de idades dos participantes seja menor relativamente aos restantes estudos. Nas coortes NEON-PC e NeurodegCoV19 o nível de escolaridade 1-4 anos é o mais prevalente, o que demonstra a baixa escolaridade

dos seus participantes. A coorte EPIPorto apesar de apresentar uma população mais escolarizada em relação às restantes coortes tendo a categoria >12 anos como a de maior proporção, tem também uma elevada proporção de indivíduos com um nível de escolaridade mais baixo, sendo a categoria 1-4 anos a segunda mais representada, o que realça a elevada heterogeneidade de percursos escolares da população.

Tabela 2. Prevalência de consumo de medicamentos nas coortes.

	EPIPorto, n (%)	NEON-PC, n (%)	NeurodegCoV19, n (%)	P-Value
Diabetes	121 (12.44%)	116 (18.50%)	29 (32.58%)	0.000
Hipertensão Arterial	405 (41.62%)	368 (58.69%)	58 (65.17%)	0.000
Colesterol	357 (36.69%)	282 (44.98%)	41 (46.07%)	0.002
Psicoanalépticos	171 (17.57%)	65 (10.27%)	28 (31.46%)	0.000
Antidepressivos	147 (15.11%)	55 (8.77%)	27 (30.34%)	0.000
Psicolépticos	220 (22.61%)	97 (15.47%)	21 (23.60%)	0.002
Benzodiazepinas	189 (19.42%)	85 (13.56%)	19 (21.35%)	0.006

Os dados incluídos na Tabela 2 apresentam os valores de prevalência de consumo de medicamentos nas três coortes. Os resultados obtidos permitem identificar que a coorte NeurodegCoV19 apresenta prevalências mais elevadas para consumo de medicamentos em todos os grupos farmacológicos analisados. É também importante realçar que a Hipertensão Arterial e o Colesterol elevado são as condições para as quais o consumo de medicamentos é mais elevado nas três coortes em análise.

Tabela 3. Associação entre a idade, sexo e escolaridade e o consumo de medicamentos para Diabetes, Hipertensão Arterial e Colesterol na coorte EPIPorto.

EPIPorto	Diabetes		Hipertensão Arterial		Colesterol	
	n (%)	OR (IC 95%)	n (%)	OR (IC 95%)	n (%)	OR (IC 95%)
Categorias de Idade						
<60 anos	21 (5.97%)	Referência	71 (20.17%)	Referência	62 (17.61%)	Referência
60–69 anos	46 (13.73%)	2.51 (1.46–4.30)	148 (44.18%)	3.13 (2.23–4.39)	144 (42.99%)	3.53 (2.49–5.00)
70–79 anos	41 (18.98%)	3.69 (2.12–6.45)	134 (62.04%)	6.47 (4.43–9.44)	121 (56.02%)	5.96 (4.06–8.75)
≥80 anos	13 (18.57%)	3.59 (1.70–7.58)	52 (74.29%)	11.43 (6.30–20.75)	30 (42.86%)	3.51 (2.03–6.06)
Sexo						
Feminino	72 (12.33%)	Referência	249 (42.64%)	Referência	219 (37.50%)	Referência
Masculino	49 (12.60%)	1.02 (0.70–1.51)	156 (40.10%)	0.90 (0.69–1.17)	138 (35.48%)	0.92 (0.70–1.20)
Categorias de Escolaridade *						
0 anos	5 (31.25%)	Referência	11 (68.75%)	Referência	12 (75.00%)	Referência
1–4 anos	51 (18.96%)	0.58 (0.19–1.80)	156 (57.99%)	1.18 (0.38–2.62)	119 (44.24%)	0.30 (0.09–0.99)
5–6 anos	13 (17.33%)	0.59 (0.17–2.08)	35 (46.67%)	0.95 (0.28–3.16)	32 (42.67%)	0.36 (0.10–1.27)
7–9 anos	11 (8.03%)	0.25 (0.07–0.89)	55 (40.15%)	0.73 (0.23–2.33)	48 (35.04%)	0.27 (0.08–0.91)
10–12 anos	16 (10.67%)	0.38 (0.11–1.30)	59 (39.33%)	0.87 (0.27–2.78)	59 (39.33%)	0.37 (0.11–1.27)
>12 anos	25 (7.67%)	0.29 (0.09–0.98)	89 (27.30%)	0.58 (0.19–1.81)	87 (26.69%)	0.24 (0.07–0.81)

*Odds Ratio (OR) – Ajustado para idade e sexo

Os dados incluídos na Tabela 3 descrevem o impacto das variáveis idade, sexo e escolaridade no consumo de medicamentos para Diabetes, Hipertensão Arterial e Hipercolesterolemia nos indivíduos da coorte EPIPorto. Desta forma, encontram-se representadas na tabela as prevalências de consumo de medicação para estas patologias, bem como os valores de Odds Ratio (OR) ajustados para idade, sexo e escolaridade e respectivos Intervalos de Confiança (IC). Com base nos resultados, é possível verificar que a idade tem um impacto significativo no aumento do consumo de

medicação para as três condições em análise, por sua vez as variáveis sexo e escolaridade não demonstraram uma associação estatisticamente significativa com o consumo de medicação.

Tabela 4. Associação entre a idade, sexo e escolaridade e o consumo de psicoanalépticos, antidepressivos, psicolépticos e benzodiazepinas na coorte EPIPorto.

EPIPorto	Psicoanalépticos		Antidepressivos		Psicolépticos		Benzodiazepinas	
	n (%)	OR (IC 95%)	n (%)	OR (IC 95%)	n (%)	OR (IC 95%)	n (%)	OR (IC 95%)
Categorias de idade								
<60 anos	51 (14.49%)	Referência	49 (13.92%)	Referência	57 (16.19%)	Referência	51 (14.49%)	Referência
60-69 anos	68 (20.30%)	1.50 (1.01-2.24)	61 (18.21%)	1.38 (0.91-2.07)	80 (23.88%)	1.62 (1.11-2.37)	67 (20.00%)	1.48 (0.99-2.20)
70-79 anos	42 (19.44%)	1.42 (0.91-2.23)	32 (14.81%)	1.08 (0.66-1.74)	60 (27.78%)	1.99 (1.32-3.00)	52 (24.07%)	1.87 (1.22-2.88)
≥80 anos	10 (14.29%)	0.98 (0.47-2.05)	5 (7.14%)	0.48 (0.18-1.24)	23 (32.86%)	2.53 (1.43-4.50)	19 (27.14%)	2.20 (1.20-4.03)
Sexo								
Feminino	128 (21.92%)	Referência	113 (19.35%)	Referência	161 (27.57%)	Referência	143 (24.49%)	Referência
Masculino	43 (11.05%)	0.44 (0.31-0.64)	34 (8.74%)	0.40 (0.27-0.60)	59 (15.17%)	0.47 (0.34-0.65)	46 (11.83%)	0.41 (0.29-0.59)
Categorias de Escolaridade *								
0 anos	3 (18.75%)	Referência	2 (12.50%)	Referência	9 (56.25%)	Referência	8 (50.00%)	Referência
1-4 anos	55 (20.45%)	1.29 (0.34-4.84)	46 (17.10%)	1.37 (0.29-6.50)	78 (29.00%)	0.47 (0.17-1.35)	67 (24.91%)	0.50 (0.18-1.43)
5-6 anos	9 (12.00%)	0.78 (0.18-3.42)	7 (9.33%)	0.76 (0.14-4.24)	16 (21.33%)	0.37 (0.12-1.19)	15 (20.00%)	0.44 (0.14-1.43)
7-9 anos	24 (17.52%)	1.20 (0.30-4.71)	18 (13.14%)	1.08 (0.22-5.42)	26 (18.98%)	0.31 (0.10-0.95)	21 (15.33%)	0.31 (0.10-0.95)
10-12 anos	30 (20.00%)	1.39 (0.36-5.47)	28 (18.67%)	1.57 (0.32-7.74)	31 (20.67%)	0.36 (0.12-1.10)	29 (19.33%)	0.42 (0.14-1.28)
>12 anos	50 (15.34%)	1.07 (0.28-4.12)	46 (14.11%)	1.16 (0.24-5.62)	60 (18.40%)	0.34 (0.12-1.01)	49 (15.03%)	0.33 (0.11-0.99)

*Odds Ratio (OR) – Ajustado para idade e sexo

Os dados incluídos na Tabela 4 descrevem o impacto das variáveis idade, sexo e escolaridade no consumo de medicamentos psicoanalépticos, antidepressivos, psicolépticos e benzodiazepinas nos indivíduos da coorte EPIPorto. Posto isto, encontram-se representadas na tabela as prevalências de consumo de medicação para estas patologias, bem como os valores de OR ajustados para idade e sexo e respetivos IC. Assim, é possível constatar que a variável sexo tem um impacto significativo no consumo de medicamentos destes grupos farmacológicos, bem como a variável idade no consumo de psicolépticos e benzodiazepinas.

Tabela 5. Associação entre a idade e escolaridade e o consumo de medicamentos para Diabetes, Hipertensão Arterial e Colesterol na coorte NEON-PC.

