



ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Avaliação de Sintomas Psiquiátricos Durante o Confinamento no Contexto da Pandemia COVID-19 numa População Clínica Pedopsiquiátrica

Assessment of Psychiatric Symptoms During Lockdown due to the COVID-19 Pandemic in a Child and Adolescent Psychiatry Clinical Population

©CAROLINA VIEIRA DA COSTA¹, ©SARA SOUSA TICLÓ*¹, ©RUI FERREIRA-CARVALHO¹, ©RICARDO--MANUEL DELGADO¹, ©MARIA JOÃO LOBARINHAS¹, GUIOMAR TEIXEIRA², ©MARA COSTA DE SOUSA³, CATARINA CORDOVIL⁴, SUZANA HENRIQUES³, TERESA GOLDSCHMIDT⁴,5

- 1. Médico Interno de Psiquiatria da Infância e Adolescência, Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental da Infância e Adolescência, Departamento de Pediatria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.
- 2. Terapeuta Ocupacional, Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental da Infância e Adolescência, Departamento de Pediatria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.
- 3. Assistente Hospitalar em Psiquiatria da Infância e Adolescência, Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental da Infância e Adolescência, Departamento de Pediatria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.
- 4. Assistente Hospitalar Graduada em Psiquiatria da Infância e Adolescência, Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental da Infância e Adolescência, Departamento de Pediatria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.
- 5. Diretora do Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental da Infância e Adolescência, Departamento de Pediatria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.

Resumo

A pandemia devida à COVID-19 implicou o confinamento da população pediátrica no domicílio, condicionando alterações das rotinas académicas, das atividades de lazer e das relações com pares e familiares. As crianças e jovens com doença mental apresentam vulnerabilidades específicas, podendo ser afetadas de forma particular. O presente estudo pretende avaliar a evolução da sintomatologia psiquiátrica - nos domínios do humor, ansiedade e alterações de comportamento - numa população pedopsiquiátrica durante o confinamento devido à COVID-19. Procedeu-se à colheita de dados através de uma entrevista telefónica ao principal cuidador das crianças/jovens (para sintomas psiquiátricos e variáveis qualitativas) e do preenchimento *online* do questionário *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ). Os dados foram posteriormente trabalhados estatisticamente em SPSS. A amostra final é constituída por um total de 502 pacientes. Constatou-se um aumento global das horas de ecrã, paralelamente a alterações nas horas de atividade física e no sono. Adicionalmente, apurou-se um agravamento dos sintomas de tristeza, irritabilidade, ansiedade e em menor escala, do comportamento. Verificou-se que estas variações sintomáticas estavam estatisticamente correlacionadas com a perceção do cuidador relativamente à variação da qualidade da relação durante o confinamento. Apresentando vulnerabilidades específicas, esta população pode ser afetada diferencialmente consoante o diagnóstico e o contexto sociofamiliar. Estudos longitudinais são justificáveis, bem como análises que permitam identificar fatores de risco e fatores protetores.

Palavras-chave: Adolescente; Confinamento; COVID-19; Criança; Infeções por Coronavírus; Pandemia; Psiquiatria Infantil; Saúde Mental

Abstract

The COVID-19 pandemic implied the lockdown of the paediatric population at home, conditioning changes in academic and leisure activities and relations with peers and family. Children and young people with mental illness have specific

Recebido/Received: 2020-12-22 Aceite/Accepted: 2021-01-29 Publicado / Published: 2021-03-01

^{*} Autor Correspondente/Corresponding Author: Sara Sousa Ticló | sara.ticlo@gmail.com | Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental da Infância e da Adolescência – Hospital Pulido Valente – Alameda das Linhas de Torres 117 – 1769-001 Lisboa © Author(s) (or their employer(s)) and RPPSM 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. /© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e RPPSM Journal 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

vulnerabilities, which can be affected in a particular way. This study aims to evaluate the evolution of psychiatric symptoms - in the domains of mood, anxiety and behavioral changes - in a child and adolescent psychiatry (CAP) population during the lockdown due to COVID-19. Data were collected through a telephone interview with the main caregiver of children/young people (for psychiatric symptoms and qualitative variables) and online filling of the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ). Data were subsequently analyzed statistically in SPSS. The final sample consists of a total of 502 patients. There was a global increase in screen hours, along with changes in hours of physical activity and sleep. Additionally, there was an increase in symptoms of sadness, irritability, anxiety and behavior. It was demonstrated that these symptomatic variations were statistically correlated with the caregiver's perception of the variation in the quality of the relationship during lockdown. With specific vulnerabilities, this population can be affected differently depending on the diagnosis and on the social and family context. Longitudinal studies are justified, as well as analyzes that identify risk and protective factors.