NEON-PC	Diabetes		Hipertensão Arterial		Colesterol	
	n (%)	OR (IC 95%)	n (%)	OR (IC 95%)	n (%)	OR (IC 95%)
Categorias de idade						
<60 anos	6 (8.22%)	Referência	26 (35.62%)	Referência	23 (31.51%)	Referência
60-69 anos	53 (19.34%)	2.68 (1.10-6.50)	160 (58.39%)	2.54 (1.48-4.34)	130 (47.45%)	1.96 (1.13-3.39)
70-79 anos	51 (19.77%)	2.75(1.13-6.70)	170 (65.89%)	3.49(2.03-6.02)	123 (47.67%)	1.98 (1.14-3.44)
≥80 anos	6 (27.27%)	4.19 (1.19-14.71)	12 (54.55%)	2.17 (0.83-5.70)	6 (27.27%)	0.82 (0.28-2.35)
Categorias de Escolaridade *						
1-4 anos	58 (17.74%)	Referência	192 (58.72%)	Referência	143 (43.73%)	Referência
5-6 anos	13 (20.97%)	1.56 (0.77-3.15)	28 (45.16%)	0.76 (0.43-1.35)	30 (48.39%)	1.41 (0.80-2.49)
7-9 anos	14 (16.67%)	1.06 (0.55-2.02)	48 (57.14%)	1.11 (0.67-1.83)	40 (47.62%)	1.29 (0.79-2.11)
10-12 anos	13 (18.31%)	1.15 (0.58-2.25)	44 (61.97%)	1.27 (0.74-2.18)	37 (52.11%)	1.42 (0.84-2.40)
>12 anos	18 (21.69%)	1.41 (0.77-2.58)	56 (67.47%)	1.61 (0.95-2.71)	32 (38.55%)	0.81 (0.49-1.33)

*Odds Ratio (OR) – Ajustado para idade

Os dados incluídos na Tabela 5 descrevem o impacto das variáveis idade e escolaridade no consumo de medicamentos para Diabetes, Hipertensão Arterial e Hipercolesterolemia nos indivíduos da coorte NEON-PC. Assim sendo, encontram-se representadas na tabela as prevalências

de consumo de medicação para estas patologias, bem como os valores de OR ajustado para idade e respectivos IC. Com base nestes resultados, é possível verificar que a influência da variável idade no aumento de consumo de medicação para estas patologias é significativa nas categorias 60–69 e 70–79 anos, valores esses que não se verificam na categoria etária mais elevada, por sua vez a escolaridade não demonstra associação estatisticamente significativa.

Tabela 6. Associação entre a idade e escolaridade e o consumo de psicoanalépticos, antidepressivos, psicolépticos e benzodiazepinas na coorte NEON-PC.

NEON-PC	Psicoanalépticos		Antidepressivos		Psicolépticos		Benzodiazepinas	
	n (%)	OR (IC 95%)	n (%)	OR (IC 95%)	n (%)	OR (IC 95%)	n (%)	OR (IC 95%)
Categorias de idade								
<60 anos	6 (8.22%)	Referência	4 (5.48%)	Referência	10 (13.70%)	Referência	9 (12.33%)	Referência
60–69 anos	29 (10.58%)	1.32 (0.53–3.32)	24 (8.76%)	1.66 (0.56–4.93)	36 (13.14%)	0.95 (0.45–2.02)	32 (11.68%)	0.94 (0.43–2.07)
70–79 anos	28 (10.85%)	1.36 (0.54–3.42)	25 (9.69%)	1.85 (0.62–5.50)	48 (18.60%)	1.44 (0.69–3.01)	43 (16.67%)	1.42 (0.66–3.07)
≥80 anos	2 (9.09%)	1.12 (0.21–5.97)	2 (9.09%)	1.72 (0.29–10.12)	3 (13.64%)	0.99 (0.25–3.99)	1 (4.55%)	0.34 (0.04–2.83)
Categorias de Escolaridade *								
1–4 anos	30 (9.17%)	Referência	25 (7.65%)	Referência	48 (14.68%)	Referência	39 (11.93%)	Referência
5–6 anos	10 (16.13%)	2.13 (0.95–4.75)	9 (14.52%)	2.48 (1.06–5.81)	8 (12.90%)	0.96 (0.42–2.21)	7 (11.29%)	1.04 (0.43–2.50)
7–9 anos	8 (9.52%)	1.11 (0.48–2.53)	5 (5.95%)	0.84 (0.31–2.28)	13 (15.48%)	1.11 (0.57–2.18)	13 (15.48%)	1.40 (0.70–2.80)
10–12 anos	11 (15.49%)	1.88 (0.88–3.99)	10 (14.08%)	2.13 (0.96–4.72)	14 (19.72%)	1.51 (0.77–2.94)	13 (18.31%)	1.69 (0.84–3.40)
>12 anos	6 (7.23%)	0.79 (0.32–1.99)	6 (7.23%)	1.00 (0.39–2.55)	14 (16.87%)	1.23 (0.64–2.38)	13 (15.66%)	1.39 (0.70–2.76)

*Odds Ratio (OR) – Ajustado para idade

Os dados incluídos na Tabela 6 descrevem o impacto das variáveis idade e escolaridade no consumo de medicamentos psicoanalépticos, antidepressivos, psicolépticos e benzodiazepinas nos indivíduos da coorte NEON-PC. Portanto, encontram-se representadas na tabela as prevalências de consumo de medicação para estas patologias, bem como os valores de OR ajustado para idade e respectivos IC. Logo, é possível verificar que nem a idade nem a escolaridade demonstraram uma relação estatisticamente significativa com o consumo de medicamentos que atuam ao nível do sistema nervoso.

Tabela 7. Associação entre a idade, sexo e escolaridade e o consumo de medicamentos para Diabetes, Hipertensão Arterial e Colesterol na coorte NeurodegCoV19.

NeurodegCoV19	Diabetes		Hipertensão Arterial		Colesterol	
	n (%)	OR com IC 95%	n (%)	OR com IC 95%	n (%)	OR com IC 95%
Categorias de idade						
<60 anos	5 (20.00%)	Referência	12 (48.00%)	Referência	6 (24.00%)	Referência
60–69 anos	10 (34.48%)	2.11 (0.61–7.30)	21 (72.41%)	2.84 (0.92–8.81)	14 (48.28%)	2.96 (0.92–9.54)
70–79 anos	13 (41.94%)	2.89 (0.86–9.71)	21 (67.74%)	2.28 (0.77–6.75)	19 (61.29%)	5.01 (1.56–16.13)
≥80 anos	1 (25.00%)	1.33 (0.11–15.70)	4 (100.00%)	Não Aplicável	2 (50.00%)	3.17 (0.36–27.57)
Sexo						
Feminino	5 (16.13%)	Referência	20 (64.52%)	Referência	13 (41.94%)	Referência
Masculino	24 (41.38%)	3.67 (1.23–10.92)	38 (65.52%)	1.05 (0.42–2.61)	28 (48.28%)	1.29 (0.54–3.12)
Categorias de Escolaridade *						
1–4 anos	14 (35.90%)	Referência	29 (74.36%)	Referência	18 (46.15%)	Referência
5–6 anos	4 (50.00%)	1.19 (0.21–6.66)	6 (75.00%)	1.12 (0.18–7.11)	4 (50.00%)	1.49 (0.27–8.20)
7–9 anos	2 (18.18%)	0.28 (0.05–1.68)	6 (54.55%)	0.50 (0.12–2.19)	5 (45.45%)	1.34 (0.30–6.07)
10–12 anos	6 (35.29%)	0.99 (0.24–4.09)	8 (47.06%)	0.37 (0.09–1.42)	9 (52.94%)	2.95 (0.72–2.16)
>12 anos	3 (21.43%)	0.48 (0.09–2.44)	9 (64.29%)	0.79 (0.19–3.26)	5 (35.71%)	1.17 (0.28–4.89)

*Odds Ratio (OR) ajustado para idade e sexo

Os dados incluídos na Tabela 7 descrevem o impacto das variáveis idade, sexo e escolaridade no consumo de medicamentos para Diabetes, Hipertensão Arterial e Hipercolesterolemia nos indivíduos da coorte NeurodegCoV19. Conseqüentemente, encontram-se representadas na tabela as prevalências de consumo de medicação para estas patologias, bem como os valores de OR ajustado para idade e sexo e respectivos IC. Aqui, é possível verificar que apenas a variável sexo demonstra ter influência estatisticamente significativa no consumo de medicação para Diabetes, a idade e escolaridade não demonstraram associação estatisticamente significativa.

Tabela 8. Associação entre a idade, sexo e escolaridade e o consumo de psicoanalépticos, antidepressivos, psicolépticos e benzodiazepinas na coorte NeurodegCoV19.

NeurodegCoV19	Psicoanalépticos		Antidepressivos		Psicolépticos		Benzodiazepinas	
	n (%)	OR (IC 95%)	n (%)	OR (IC 95%)	n (%)	OR (IC 95%)	n (%)	OR (IC 95%)
Categorias de idade								
<60 anos	7 (28.00%)	Referência	7 (28.00%)	Referência	3 (12.00%)	Referência	3 (12.00%)	Referência
60–69 anos	9 (31.03%)	1.16 (0.36–3.75)	9 (31.03%)	1.16 (0.36–3.75)	9 (31.03%)	3.30 (0.78–13.93)	8 (27.59%)	2.79 (0.65–11.97)
70–79 anos	10 (32.26%)	1.22 (0.39–3.88)	10 (32.26%)	1.22 (0.39–3.88)	8 (25.81%)	2.55 (0.60–10.87)	7 (22.58%)	2.14 (0.49–9.31)
≥80 anos	2 (50.00%)	2.57 (0.30–21.98)	1 (25.00%)	0.86 (0.08–9.69)	1 (25.00%)	2.44 (0.19–31.77)	1 (25.00%)	2.44 (0.19–31.77)
Sexo								
Feminino	13 (41.94%)	Referência	13 (41.94%)	Referência	12 (38.71%)	Referência	12 (38.71%)	Referência
Masculino	15 (25.86%)	0.48 (0.19–1.22)	14 (24.14%)	0.44 (0.17–1.12)	9 (15.52%)	0.29 (0.11–0.80)	7 (12.07%)	0.22 (0.07–0.63)
Categorias de Escolaridade *								
1–4 anos	9 (23.08%)	Referência	9 (23.08%)	Referência	10 (25.64%)	Referência	9 (23.08%)	Referência
5–6 anos	2 (25.00%)	2.47 (0.35–17.45)	2 (25.00%)	2.05 (0.30–14.09)	2 (25.00%)	2.12 (0.27–16.86)	2 (25.00%)	1.10 (0.08–14.65)
7–9 anos	5 (45.45%)	6.27 (1.21–32.59)	5 (45.45%)	5.15 (1.04–25.61)	1 (9.09%)	0.57 (0.06–5.81)	1 (9.09%)	0.76 (0.07–8.34)
10–12 anos	7 (41.18%)	4.84 (1.11–21.17)	6 (35.29%)	3.25 (0.76–13.77)	7 (41.18%)	7.13 (1.37–37.13)	7 (41.18%)	10.29 (1.74–61.03)
>12 anos	5 (35.71%)	3.41 (0.74–15.78)	5 (35.71%)	2.82 (0.63–12.65)	1 (7.14%)	0.32 (0.03–3.25)	1 (7.14%)	0.38 (0.04–4.03)

*Odds Ratio (OR) ajustado para idade, sexo e escolaridade

Os dados incluídos na Tabela 8 descrevem o impacto das variáveis idade, sexo e escolaridade no consumo de medicamentos psicoanalépticos, antidepressivos, psicolépticos e benzodiazepinas nos indivíduos da coorte NeurodegCoV19. Desta forma, encontram-se representadas na tabela as prevalências de consumo de medicação para estas patologias, bem como os valores de Odds Ratio (OR) ajustado para idade e sexo e respectivos IC. Com base nos resultados, o consumo de medicamentos demonstra ser muito mais frequente no sexo feminino, com os homens a apresentarem odds pelo menos duas vezes inferiores comparativamente com as mulheres, para cada um dos grupos farmacológicos em análise; por sua vez as variáveis idade e escolaridade não demonstraram associação estatisticamente significativa.

Tabela 9. Associação entre a doença (NEON-PC - Cancro da Próstata; NeurodegCov19 - COVID-19) e o consumo de medicamentos. *

	EPIPorto, OR (IC 95%)	NEON-PC, OR (IC 95%) *	NeurodegCoV19, OR (IC 95%) *
Diabetes	Referência	1.21 (0.82-1.79)	2.78 (1.67-4.63)
Hipertensão Arterial	Referência	1.61 (1.20-2.15)	2.40 (1.46-3.94)
Colesterol	Referência	1.10 (0.83-1.47)	1.26 (0.79-2.01)
Psicoanalépticos	Referência	0.92 (0.59-1.44)	2.59 (1.56-4.29)
Antidepressivos	Referência	1.02 (0.63-1.66)	3.08 (1.83-5.18)
Psicolépticos	Referência	1.08 (0.73-1.60)	1.18 (0.69-2.03)
Benzodiazepinas	Referência	1.21 (0.79-1.84)	1.30 (0.74-2.28)

*Ajustado para idade, sexo e escolaridade

Os dados incluídos na Tabela 9 descrevem a relação entre a doença apresentada e o consumo de medicação para os diferentes grupos farmacológicos, sendo a coorte EPIPorto utilizada como referência. Aqui é possível verificar que as odds de consumo de medicamentos são mais elevadas na coorte NeurodegCoV19 em todos os grupos farmacoterapêuticos em análise, sendo os valores estatisticamente significativos no consumo de fármacos para Diabetes, Hipertensão Arterial, Psicoanalépticos e Antidepressivos.

Tabela 10. Concordância entre o consumo de medicamentos e o diagnóstico de doença na coorte EPIPorto.

EPIPorto	Não Medicado (n %)	Medicado (n%)	Kappa (IC 95%)
Diabetes			0.82 (0.77-0.88)
Não diagnosticado	833 (85.61%)	19 (1.95%)	
Diagnosticado	19 (1.95%)	102 (10.48%)	
Hipertensão Arterial			0.78 (0.74-0.82)
Não diagnosticado	509 (52.31%)	47 (4.83%)	
Diagnosticado	59 (6.06%)	358 (36.79%)	
Hipercolesterolemia			0.56 (0.51-0.61)
Não Diagnosticado	455 (46.76%)	51 (5.24%)	
Diagnosticado	161 (16.55%)	306 (31.45%)	

A Tabela 10 apresenta a concordância (Coeficiente Kappa de Cohen) entre o diagnóstico de doenças e o consumo de medicamentos para essas doenças na coorte EPIPorto. Com base nestes resultados, é possível identificar que a concordância é quase perfeita na Diabetes, substancial na Hipertensão Arterial e moderada na Hipercolesterolemia.

Tabela 11. Concordância entre o consumo de medicamentos e o diagnóstico de doença na coorte NEON-PC.

NEON-PC	Não Medicado (n %)	Medicado (n%)	Kappa (IC 95%)
Diabetes			0.88 (0.84-0.93)
Não diagnosticado	492 (78.47%)	4 (0.64%)	
Diagnosticado	19 (3.93%)	112 (17.86%)	
Hipertensão Arterial			0.64 (0.58-0.70)
Não diagnosticado	225 (35.89%)	77 (12.28%)	
Diagnosticado	34 (5.42%)	291 (46.41%)	
Hipercolesterolemia			0.26 (0.20-0.32)
Não diagnosticado	330 (52.63%)	200 (31.90%)	
Diagnosticado	15 (2.39%)	82 (13.08%)	

A Tabela 11 apresenta a concordância (Coeficiente Kappa de Cohen) entre o diagnóstico de doenças e o consumo de medicamentos para essas doenças na coorte NEON-PC. Assim sendo, é possível observar que a concordância é quase perfeita na Diabetes, substancial na Hipertensão Arterial e razoável na Hipercolesterolemia.

Tabela 12. Concordância entre o consumo de medicamentos e o diagnóstico de doença na coorte NeurodegCoV19.

NeurodegCoV19	Não Medicado (n %)	Medicado (n%)	Kappa (IC 95%)
Diabetes			0.53 (0.34-0.72)
Não diagnosticado	52 (58.43%)	10 (11.24%)	
Diagnosticado	8 (8.99%)	19 (21.35%)	
Hipertensão Arterial			0.50 (0.31-0.69)
Não diagnosticado	20 (22.47%)	9 (10.11%)	
Diagnosticado	11 (12.36%)	49 (55.06%)	
Hipercolesterolemia			0.30 (0.12-0.48)
Não Diagnosticado	23 (25.84%)	7 (7.87%)	
Diagnosticado	25 (28.09%)	34 (38.20%)	

A Tabela 12 apresenta a concordância (Coeficiente Kappa de Cohen) entre o diagnóstico de doenças e o consumo de medicamentos para essas doenças na coorte NeurodegCoV19. Por sua vez, na coorte NeurodegCoV19 é possível verificar que a concordância é moderada na Diabetes e Hipertensão Arterial e razoável na Hipercolesterolemia.

Tabela 13. Prevalência de polifarmácia (consumo de ≥ 5 medicamentos diários) nas coortes.

Plurifarmácia	0 a 4 medicamentos, n (%)	≥ 5 medicamentos, n (%)	Total, n (%)
EPIPorto	709 (72.87%)	264 (27.13%)	973 (100.00%)
NEON-PC	457 (72.89%)	170 (27.11%)	627 (100.00%)
NeurodegCoV19	44 (49.44%)	45 (50.56%)	89 (100.00%)
Total	1210 (71.64%)	479 (28.36%)	1689 (100.00%)

Os dados incluídos na Tabela 13 apresentam os dados de prevalência de polifarmácia nas três coortes. Com base nestes resultados, observa-se que a prevalência de polifarmácia na coorte NeurodegCoV19 é ser cerca de duas vezes superior à das coortes NEON-PC e EPIPorto.

Tabela 14. Concordância entre o consumo de medicamentos e o diagnóstico de doença em indivíduos não polimedicados (consumo de 0 a 4 medicamentos diários) nas coortes.

Coortes	Não Medicado (n %)	Medicado (n%)	Kappa (IC 95%)
Diabetes			0.75 (0.68-0.83)
Não diagnosticado	1097 (90.66%)	12 (0.99%)	
Diagnosticado	30 (2.48%)	71 (5.87%)	
Hipertensão Arterial			0.74 (0.70-0.78)
Não diagnosticado	694 (57.36%)	63 (5.21%)	
Diagnosticado	82 (6.78%)	371 (30.66%)	
Hipercolesterolemia			0.46 (0.40-0.51)
Não Diagnosticado	723 (59.75%)	118 (9.75%)	
Diagnosticado	153 (12.64%)	216 (17.85%)	

A Tabela 14 apresenta a concordância (Coeficiente Kappa de Cohen) entre o diagnóstico de doenças e o consumo de medicamentos para essas doenças em indivíduos não polimedicados. Neste caso, é possível observar que a concordância é substancial para as três condições avaliadas.

Tabela 15. Concordância entre o consumo de medicamentos e o diagnóstico de doença em indivíduos polimedicados (consumo de ≥ 5 medicamentos diários) nas coortes.

	Não Medicado (n %)	Medicado (n%)	Kappa (IC 95%)
Diabetes			0.84 (0.79-0.89)
Não diagnosticado	280 (58.46%)	21 (4.38%)	
Diagnosticado	16 (3.34%)	162 (33.82%)	
Hipertensão Arterial			0.45 (0.36-0.54)
Não diagnosticado	60 (12.53%)	70 (14.61%)	
Diagnosticado	22 (4.59%)	327 (68.27%)	
Hipercolesterolemia			0.19 (0.11-0.28)
Não Diagnosticado	85 (17.75%)	140 (29.23%)	
Diagnosticado	48 (10.02%)	206 (43.01%)	

Por fim, a Tabela 15 apresenta a concordância (Coeficiente Kappa de Cohen) entre o diagnóstico de doenças e o consumo de medicamentos para essas doenças em indivíduos polimedicados. Segundo os resultados obtidos, é possível verificar que a concordância é quase perfeita na Diabetes, moderada na Hipertensão Arterial e mínima na Hipercolesterolemia.

5.4. Discussão

Associação entre diferentes variáveis (idade, sexo, escolaridade e doença apresentada) e o consumo de medicamentos nas coortes

Os dados tratados descritos na Tabela 2 revelam uma maior prevalência de consumo de medicamentos para combater a Hipercolesterolemia e Hipertensão Arterial em relação aos restantes grupos farmacológicos, sendo que mais de um terço dos participantes de cada uma das coortes toma medicação para combater estas comorbidades. É importante também realçar, ainda que a amostra seja reduzida, que a coorte de indivíduos internados devido a infeção por SARS-CoV-2 apresenta uma prevalência significativamente mais elevada de consumo de medicamentos comparativamente com as outras duas coortes, o que se verifica em todos os grupos farmacoterapêuticos incluídos no estudo.