Keywords: Adolescent; COVID-19; Child; Child Psychiatry; Coronavirus Infections; Mental Health; Pandemics; Ouarantine

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 deu-se o início da propagação do novo coronavírus SARS-CoV-2 com origem em Wuhan, na China, originando uma pandemia à escala mundial. Em março de 2020 foi decretada pela Organização Mundial de Saúde pandemia pela COVID-19. Em Portugal foi ativado um estado de emergência que implicou o confinamento obrigatório por um período de 45 dias, de 19 de março a 2 de maio de 2020. Esta medida de confinamento foi, para as crianças e jovens portugueses, um momento inédito e o seu impacto na saúde mental não está ainda totalmente esclarecido.¹

A população pediátrica, que corresponde a 42% da população mundial,2 pela sua vulnerabilidade intrínseca e dependência do meio envolvente, é particularmente afetada por mudanças nos contextos familiar, escolar e de suporte social. Em Portugal, o confinamento implicou alterações significativas nas rotinas diárias desta população, nomeadamente pela interrupção das aulas presenciais, menor contacto com os pares e maior tempo de interação com os elementos do agregado familiar/instituição. Para muitas crianças e adolescentes, este período foi marcado por outras alterações da sua rotina, como a redução de atividade física e o aumento do tempo de ecrã (telescola/redes sociais/vídeojogos),3,4 com eventual impacto no seu bem--estar físico e mental. A literatura internacional sobre o impacto de pandemias ou epidemias prévias na saúde mental de crianças e adolescentes é particularmente escassa.³ No atual período de pandemia começam a surgir dados sobre o efeito do confinamento em alguns países. Num estudo com uma amostra de 8079 adolescentes chineses, com idades compreendidas entre os 12 e os 18 anos, foi reportada uma prevalência elevada de sintomas de depressão (43%), ansiedade (37%) e ansiedade e depressão combinadas (31%) durante o início do período de pandemia por CO-VID-19.5 Outros estudos alertam para as consequências do surto de COVID-19 na vida de adolescentes, identificando uma probabilidade elevada de situações de stress agudo e crónico, de ansiedade relacionada com a saúde familiar e situações de luto antecipatório ou inesperado.³

A pandemia e o associado confinamento obrigaram a uma reorganização familiar/institucional importante. As famílias depararam-se com cenários de incerteza (profissional, relacional e de saúde), que podem condicionar uma menor disponibilidade emocional dos pais para responderem às necessidades dos filhos.3 Estudos prévios realizados em contextos de crise (pandemias prévias, catástrofes naturais) demonstraram que as crianças são sensíveis ao estado emocional dos adultos presentes,6 sendo o seu comportamento influenciado pela própria gestão emocional e disponibilidade dos adultos.7 Sabe-se ainda que contextos epidémicos com confinamento social estão associados a um maior risco de violência doméstica e familiar, havendo na literatura⁸ dados que apontam para um aumento da taxa de suicídio e homicídio nestes contextos. Estes fenómenos estão provavelmente relacionados com o aumento do tempo de convívio entre os membros do agregado, a par com uma menor intervenção da rede de proteção e uma maior dificuldade na solicitação de auxílio às entidades indicadas.9

A população pediátrica com patologia psiquiátrica prévia é confrontada com dificuldades acrescidas. Nesta população, especificamente, as mudanças impostas pelo confinamento podem ser mais desafiantes, com eventual agravamento dos quadros sintomáticos. A possível diminuição do apoio dos serviços de saúde mental a par com a diminuição da supervisão pelos serviços sociais pode constituir um fator de risco acrescido para este impacto.^{1,3}

A presente investigação tem como objetivo principal a avaliação da evolução da sintomatologia psiquiátrica na área do humor, da ansiedade e das alterações de comportamento, bem como o seu impacto na relação com os cuidadores, em crianças e adolescentes seguidos em consulta de Psiquiatria da Infância e Adolescência e de Terapia Ocupacional, durante o período de confinamento no contexto da pandemia COVID-19. Pretende ainda fazer um levantamento de dados clínicos (diagnóstico e terapêutica), sociofamiliares e da rotina diária (sono, horas de ecrã, prática de exercício físico), bem como a implementação de um questionário que avalia as dificuldades e capacidades de crianças/jovens, para uma melhor caraterização da amostra. Tomando como ponto de partida os resultados obtidos, pretende-se ainda correlacionar a perceção da relação dos cuidadores com os grupos etários da amostra e com a variação da sintomatologia relatada pelos cuidadores, durante o período de confinamento.