Os dados incluídos nas Tabelas 3 e 4 relativas à coorte EPIPorto indicam que a variável idade tem um impacto significativo no consumo de medicamentos para Diabetes, Hipertensão Arterial e Hipercolesterolemia dado os valores de odds obtidos para cada uma das categorias etárias serem significativamente superiores em comparação com a categoria de referência, com os Intervalos de Confiança a 95% a não conterem o valor 1. Desta forma, as faixas etárias mais elevadas parecem ter maior probabilidade de consumir medicação para estas condições. No que diz respeito aos fármacos que atuam ao nível do Sistema Nervoso, verifica-se que a idade apresentou uma associação estatisticamente significativa apenas com os medicamentos que promovem atividades inibitórias (grupo de fármacos psicolépticos nos quais se incluem as benzodiazepinas), onde se revela um consumo significativamente mais elevado em indivíduos com idades mais avançadas. A variável sexo revela ter uma associação muito significativa com o consumo de medicação nos grupos farmacoterapêuticos incluídos na Tabela 4 (psicoanalépticos,

antidepressivos, psicolépticos e benzodiazepinas) com os homens a apresentarem odds muito inferiores às mulheres. Esse impacto não se verifica no consumo de medicação para Diabetes, Hipertensão Arterial e Hipercolesterolemia. Por sua vez, os dados relativos à escolaridade (ajustada para sexo e idade) demonstram valores de odds mais reduzidos nas diferentes categorias em relação à categoria de referência, excetuando os psicoanalépticos e antidepressivos, no entanto, a maioria dos valores não são estatisticamente significativos, não se verificando um aumento/diminuição do consumo em função do aumento da escolaridade.

De acordo com os dados representados nas Tabelas 5 e 6, relativos à coorte NEON-PC, os indivíduos das categorias etárias 60-69 anos e 70-79 anos apresentam odds significativamente maiores de consumirem medicamentos para Diabetes, Hipertensão Arterial e Colesterol em relação à categoria de referência. Os resultados mais heterogêneos da categoria etária mais elevada (≥ 80 anos) podem estar relacionados com o facto da mesma ser muito mais reduzida na amostra comparativamente com as outras duas categorias. Não se verificou uma relação estatisticamente significativa entre a idade e o consumo de psicoanalépticos, antidepressivos, psicolépticos e benzodiazepinas nos indivíduos com cancro da próstata. As diferentes categorias de escolaridade não apresentam uma associação estatisticamente significativa com o consumo de medicação, uma vez que os valores de odds para as diferentes categorias de escolaridade são muito variáveis, não sendo possível identificar qualquer tipo de relação com o consumo de medicamentos.

Em relação aos indivíduos da coorte 1 do projeto NeurodegCoV19, podemos identificar na Tabela 7 e 8 que as categorias etárias 60-69 anos e 70-79 apresentam odds superiores de consumirem medicamentos em relação à categoria de referência, no entanto, os IC a 95% incluem o número 1 pelo que a associação não se revela estatisticamente significativa. O número muito reduzido de indivíduos na categoria ≥ 80 anos (apenas 4) torna os resultados obtidos mais sujeitos a possíveis flutuações aleatórias, para além de não permitir representar de forma adequada a população, dificultando a compreensão da real associação entre as variáveis. Desta forma, os resultados obtidos para esta categoria etária são muito menos robustos e confiáveis comparativamente com as restantes categorias. A odds de consumir antidiabéticos é muito superior no sexo masculino comparativamente com o sexo feminino, o que não é replicado ao nível da Hipertensão Arterial e Hipercolesterolemia. Em sentido contrário o consumo de medicamentos com efeito excitatório ou inibitório ao nível do Sistema Nervoso demonstra ser muito mais frequente no sexo feminino, com os homens a apresentarem metade das odds

comparativamente com as mulheres, para cada um dos grupos farmacológicos em análise. De acordo com os dados apresentados na Tabela 7, a escolaridade na coorte NeurodegCoV19 não demonstra qualquer associação com o consumo de medicação para a Diabetes, Hipertensão Arterial e Hipercolesterolemia. Na Tabela 8, algumas categorias de escolaridade demonstram associação estatisticamente significativa com o consumo de medicação: a categoria 7-9 anos com a toma de psicoanalépticos e antidepressivos e a categoria 10-12 com a toma de psicoanalépticos, psicolépticos e benzodiazepinas, no entanto, não se verifica nenhum padrão na relação entre a escolaridade e o aumento/diminuição do consumo de medicação.

Tendo em consideração os resultados descritos nas Tabelas 10, 11 e 12, e comparando as três coortes em análise, podemos verificar que o aumento da idade está associado ao aumento do consumo de medicação para Diabetes, Hipertensão Arterial e Hipercolesterolemia. Conforme referido anteriormente, a coorte NeurodegCoV19 apresenta uma amostra muito mais reduzida comparativamente com as outras duas coortes, tornando mais difícil a obtenção de valores de odds estatisticamente significativos, ainda assim, comparando as duas categorias mais representativas da amostra (60-69 e 70-79 anos), é possível identificar que as odds de consumir medicação para Diabetes, Hipertensão Arterial e Hipercolesterolemia são substancialmente superiores na categoria 70-79 anos. Esta relação não se verifica nos grupos farmacoterapêuticos que atuam ao nível do Sistema Nervoso onde o aumento da idade não apresenta uma influência clara no consumo de medicação. Estes resultados podem estar associados a fatores como o stress, pressão a nível social, académico e profissional e, conseqüente, estilo de vida mais agitado que contribuem para o aumento dos casos de ansiedade e depressão, conduzindo ao aumento do consumo de medicamentos psicotrópicos em idades mais jovens. Para além disso, diversos estudos têm descrito o impacto da recente pandemia da COVID-19 e das suas conseqüências a nível social e profissional no agravamento/desenvolvimento de quadros de ansiedade e depressão nos diferentes escalões etários (Hawes et al., 2022; Morin et al., 2021; Wang et al., 2022).

Para além do impacto psicológico das limitações associadas ao isolamento, um estudo de coorte revelou também uma elevada prevalência de sequelas psiquiátricas em pacientes infetados por SARS-CoV-2 (Mazza et al., 2020).

Além do mais, um estudo de revisão sistemática e meta-análise que teve como objetivo fornecer uma estimativa atualizada da prevalência de depressão, ansiedade e distúrbios do sono entre os pacientes com COVID-19, tendo recorrido a dados de 31 estudos observacionais com um

total de 5153 participantes, demonstrou que a prevalência geral de depressão, ansiedade e distúrbios do sono entre indivíduos infetados com SARS-CoV-2 é de 45%, 47% e 34%, respetivamente (Deng et al., 2021). Dados que se revelam significativamente mais elevados em comparação com os dados de prevalência de depressão antes da pandemia em pacientes internados e de ambulatório, que é estimada em 5-34% e 27.0%, respetivamente (Walker et al., 2018; Wang et al., 2017).

Adicionalmente, as estimativas de prevalência de depressão, ansiedade e distúrbios do sono relativas aos indivíduos infetados com COVID-19 mostram um aumento substancial em relação à população geral durante a pandemia, que é estimada em 33.7%, 31.9% e 20.1%, respetivamente (Deng et al., 2021; Lin et al., 2021; Salari et al., 2020).

Em relação ao cancro, tendo em conta a gravidade e o impacto da doença e dos seus tratamentos na qualidade de vida dos doentes é natural que se verifiquem elevadas prevalências de ansiedade e depressão.

Um estudo que teve como objetivo avaliar a prevalência de ansiedade e depressão após o diagnóstico em diferentes cancros identificou que a idade não pareceu estar fortemente relacionada com alterações nos níveis de stress e ansiedade, para além de se ter verificado um maior reporte de ansiedade em indivíduos com idade inferior a 50 anos comparativamente com os de idade mais avançada (≥ 70 anos) (Linden et al., 2012).

Complementarmente, outro estudo de coorte identificou que sobreviventes de cancro com idades inferiores a 60 anos demonstram ser mais ansiosos e deprimidos em comparação com a população geral (Gotze et al., 2020).

No caso concreto do cancro da próstata, um estudo de meta análise, que avaliou a prevalência de ansiedade e depressão em indivíduos que se encontravam em pré-tratamento, durante o tratamento e pós tratamento para o cancro da próstata, apresentou valores de prevalência de depressão de cerca de 17%, 15% e 18%, respetivamente, e valores de prevalência de ansiedade de aproximadamente 27%, 15% e 18%, respetivamente, o que constituem prevalências relativamente elevadas para cada fase de tratamento (Watts et al., 2014). Contudo, num amplo estudo de coorte realizado com o intuito de avaliar a prevalência de sintomas de ansiedade/depressão por tipo de cancro, identificou uma maior prevalência nas neoplasias do estômago, pâncreas, cabeça e pescoço, cancros estes cujo prognóstico é muito menos favorável comparativamente com o cancro da próstata. No entanto, é fundamental a realização de mais estudos de forma a compreender a correlação entre a ansiedade/depressão e tumores com

prognósticos clínicos mais desfavoráveis (Brintzenhofe-Szoc et al., 2009). Além do mais, é importante ter em consideração o impacto de outros fatores na prevalência de ansiedade e depressão em doentes oncológicos, nomeadamente, o estadió do tumor e o tipo de tratamentos realizados (Hinz et al., 2019).

Assim sendo, a ausência de uma associação estatisticamente significativa entre a idade e o consumo de medicamentos psicolépticos nas coortes NEON-PC e NeurodegCoV-19, ao contrário do efeito observado na coorte EPIPorto, poderá ser explicado pela baixa heterogeneidade de idade nas coortes de doentes e pelo facto do diagnóstico do cancro da próstata e a sobrevivência à COVID-19 severa serem condições associadas à elevada prevalência de sintomas psicológicos.

A associação entre o sexo e o consumo de medicamentos com ação sobre o sistema nervoso é estatisticamente significativa tanto no EPIPorto como no NeurodegCoV19, com os homens a apresentarem odds muito inferiores em comparação com as mulheres. Apesar de não ser possível efetuar o ajuste para o sexo na coorte NEON-PC visto ser constituída apenas por indivíduos do sexo masculino, comparando os dados de prevalência do consumo deste tipo de medicamentos entre as 3 coortes é possível verificar que a prevalência é mais reduzida na coorte NEON-PC. Uma vez que a coorte NEON-PC é constituída por indivíduos diagnosticados com uma doença oncológica como o cancro da próstata que pode ter um impacto muito intenso na qualidade de vida destes doentes, estes resultados tornam-se surpreendentes, porém estão de acordo com os resultados identificados nas coortes EPIPorto e NeurodegCoV19 que estabelecem uma clara influência do sexo em relação ao consumo de fármacos psicotrópicos. Diversos artigos científicos identificaram uma maior prevalência de ansiedade e depressão no sexo feminino, nomeadamente, um estudo que pretendeu analisar a prevalência de ansiedade e depressão após o diagnóstico de cancro em duas coortes (5 e 10 anos após diagnóstico), e que identificou prevalências significativamente mais elevadas de ansiedade e depressão no sexo feminino em ambas as coortes (p -value < 0.001) (Gotze et al., 2020). Outro estudo científico que comparou a prevalência de reporte de ansiedade e depressão em pacientes com diferentes tipos de cancro demonstrou que as mulheres apresentam maior prevalência de ansiedade e depressão para todos os tipos de cancro do que os homens, sendo que em alguns casos a prevalência demonstrou ser 2 a 3 vezes superior em relação aos homens (Linden et al., 2012).

De acordo com a literatura, a influência do sexo também se verifica na população em geral, com diversos estudos a demonstrarem níveis significativamente mais elevados de

distúrbios afetivos em mulheres (Bebbington et al., 1998; Bijl et al., 2002; Cyranowski et al., 2000; Faravelli et al., 2013; Kessler, 2003; Leach et al., 2008).

Complementarmente, um estudo de meta análise de estudos populacionais reportou diferenças de prevalência de depressão entre géneros a partir dos 12 anos de idade, verificando-se uma maior diferença na adolescência que foi atenuada e posteriormente estabilizada na idade adulta. (Salk et al., 2017). Por sua vez, outros estudos científicos identificaram que esta diferença entre géneros deixa de ser notada após a idade fértil, verificando-se riscos similares em ambos os sexos para o desenvolvimento destas patologias (Bijl et al., 2002; Cairney & Wade, 2002).

Os resultados obtidos também demonstraram que o maior grau de escolaridade não tem um impacto significativo no consumo de medicamentos. Um nível de escolaridade mais elevado está geralmente associado a um maior grau de literacia em saúde, deste modo indivíduos mais escolarizados tendem a ter mais facilidade em compreender as instruções transmitidas pelo médico ou profissional de farmácia e, conseqüentemente, cumprir de forma mais adequada a terapêutica prescrita comparativamente com pessoas com níveis mais reduzidos de escolaridade e que não possuam um suporte social adequado (Chao et al., 2018; Uchmanowicz et al., 2018). Contudo, os indivíduos menos escolarizados apresentam geralmente idades mais avançadas e, conseqüentemente, maior número de fatores de risco para doença, necessitando de consumir mais medicação. Estes fatores podem justificar a menor influência da escolaridade evidenciada nos resultados.

De forma a avaliar a associação entre a doença (cancro da próstata e COVID-19) e o consumo de medicamentos, foi utilizada como referência a coorte EPIPorto, que representa uma amostra da população geral, de modo a perceber qual a influência da doença apresentada no consumo de medicamentos.

Comparando a coorte EPIPorto com o NEON-PC, através dos dados incluídos na Tabela 9, verifica-se que apenas a odds de consumir medicação para Hipertensão Arterial é significativamente superior na coorte NEON-PC em relação à referência. Estes resultados revelam que apesar de a coorte NEON-PC ser constituída por indivíduos com idade média superior à da população referência e com diagnóstico de cancro da próstata estes indivíduos não apresentam uma prevalência significativamente superior de consumo de medicamentos em relação à população em geral.

Resultados de meta análise indicaram que o risco estimado de desenvolver cancro da próstata em indivíduos com valores mais altos de índice de massa corporal e hiperglicemia não é

significativo, ao contrário da Hipertensão Arterial que demonstrou aumentar em 15% o risco de desenvolver cancro da próstata ($p\text{-value}=0.035$) (Esposito et al., 2013).

Segundo a literatura, determinados tratamentos para combater o cancro da próstata, nomeadamente a terapia de privação de androgénios, que constitui o tratamento standard para o cancro da próstata avançado, promovem o aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, incluindo a Hipertensão Arterial (Boland et al., 2021; Dolmatova et al., 2023). Desta forma, a prevalência de consumo de medicação para Hipertensão Arterial na coorte NEON-PC poderá ter tendência a aumentar ainda mais após o início dos tratamentos.

Na comparação entre a coorte EPIPorto e NeurodegCoV19, é possível observar que a odds de consumo de medicação na coorte NeurodegCoV19 é superior em todos os grupos farmacológicos comparativamente com a coorte EPIPorto, sendo o valor de odds estatisticamente significativo para o consumo de antidiabéticos, antihipertensores, psicoanalépticos e antidepressivos.

Os resultados obtidos indicam que a coorte NeurodegCoV19 apresenta um consumo de medicação significativamente superior ao da população em geral, o que é um indicador claro de um pior estado de saúde global destes indivíduos. Pelo facto dos dados descritos na Tabela 9 serem relativos a um período pós-infeção não é possível confirmar se esta população já apresentava no período pré-infeção um consumo de medicamentos muito superior à população geral e deste modo um maior número de comorbilidades e, conseqüentemente, um quadro clínico mais debilitado, ou se a maior prevalência de consumo de medicação é consequência da gravidade da infeção que desencadeou o desenvolvimento/agravamento de determinadas condições, sendo claro que os resultados também podem ter sido consequência da conjugação de ambos os fatores. Esta relação pode ser identificada na literatura, onde a Hipertensão Arterial, Hipercolesterolemia e Diabetes pré-infeção demonstram constituir fatores de risco para a manifestação de COVID-19 severa (Gao et al., 2021; Grasselli et al., 2020; Zhang et al., 2023).

Um estudo que pretendeu avaliar características clínicas e epidemiológicas de 99 indivíduos que desenvolveram pneumonia associada à COVID-19 identificou a Hipertensão Arterial (51%) e Diabetes (12%) como doenças mais prevalentes entre os participantes (Chen et al., 2020).

Desta forma, o facto de os participantes desta coorte serem indivíduos que apresentam quadros de saúde mais graves relativamente à população em geral ajuda a compreender a menor influência das variáveis idade, sexo e escolaridade no consumo de medicação, dado que na sua

grande maioria os participantes desta coorte são mais debilitados independentemente da idade, sexo ou escolaridade que apresentem.

Concordância entre o consumo de medicação e o diagnóstico de doença (Diabetes, Hipertensão Arterial e Hipercolesterolemia) nas coortes

De modo a compreender o grau de concordância entre os diagnósticos auto reportados pelos participantes e o consumo de medicamentos foi calculado o coeficiente de Kappa de Cohen com IC a 95% que permite avaliar o nível de concordância entre as duas variáveis. É importante realçar que no caso dos indivíduos da coorte 1 do projeto NeurodegCoV19, ao contrário das restantes coortes, a recolha dos diagnósticos de doença foi realizada por consulta dos registos clínicos dos pacientes. Para todas as coortes, as doenças incluídas foram apenas: Diabetes, Hipertensão Arterial e Hipercolesterolemia. A ansiedade e depressão não foram incluídas visto que quando é solicitado o auto-reporte é apenas questionada a idade com que a respetiva doença foi diagnosticada, sendo difícil identificar se o diagnóstico de condições como ansiedade e/ou depressão é presente ou se decorreu em algum momento passado, tendo já sido ultrapassado.

Na coorte EPIPorto, a concordância entre o diagnóstico/consumo de medicação para diabetes é quase perfeita (valores entre 0.81 e 1.00 para o Kappa de Cohen), no caso da Hipertensão Arterial o valor do coeficiente de Kappa de Cohen é considerado substancial (valores entre 0.61 e 0.80), em contrapartida a Hipercolesterolemia apresenta uma concordância mais reduzida, sendo o valor obtido considerado moderado (valores entre 0.41 e 0.60 para o Kappa de Cohen).

No NEON-PC, é também possível verificar um valor quase perfeito de concordância entre o diagnóstico/consumo de medicação para Diabetes, apresentando também um valor de concordância substancial para a Hipertensão Arterial, a Hipercolesterolemia demonstra uma concordância razoável (valores entre 0.21 e 0.40 para o Kappa de Cohen). A menor concordância obtida para a Hipercolesterolemia pode estar associada ao facto de que na lista de antecedentes apresentada aos pacientes da coorte NEON-PC não se encontrar presente a dislipidemia, o que faz com que não lhes seja questionado diretamente se possuem ou não a condição e, conseqüentemente, requer que os participantes reportem espontaneamente essa condição quando questionados "outra doença?".

Em relação à coorte NeurodegCoV19, verificam-se valores de concordância mais reduzidos para cada uma das relações diagnóstico/consumo de medicação, sendo a concordância para Diabetes/medicação antidiabética e Hipertensão/anti-hipertensores a

revelar-se moderada, e apenas razoável no caso do par Hipercolesterolemia/antidislipidémicos. Porém, é importante ter em consideração que a amostra da coorte NeurodegCoV19 é muito mais reduzida comparativamente com as restantes coortes o que torna mais difícil a obtenção de valores elevados de concordância, para além de os IC serem mais amplos. Complementarmente, é importante salientar que conforme referido anteriormente a recolha de informação sobre os diagnósticos de doença na coorte 1 do NeurodegCoV19 foi efetuada através de consulta dos registos clínicos dos participantes, pelo que os valores de concordância obtidos colocam em causa não só a qualidade/quantidade da informação disponível nos registos, mas também a clareza da mesma, e ao contrário do que poderia ser expectável, não constituem uma fonte de informação necessariamente mais fiável/organizada do que o reporte por parte do paciente. Assim sendo, a utilização complementar de ambas as fontes de informação parece ser a forma mais adequada de proceder à recolha de dados.

A Diabetes é a doença para a qual se verifica uma maior concordância entre o diagnóstico/consumo de medicamentos, o que poderá estar associado ao facto de ser uma doença crónica bem estabelecida e com um diagnóstico mais específico, envolvendo consumo regular de medicamentos. Por sua vez, a Hipertensão Arterial pode apresentar critérios de diagnóstico mais variáveis e sujeitos a interpretação, para além do facto de que a maioria dos grupos farmacológicos aplicados no tratamento desta condição poderem também ser utilizados noutras doenças cardiovasculares, fatores estes que poderão dificultar o auto-reporte e, conseqüentemente, influenciar a valor de concordância. Esta interpretação parece fazer sentido na coorte NEON-PC onde a percentagem de indivíduos que não reportaram ter Hipertensão Arterial, mas que consomem medicação para esta condição ser muito superior à percentagem de indivíduos que reportaram ter Hipertensão Arterial, mas que não consomem medicação.