METODOLOGIA

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte e pelo Centro Académico de Medicina de Lisboa. Foi igualmente obtido o consentimento informado de todos os participantes.

a. Amostra

Procedeu-se a uma amostragem de conveniência, considerando-se como população elegível toda a população clínica constituída por crianças e adolescentes, com idades compreendidas entre os 5 e os 18 anos, com consulta de Psiquiatria da Infância e da Adolescência ou de Terapia Ocupacional ocorrida entre 1 de dezembro de 2019 e 29 de fevereiro de 2020. Na amostra final foram incluídos todos os indivíduos da população elegível cujos cuidadores responderam a pelo menos um dos dois convites telefónicos para o estudo. Definiram-se como critérios de exclusão as seguintes situações: pacientes hospitalizados, emigrados ou com alta dada à data do contacto telefónico.

b. Variáveis em estudo

Dados sociodemográficos e clínicos da criança/adolescente, apurados em processo clínico: idade, género, diagnóstico e nível socioeconómico do agregado familiar.

Dados colhidos através de entrevista telefónica aos cuidadores das crianças/jovens: constituição do agregado familiar durante o confinamento, informação relativa à rotina diária da criança/adolescente (alterações do padrão do sono, média diária de horas de ecrã, média semanal de horas de exercício físico), terapêutica farmacológica, variação de sintomatologia psiquiátrica (alterações do humor, de ansiedade ou do comportamento) bem como autoavaliação da relação familiar em contexto de isolamento. Os dados apurados dizem respeito ao período de confinamento, assumindo como termo de comparação o período pré-confinamento.

Dados obtidos através do preenchimento e cotação do Questionário de Capacidades e Dificuldades (Strengths and Difficulties Questionnaire - SDQ)10. O SDQ permite conhecer a perceção dos cuidadores acerca do desenvolvimento socioemocional das crianças e jovens, gerando dados agrupáveis em cinco subescalas: comportamento pro-social, emocional, comportamental, relacional e hiperatividade. Cada subescala pode ser classificada em "Normal", "Limítrofe" e "Com alterações", representando de forma gradual um maior distanciamento do esperado para a idade/fase de desenvolvimento. No presente estudo o questionário foi aplicado em formato online. Os resultados da cotação do SDQ permitem caracterizar a amostra de acordo com as suas dificuldades nas subescalas avaliadas.

Colheita de dados

Procedeu-se à colheita de dados através de uma entrevista telefónica estruturada, elaborada pelos autores, aos cuidadores das crianças e jovens que cumpriam os critérios de inclusão da amostra, realizada entre 5 e 15 de maio de 2020. No contacto telefónico obteve-se igualmente um consentimento informado verbal e recolheu-se o endereço de email do cuidador a quem foi remetido o questionário

eletrónico SDQ, com o respetivo consentimento informado escrito. As respostas ao questionário SDQ foram recolhidas até 31 de maio de 2020.

d. Tratamento estatístico

A análise estatística foi efetuada a partir do Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 23. Foi considerado como nível de significância estatística um valor-p < 0.01. Recorreu-se ao teste de Qui-quadrado com o objetivo de avaliar variáveis nominais categóricas. Como medida de correlação, foi utilizado o Qui-quadrado de Pearson.

RESULTADOS

Após a determinação da população elegível através de levantamento estatístico, obteve-se um número total de 831 pacientes. Posteriormente, fizeram-se duas tentativas de contacto telefónico, obtendo-se uma amostra de 531 pacientes. Entre as 531 respostas obtidas, 502 foram consideradas válidas, por cumprirem os parâmetros definidos para inclusão na amostra.

Apresentam-se seguidamente os resultados apurados, agrupados por diferentes classes de variáveis.

Caracterização da amostra - Variáveis Sociodemográficas e Tipologia Familiar

Género. A população em estudo é composta por 64% de elementos do género masculino e 36% do género feminino. Idade. A idade da amostra varia entre 5 e 18 anos de idade. Procedeu-se à determinação da distribuição de idades, encontrando-se 20,0% da população no intervalo "5-9 anos", 37,7% no intervalo "10-13 anos" e a maioria da população (42,3%) situada no intervalo "14-18 anos".

Tipologia familiar. A tipologia familiar mais observada é a nuclear, em 41% dos utentes, seguida da monoparental em residência materna, presente em 19% da população. Em 90% da população verificou-se a manutenção da estrutura familiar durante o período de confinamento, tendo havido 10% que sofreu uma mudança com a entrada ou saída de um elemento da família neste período. Um quarto da população encontra-se em regime de guarda partilhada com residência alternada, tendo-se verificado que, deste grupo, 57% manteve o regime estipulado anteriormente e 43% sofreu alterações no regime, como medida de adaptação e de proteção contra o contágio pelo vírus SARS-Cov-2.

b. Caracterização da Amostra - Processo Clínico Em processo clínico apuraram-se as variáveis diagnóstico, nível socioeconómico do agregado familiar e outras problemáticas consideradas relevantes.