A Hipercolesterolemia é a condição para a qual se verifica um menor grau de concordância nas três coortes. Relativamente às coortes EPIPorto e NeurodegCoV19 a percentagem de indivíduos que reportaram diagnóstico de Hipercolesterolemia e que não consomem medicação é muito maior do que a percentagem de indivíduos que não reportaram Hipercolesterolemia e consomem medicação para a condição. Estes resultados podem estar associados ao facto de muitos indivíduos poderem optar primariamente por promover alterações ao nível do estilo de vida, nomeadamente, modificação da dieta e prática de exercício físico adequado à idade, para o tratamento da hipercolesterolemia.

No caso da coorte NEON-PC os resultados obtidos parecem estar claramente influenciados, conforme referido anteriormente, pela ausência das dislipidemias da listagem de antecedentes. Uma vez que 31.90% dos indivíduos encontra-se a consumir medicação para combater a Hipercolesterolemia apesar de o diagnóstico não ter sido reportado.

De forma a complementar a avaliação do consumo de medicamentos nas coortes EPIPorto, NEON-PC e NeurodegCoV19 foi calculada a prevalência de polifarmácia, conceito para o qual não existe uma definição oficial, sendo a mais utilizada e, por conseguinte, aplicada no contexto do estudo como o consumo de 5 ou mais medicamentos de forma diária (Masnoon et al., 2017).

Os dados apresentados na Tabela 13 demonstram uma prevalência claramente mais elevada de polifarmácia na coorte NeurodegCoV19 com mais de 50% dos participantes a consumirem pelo menos 5 medicamentos de forma diária, o que constitui um número extremamente elevado e é concordante com a maior de prevalência global de consumo de medicamentos na coorte NeurodegCoV19 em relação às restantes, contribuindo para justificar a pior saúde global dos indivíduos desta coorte. Comparando a coorte EPIPorto e NEON-PC verifica-se uma prevalência muito semelhante de indivíduos polimedicados o que indica que apesar de serem doentes oncológicos, os participantes da coorte NEON-PC não apresentam um consumo de medicação significativamente mais elevada em relação à população geral.

No que concerne à concordância entre o consumo de medicamentos e o diagnóstico de doenças crónicas, ao efetuar a comparação entre indivíduos que não consomem/apresentam um consumo mais reduzido de medicação (0 a 4 medicamentos) e indivíduos polimedicados é possível identificar que em ambos os grupos os resultados demonstram seguir a tendência global onde se verifica uma maior concordância na Diabetes e níveis significativamente mais reduzidos de concordância no caso da Hipercolesterolemia. Os valores de Kappa de Cohen obtidos demonstram que se verifica uma concordância significativa entre o consumo de medicação e o diagnóstico de Diabetes em ambos os grupos. Contudo, no caso da Hipertensão Arterial e Hipercolesterolemia os valores de concordância demonstram ser significativamente mais elevados nos indivíduos que consomem entre 0 a 4 medicamentos em relação aos polimedicados. Para além disso, atentando aos dados das Tabelas 14 e 15 de modo a compreender a origem da menor concordância entre o consumo de medicamento/diagnóstico de doenças crónicas nos indivíduos polimedicados, é possível identificar que a percentagem de indivíduos que se encontram a tomar medicação para Hipertensão Arterial e Hipercolesterolemia

apesar de não terem reportado o diagnóstico destas condições é cerca de 3 vezes superior à percentagem de indivíduos que não consomem medicação apesar de terem reportado o diagnóstico da doença. Estes resultados podem por um lado representar o possível desconhecimento por parte do doente de que é afetado por estas condições. Por outro lado, também podem indiciar um consumo excessivo de medicação por parte de alguns doentes, derivado de erros de prescrição médica ou automedicação. Estes aspetos alertam para a necessidade de consultar médicos e profissionais de farmácia de modo a obter acompanhamento/aconselhamento adequado no sentido de otimizar o consumo de medicação, com o intuito de evitar o consumo excessivo/desnecessário de determinados fármacos, bem como possíveis interações medicamentosas prejudiciais, evitando assim, riscos desnecessários para a saúde dos doentes.

Limitações

A informação utilizada no contexto do estudo apresenta limitações decorrentes da utilização do auto-reporte como fonte de informação em relação ao consumo de medicamentos e ao diagnóstico de doenças crónicas, o que conduz a potenciais erros na transmissão e consequente inserção de dados. Este método de recolha de dados pode tornar-se particularmente prejudicial quando o fármaco reportado pode ser utilizado em distintos contextos com diferentes efeitos terapêuticos em função da dosagem, o que dificulta a codificação adequada do medicamento caso o participante não consiga transmitir esta informação adequadamente. A forma como é realizada a recolha dos diagnósticos também se revelou uma limitação dado ser apenas questionado se alguma vez foi diagnosticada a doença e a idade ao diagnóstico impossibilitando a inclusão da ansiedade e depressão nas análises de concordância entre o consumo de medicamentos e o diagnóstico de doenças crónicas. Outros aspetos limitativos para o estudo foram a ausência das dislipidemias/hipercolesterolemia da lista de antecedentes na coorte NEON-PC e o facto de a recolha dos diagnósticos de doenças crónicas na coorte NeurodegCoV19 ter sido efetuada através da consulta dos registos clínicos dos participantes. Para além disso, as diferenças significativas no tamanho da amostra da coorte NeurodegCoV19 em relação às restantes coortes demonstra ser limitativa na interpretação de determinados resultados.

5.5. Perspetivas futuras

Os estudos do consumo de medicamentos poderão fornecer informações que contribuem de forma importante para o desenho de intervenções que visam melhorar a gestão de saúde em pacientes com diversas doenças crónicas e polimedicados: desenvolver programas que visam aumentar o conhecimento dos pacientes em relação a doenças crónicas e à importância da adesão ao tratamento; implementação de sistemas de monitorização para identificar erros de prescrição médica e evitar o uso excessivo de medicamentos; promover uma maior colaboração entre médicos, profissionais de farmácia e outros profissionais de saúde no sentido de garantir o tratamento adequado sem duplicações; dar ênfase a alternativas terapêuticas não farmacológicas no sentido de reduzir a dependência de fármacos; bem como desenvolver políticas públicas que abordem os desafios da polimedição e promovam práticas de prescrição seguras.

6. Conclusões

Os resultados obtidos, apesar das limitações descritas previamente, permitem identificar uma maior prevalência de diagnóstico de doenças crónicas e consumo de medicação na coorte NeurodegCoV19 indicando que os participantes desta coorte apresentam globalmente quadros de saúde mais graves relativamente à população em geral, enquanto que os indivíduos da coorte NEON-PC, apesar de apresentarem doença oncológica, revelam um consumo de medicação similar à população geral, excetuando o caso da Hipertensão Arterial.

No que diz respeito aos dados de concordância é possível identificar em todas as coortes que a Diabetes é a condição para a qual se verifica uma concordância mais elevada, o que pode ser fruto da etiologia específica da doença e grande necessidade de consumo de medicação associado que traduz uma maior facilidade de identificação da patologia pelos doentes. Por sua vez, a menor concordância verificada na Hipertensão Arterial pode ser justificada pelo diagnóstico mais variável e grande variedade de tratamentos disponíveis e no caso da Hipercolesterolemia por poder ser tratada com recurso a alternativas não farmacológicas.

Por fim, a menor concordância apresentada nos indivíduos polimedicados pode indiciar um consumo excessivo de medicação por parte de alguns doentes, derivado de erros de prescrição médica ou automedicação. Estes aspetos alertam para a necessidade de obter um acompanhamento/aconselhamento adequado por parte de médicos e farmacêuticos no sentido

de otimizar o consumo de medicação, com o intuito de impedir o consumo excessivo/desnecessário de determinados fármacos, evitando riscos desnecessários para a saúde.

7. Referências Bibliográficas

- Alimohamadi, Y., Sepandi, M., Taghdir, M., & Hosamirudsari, H. (2020). Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Hyg*, *61*(3), E304–E312. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.3.1530>
- Allott, E. H., Howard, L. E., Cooperberg, M. R., Kane, C. J., Aronson, W. J., Terris, M. K., Amling, C. L., & Freedland, S. J. (2014). Serum lipid profile and risk of prostate cancer recurrence: Results from the SEARCH database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *23*(11), 2349–2356. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0458>
- Araujo, N., Silva, I., Campos, P., Correia, R., Calejo, M., Freitas, P., Seco, M., Ribeiro, L., Costa, A. R., Morais, S., Pereira, S., Firmino-Machado, J., Rodrigues, R., Pais, J., Ruano, L., Lunet, N., & Tedim-Cruz, V. (2023). Long-term neurological complications in COVID-19 survivors: study protocol of a prospective cohort study (NeurodegCoV-19). *BMJ Open*, *13*(7), e072981. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-072981>
- Bebbington, P. E., Dunn, G., Jenkins, R., Lewis, G., Brugha, T., Farrell, M., & Meltzer, H. (1998). The influence of age and sex on the prevalence of depressive conditions: report from the National Survey of Psychiatric Morbidity. *Psychol Med*, *28*(1), 9–19. <https://doi.org/10.1017/s0033291797006077>
- Bijl, R. V., De Graaf, R., Ravelli, A., Smit, F., Vollebergh, W. A., Netherlands Mental Health, S., & Incidence, S. (2002). Gender and age-specific first incidence of DSM-III-R psychiatric disorders in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, *37*(8), 372–379. <https://doi.org/10.1007/s00127-002-0566-3>
- Boland, J., Choi, W., Lee, M., & Lin, J. (2021). Cardiovascular Toxicity of Androgen Deprivation Therapy. *Curr Cardiol Rep*, *23*(8), 109. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01561-9>
- Brintzenhofe-Szoc, K. M., Levin, T. T., Li, Y., Kissane, D. W., & Zabora, J. R. (2009). Mixed anxiety/depression symptoms in a large cancer cohort: prevalence by cancer type. *Psychosomatics*, *50*(4), 383–391. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.50.4.383>
- Cairney, J., & Wade, T. J. (2002). The influence of age on gender differences in depression: further population-based evidence on the relationship between menopause and the sex difference in depression. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, *37*(9), 401–408. <https://doi.org/10.1007/s00127-002-0569-0>
- Chao, C. T., Tsai, H. B., Chiang, C. K., Huang, J. W., Hung, K. Y., & group, C. s. (2018). Association between education level and potentially inappropriate medication among older patients. *Aging Clin Exp Res*, *30*(1), 101–103. <https://doi.org/10.1007/s40520-017-0743-6>
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, *395*(10223), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Cyranowski, J. M., Frank, E., Young, E., & Shear, M. K. (2000). Adolescent onset of the gender difference in lifetime rates of major depression: a theoretical model. *Arch Gen Psychiatry*, *57*(1), 21–27. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.1.21>
- Deng, J., Zhou, F., Hou, W., Silver, Z., Wong, C. Y., Chang, O., Huang, E., & Zuo, Q. K. (2021). The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*, *1486*(1), 90–111. <https://doi.org/10.1111/nyas.14506>

- Dolmatova, E., Waheed, N., Olson, B. M., Patel, S. A., & Mandawat, A. (2023). The Intersection of Prostate Cancer and Hypertension: a Call to Action. *Curr Treat Options Oncol*, *24*(7), 892–905. <https://doi.org/10.1007/s11864-023-01094-z>
- Esposito, K., Chiodini, P., Capuano, A., Bellastella, G., Maiorino, M. I., Parretta, E., Lenzi, A., & Giugliano, D. (2013). Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest*, *36*(2), 132–139. <https://doi.org/10.1007/BF03346748>
- Faravelli, C., Alessandra Scarpato, M., Castellini, G., & Lo Sauro, C. (2013). Gender differences in depression and anxiety: the role of age. *Psychiatry Res*, *210*(3), 1301–1303. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.09.027>
- Filip, R., Gheorghita Puscaselu, R., Anchidin-Norocel, L., Dimian, M., & Savage, W. K. (2022). Global Challenges to Public Health Care Systems during the COVID-19 Pandemic: A Review of Pandemic Measures and Problems. *J Pers Med*, *12*(8). <https://doi.org/10.3390/jpm12081295>
- Gao, Y. D., Ding, M., Dong, X., Zhang, J. J., Kursat Azkur, A., Azkur, D., Gan, H., Sun, Y. L., Fu, W., Li, W., Liang, H. L., Cao, Y. Y., Yan, Q., Cao, C., Gao, H. Y., Bruggen, M. C., van de Veen, W., Sokolowska, M., Akdis, M., & Akdis, C. A. (2021). Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*, *76*(2), 428–455. <https://doi.org/10.1111/all.14657>
- Gotze, H., Friedrich, M., Taubenheim, S., Dietz, A., Lordick, F., & Mehnert, A. (2020). Depression and anxiety in long-term survivors 5 and 10 years after cancer diagnosis. *Support Care Cancer*, *28*(1), 211–220. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04805-1>
- Grasselli, G., Greco, M., Zanella, A., Albano, G., Antonelli, M., Bellani, G., Bonanomi, E., Cabrini, L., Carlesso, E., Castelli, G., Cattaneo, S., Cereda, D., Colombo, S., Coluccello, A., Crescini, G., Forastieri Molinari, A., Foti, G., Fumagalli, R., Iotti, G. A., . . . Network, C.-L. I. (2020). Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*, *180*(10), 1345–1355. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539>
- Hawes, M. T., Szenczy, A. K., Klein, D. N., Hajcak, G., & Nelson, B. D. (2022). Increases in depression and anxiety symptoms in adolescents and young adults during the COVID-19 pandemic. *Psychol Med*, *52*(14), 3222–3230. <https://doi.org/10.1017/S0033291720005358>
- Hinz, A., Herzberg, P. Y., Lordick, F., Weis, J., Faller, H., Braehler, E., Harter, M., Wegscheider, K., Geue, K., & Mehnert, A. (2019). Age and gender differences in anxiety and depression in cancer patients compared with the general population. *Eur J Cancer Care (Engl)*, *28*(5), e13129. <https://doi.org/10.1111/ecc.13129>
- Kessler, R. C. (2003). Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord*, *74*(1), 5–13. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(02\)00426-3](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(02)00426-3)
- Landis, J. R., & Koch, G. G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, *33*(1), 159–174. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/843571>
- Leach, L. S., Christensen, H., Mackinnon, A. J., Windsor, T. D., & Butterworth, P. (2008). Gender differences in depression and anxiety across the adult lifespan: the role of psychosocial mediators. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, *43*(12), 983–998. <https://doi.org/10.1007/s00127-008-0388-z>
- Lin, L. Y., Wang, J., Ou-Yang, X. Y., Miao, Q., Chen, R., Liang, F. X., Zhang, Y. P., Tang, Q., & Wang, T. (2021). The immediate impact of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak on subjective sleep status. *Sleep Med*, *77*, 348–354. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.05.018>

- Linden, W., Vodermaier, A., Mackenzie, R., & Greig, D. (2012). Anxiety and depression after cancer diagnosis: prevalence rates by cancer type, gender, and age. *J Affect Disord*, *141*(2-3), 343-351. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.03.025>
- Masnoon, N., Shakib, S., Kalisch-Ellett, L., & Caughey, G. E. (2017). What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*, *17*(1), 230. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2>
- Mazza, M. G., De Lorenzo, R., Conte, C., Poletti, S., Vai, B., Bollettini, I., Melloni, E. M. T., Furlan, R., Ciceri, F., Rovere-Querini, P., group, C.-B. O. C. S., & Benedetti, F. (2020). Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*, *89*, 594-600. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037>
- Misra, S., Kolappa, K., Prasad, M., Radhakrishnan, D., Thakur, K. T., Solomon, T., Michael, B. D., Winkler, A. S., Beghi, E., Guekht, A., Pardo, C. A., Wood, G. K., Hsiang-Yi Chou, S., Fink, E. L., Schmutzhard, E., Kheradmand, A., Hoo, F. K., Kumar, A., Das, A., . . . Prasad, K. (2021). Frequency of Neurologic Manifestations in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*, *97*(23), e2269-e2281. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012930>
- Morin, C. M., Bjorvatn, B., Chung, F., Holzinger, B., Partinen, M., Penzel, T., Ivers, H., Wing, Y. K., Chan, N. Y., Merikanto, I., Mota-Rolim, S., Macedo, T., De Gennaro, L., Leger, D., Dauvilliers, Y., Plazzi, G., Nadorff, M. R., Bolstad, C. J., Sieminski, M., . . . Espie, C. A. (2021). Insomnia, anxiety, and depression during the COVID-19 pandemic: an international collaborative study. *Sleep Med*, *87*, 38-45. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.07.035>
- N. Mottet, P. C., R.C.N. van den Bergh, , E. Briers, E. P. A. E. P. C., Coalition/Europa UOMO), D. E., G. De Meerleer, , M. De Santis, S. G., J. Grummet, A.M. Henry, , T.H. van der Kwast, G. J. L. H. v. L., M.D. Mason, , S. O'Hanlon, I. M. v. O., D.E. Oprea-Lager, G. Ploussard, , O. Rouvière, I. G. S. J. S., D. Tilki, T. Wiegel, Guidelines Associates: T. Van den Broeck, A. F., G. Gandaglia, , & N. Grivas, M. L., M. Liew, E. Linares Espinós, P-P.M. Willemse. (2023). EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on prostate cancer. 234.
- O'Mahoney, L. L., Routen, A., Gillies, C., Ekezie, W., Welford, A., Zhang, A., Karamchandani, U., Simms-Williams, N., Cassambai, S., Ardavani, A., Wilkinson, T. J., Hawthorne, G., Curtis, F., Kingsnorth, A. P., Almaghawi, A., Ward, T., Ayoubkhani, D., Banerjee, A., Calvert, M., . . . Khunti, K. (2023). The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, *55*, 101762. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101762>
- Radisauskas, R., Kuzmickiene, I., Milinaviciene, E., & Everatt, R. (2016). Hypertension, serum lipids and cancer risk: A review of epidemiological evidence. *Medicina (Kaunas)*, *52*(2), 89-98. <https://doi.org/10.1016/j.medici.2016.03.002>
- Salari, N., Hosseini-Far, A., Jalali, R., Vaisi-Raygani, A., Rasoulpoor, S., Mohammadi, M., Rasoulpoor, S., & Khaledi-Paveh, B. (2020). Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Global Health*, *16*(1), 57. <https://doi.org/10.1186/s12992-020-00589-w>
- Salk, R. H., Hyde, J. S., & Abramson, L. Y. (2017). Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychol Bull*, *143*(8), 783-822. <https://doi.org/10.1037/bul0000102>
- Soriano, J. B., Murthy, S., Marshall, J. C., Relan, P., Diaz, J. V., & Condition, W. H. O. C. C. D. W. G. o. P.-C.-. (2022). A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*, *22*(4), e102-e107. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9)

- Taquet, M., Geddes, J. R., Husain, M., Luciano, S., & Harrison, P. J. (2021). 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*, *8*(5), 416-427. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5)
- Uchmanowicz, B., Chudiak, A., Uchmanowicz, I., Rosinczuk, J., & Froelicher, E. S. (2018). Factors influencing adherence to treatment in older adults with hypertension. *Clin Interv Aging*, *13*, 2425-2441. <https://doi.org/10.2147/CIA.S182881>
- Walker, J., Burke, K., Wanat, M., Fisher, R., Fielding, J., Mulick, A., Puntis, S., Sharpe, J., Esposti, M. D., Harriss, E., Frost, C., & Sharpe, M. (2018). The prevalence of depression in general hospital inpatients: a systematic review and meta-analysis of interview-based studies. *Psychol Med*, *48*(14), 2285-2298. <https://doi.org/10.1017/S0033291718000624>
- Wang, J., Wu, X., Lai, W., Long, E., Zhang, X., Li, W., Zhu, Y., Chen, C., Zhong, X., Liu, Z., Wang, D., & Lin, H. (2017). Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, *7*(8), e017173. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017173>
- Wang, S., Quan, L., Chavarro, J. E., Slopen, N., Kubzansky, L. D., Koenen, K. C., Kang, J. H., Weisskopf, M. G., Branch-Elliman, W., & Roberts, A. L. (2022). Associations of Depression, Anxiety, Worry, Perceived Stress, and Loneliness Prior to Infection With Risk of Post-COVID-19 Conditions. *JAMA Psychiatry*, *79*(11), 1081-1091. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.2640>
- Watts, S., Leydon, G., Birch, B., Prescott, P., Lai, L., Eardley, S., & Lewith, G. (2014). Depression and anxiety in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of prevalence rates. *BMJ Open*, *4*(3), e003901. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003901>
- WHO. (2023). Statement on the fifteenth meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the coronavirus disease (COVID-19) pandemic [press release].
- Zhang, J. J., Dong, X., Liu, G. H., & Gao, Y. D. (2023). Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clin Rev Allergy Immunol*, *64*(1), 90-107. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5>

Anexo A1 – Resumo aceite no XLI Reunión Anual de la SEE e XVIII Congreso da APE, Porto 2023

Title: Prevalence of neurological symptoms in 2-year survivors of COVID-19

Authors: Pedro Freitas; Isa Silva; Patrícia Campos; Rita Correia; Nuno Lunet; Natália Araújo; Vítor Tedim-Cruz

EPIUnit – ISPUP; ITR; FMUP; ULSM; ESS-IPP

Funding: Fundação para a Ciência e a Tecnologia (UIDB/04750/2020; LA/P/0064/2020; PTDC/SAU-EPI/6275/2020)

This study aims to describe the prevalence of current neurological symptoms in 2-year survivors of COVID-19 and its association with COVID-19 severity.

Between July 2022 and February 2023, 90 participants hospitalized due to COVID-19 at Hospital Pedro Hispano between March 2020 and February 2021 (cohort 1) and 242 infected with SARS-CoV-2 during the same period but not hospitalized (cohort 3) were evaluated with a questionnaire assessing current self-reported neurologic symptoms: participants were asked to answer (“no”, “yes, maybe due to COVID”, and “yes, but maybe not due to COVID”) for each symptom of a list. Days of hospitalization and level of care (intensive care unit, intermediate care, general ward) were collected from medical files. Pearson chi-square tests were used to assess the association between severity of COVID-19 and the presence of each symptom, as well as multinomial logistic regression to compute odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) considering the answer “no” as reference.

The symptoms more frequently related to SARS-CoV-2 infection were forgetfulness (38.1%); more tired than usual (35.1%); slowing down of thinking (27.3%) difficulty staying asleep (21%) and distraction (20.1%).

The prevalence of olfactory and gustatory changes related to SARS-CoV-2 infection were 4.4% and 3.3%, respectively, in cohort 1, and 9.9% and 10.3%, respectively, in cohort 3 ($p>0.113$).

After adjusting for age, education, sex, and current medication use, hospitalized participants were more likely to report COVID-19-related symptoms: disorientation (OR:4.14; 95% CI:1.36–12.68); dizziness (OR:3.55; 95% CI:1.18–10.65); changes in gait (OR:3.39; 95% CI: 1.28–8.94); more tired than usual (OR:2.65; 95% CI:1.40–5.00) and slowing down of thinking (OR:2.44; 95% CI: 1.21–4.93). Among hospitalized patients, those with longer hospitalization (above median duration 11

days) were more likely to report muscle problems (weakness, atrophy, cramps) (OR: 6.30, 95% CI:1.63–24.29), and no significant associations were observed between level of hospitalization care and neurologic symptoms.

The results suggest that hospitalized patients with COVID-19 are more likely to report neurological symptoms 2 years after infection than non-hospitalized individuals. However, olfactory and gustatory changes seem more reported by individuals who did not require hospitalization. These data reinforce the need for adequate preparation of health services to effectively combat the possible prolonged symptoms of COVID-19.

Keywords (max.3)

Neurodegenerative complications, COVID-19, neurological symptoms.

Anexo B1 – Parte do questionário utilizado no estudo NEON-PC para a recolha de informação sobre antecedentes de saúde:

ANTECEDENTES DE SAÚDE

Além do cancro da próstata, foi-lhe alguma vez diagnosticado uma destas condições e se sim, a quanto tempo foi-lhe feito esse diagnóstico:

Doença ou condição	Qual?	Desde há ...
<input type="checkbox"/> Doença do coração		_ _ _ _ anos
<input type="checkbox"/> acidente vascular cerebral (AVC)		_ _ _ _ anos
<input type="checkbox"/> Diabetes		_ _ _ _ anos
<input type="checkbox"/> Complicações da Diabetes tais como complicações nos olhos (retinopatia), nos rins (nefropatia), na sensibilidade e dor nas mãos e nos pés (neuropatia periférica)		_ _ _ _ anos
<input type="checkbox"/> Doença dos rins.		_ _ _ _ anos
<input type="checkbox"/> Doença do fígado.		_ _ _ _ anos
<input type="checkbox"/> Doença dos pulmões ou asma.		_ _ _ _ anos
<input type="checkbox"/> Úlcera do estômago		_ _ _ _ anos
<input type="checkbox"/> Doença dos ossos ou das articulações		_ _ _ _ anos
<input type="checkbox"/> Problema psiquiátrico ou mental		_ _ _ _ anos
<input type="checkbox"/> Doença do sistema nervoso		_ _ _ _ anos
<input type="checkbox"/> Problemas da tiroide		_ _ _ _ anos
<input type="checkbox"/> Hipertensão arterial		_ _ _ _ anos
<input type="checkbox"/> outra		_ _ _ _ anos

Anexo B2 – Parte do questionário utilizado no estudo NEON-PC para a recolha de informação sobre consumo de medicamentos

Que medicamentos toma regularmente (todos os dias ou várias vezes por semana). Para que problema de saúde este medicamento lhe foi prescrito?

Nome	dosagem	Dose diária/semanal	Prescrito para	Código ATC

Anexo B3 – Parte do questionário utilizado no estudo NeurodegCoV-19 para a recolha de informação sobre antecedentes de saúde. É dada ao participante das coortes 3 e 4 (sobreviventes de COVID-19 não hospitalizados e grupo de comparação da população geral) a lista de doenças e são perguntadas uma a uma cada doença. Para as coortes 1 e 2 (sobreviventes de COVID-19 hospitalizados e grupo de comparação de doentes internados sem teste positivo para COVID-19), a informação é obtida por consulta dos registos médicos.

Alguma vez um médico(a) lhe diagnosticou:

Doença	Nã o	Sim	Não sabe	Não responde	Se sim, com que idade foi diagnosticada ?
Hipertensão [pressão arterial/tensão alta]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Hipotensão [pressão arterial/tensão baixa]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Hipercolesterolemia [colesterol alto]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Diabetes tipo I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Diabetes tipo II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Glaucoma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Retinopatia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Obesidade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Angina de peito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Enfarte agudo do miocárdio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Insuficiência cardíaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Arritmia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Outra doença cardíaca?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Se sim, qual? _____					_ _ _ anos
Se sim, qual? _____					_ _ _ anos
Doença arterial periférica [claudicação intermitente]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Acidente vascular cerebral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Acidente isquémico transitório (AIT) ["princípio de AVC"]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Aneurisma cerebral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Epilepsia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Parkinson	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Doença de Alzheimer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Outro tipo de demência	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Se sim, qual?_____					_ _ _ anos
Se sim, qual?_____					_ _ _ anos
Outra doença do foro neurológico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Se sim, qual?_____					_ _ _ anos
Se sim, qual?_____					_ _ _ anos
Ansiedade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Depressão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Outro problema psiquiátrico ou mental	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Se sim, qual?_____					_ _ _ anos
Se sim, qual?_____					_ _ _ anos
Cancro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Se sim, qual?_____					_ _ _ anos
Se sim, qual?_____					_ _ _ anos
Asma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Rinite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Enfisema pulmonar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Bronquite crónica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Doença pulmonar obstrutiva crónica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Apneia do sono	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Hipoacusia [diminuição da audição]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Hipotiroidismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Hipertiroidismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Osteoporose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Artroses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Artrite reumatoide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Lúpus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Hérnia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Se sim, qual?_____					_ _ _ anos
Se sim, qual?_____					_ _ _ anos
Incontinência urinária ou problemas de controlo da bexiga	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ anos
Doenças renais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Se sim, qual?_____					_ _ _ anos
Se sim, qual?_____					_ _ _ anos

Doenças gastrointestinais (doença de Crohn, doença celíaca, gastrite, úlcera, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Se sim, qual?_____					_ _ _ anos
Se sim, qual?_____					_ _ _ anos
Doenças hepáticas (do fígado)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Se sim, qual?_____					_ _ _ anos
Se sim, qual?_____					_ _ _ anos
Alergias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Se sim, a quê?_____					_ _ _ anos
Se sim, a quê?_____					_ _ _ anos
Outra doença (problemas de sono, enxaquecas, etc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Anexo B4 – Parte do questionário utilizado no estudo NeurodegCoV-19 para a recolha de informação sobre consumo de medicamentos.

Atualmente, toma algum medicamento regularmente (todos os dias ou várias vezes por semana)?

Não [passar à questão 11] Sim Não sabe Não responde

Se sim, que medicamentos toma regularmente (todos os dias ou várias vezes por semana)?
[Registar o nome, dosagem e número de tomas diárias]

Nome do medicamento <i>[Se não souber o nome do medicamento, registar o motivo pelo qual o toma]</i>	Dosagem	Posologia
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		

Anexo B5 – Parte do questionário utilizado no estudo EPIPorto para a recolha de informação sobre antecedentes de saúde:

Alguma vez o médico lhe diagnosticou? Há quanto tempo?

	0 = Não 1 = Sim 8 = Não responde 9 = Sem resposta	Número de anos ou 0 = Se inferior a 1 ano 88 = Não sabe 99 = Não responde
Depressão		
Diabetes		
Hipertensão arterial		
Dislipidemia		
Angina de peito		
Enfarte do miocárdio		
Acidente vascular cerebral		
Arritmia		
Insuficiência cardíaca		
Outra doença cardíaca		
Bronquite crónica		
Enfisema pulmonar		
Cancro		
Doença de Alzheimer/Demência		
Doença de Parkinson		
Traumatismo craniano (TCE) com perda de		
Epilepsia		
Meningite		
Artrite reumatoide		
Espondilite anquilosante		
Artrite psoriática		
Lupus		
Artrose das mãos		
Artrose da anca		
Artrose do joelho		
Osteoporose		