Diagnóstico. Na Tabela 1 encontram-se representados os diagnósticos segundo os critérios do manual DSM-5 e a respetiva frequência absoluta e relativa. Para cada doente foram atribuídos um primeiro e um segundo diagnósticos, pelo que o N total será superior ao N de participantes no estudo. Aos doentes seguidos em Terapia Ocupacional foram atribuídos diagnósticos de acordo com a Classificação Diagnóstica DC: 0-5. Na Tabela 2 encontram-se

representados os diagnósticos e a respetiva frequência absoluta na coluna N.

Terapêutica. Dos inquiridos, 61% encontra-se a cumprir terapêutica farmacológica durante o período de confinamento, 23% dos doentes não têm indicação clínica para tratamento farmacológico e 16% dos doentes suspendeu a terapêutica que estava a cumprir no período pré-confinamento por iniciativa própria.

Outras Problemáticas com impacto no desenvolvimento. Apurou-se a presença de problemas relacionais intrafamiliares em 33% da população e a presença de negligência e/ou maus-tratos numa amostra de 13% dos doentes em estudo. Na restante população (54%) não se identificaram outras problemáticas valorizáveis do ponto de vista clínico e diagnóstico.

Nível Socioeconómico. Na amostra em estudo 45% da população pertence a um nível socioeconómico baixo ou médio-baixo, 35% encontra-se num nível médio e apenas 10% pertence a um nível socioeconómico médio-alto ou alto

Tabela 1. Frequência absoluta e relativa de diagnósticos segundo os critérios do DSM-5.

Diagnóstico DSM-5	N	%
Perturbação de Hiperatividade / Défice de Atenção	179	36%
Perturbações Depressivas		24%
Perturbações Disruptivas, do Controlo dos Impulsos e do Comportamento	77	15%
Perturbações de Ansiedade ^a	72	14%
Perturbação do Desenvolvimento Intelectual	63	13%
Outras Perturbações do Neurodesenvolvimento ^b	45	9%
Perturbação do Espectro do Autismo	37	7%
Perturbações Relacionadas com Trauma ^c	27	5%
Perturbação de Ajustamento	23	5%
Perturbação de Sintomas Somáticos e Perturbações Relacionadas	16	3%
Perturbações da Personalidade	13	3%
Perturbação Bipolar e Perturbações Relacionadas	6	1%
Perturbações Alimentares	6	1%
Perturbações da Eliminação	6	1%
Perturbações Obsessivo-Compulsivas e Perturbações Relacionadas	5	1%
Perturbações Aditivas	4	1%
Disforia de Género	3	1%
Outras ^d	7	1%
Em Estudo / Sem Diagnóstico	22	4%

^a : inclui perturbação de ansiedade de separação e perturbação de ansiedade generalizada; ^b : inclui perturbação específica de aprendizagem e perturbações motoras; ^c : inclui perturbação de vinculação e perturbação pós *stress* traumático; ^d : perturbações do espetro da esquizofrenia, perturbações dissociativas, perturbações do sono-vigília e perturbações neurocognitivas.

Tabela 2. Diagnósticos segundo os critérios da DC:0-5.

Diagnóstico DC:0-5	N	
Perturbação Hiperatividade/Défice Atenção	1	
Perturbação do Espectro do Autismo	3	
Atraso Global do Desenvolvimento	3	
Alteração do Processamento Sensorial	10	
Alteração da Coordenação Motora	3	
Perturbação Obsessivo-compulsiva	3	
Alteração da Relação	1	
Em Estudo	3	
Perturbação de Ansiedade	1	
Perturbação do Humor	2	
Total	30	

Variáveis da Rotina Diária

Procedeu-se à análise de variáveis da rotina dos doentes, nomeadamente o sono, o exercício físico e o tempo de ecrã, durante o período de confinamento.

Sono. Em 45% da população foi relatada uma alteração no padrão de sono, sendo o atraso de fase a alteração mais prevalente, observada em 38% dos utentes. Em 55% da população verificou-se a manutenção do padrão de sono prévio ao confinamento.

Exercício Físico. Em 78,5% da amostra verificou-se uma diminuição do número de horas semanais de exercício físico. Foi relatado que 25,0% da amostra não praticou qualquer exercício (zero horas por semana) e 65,0% da amostra praticou três horas ou menos por semana.

Horas de Ecrã. As horas passadas à frente do ecrã foram superiores às horas habituais em 81% dos casos, havendo manutenção do tempo de ecrã em 19% da população. A Fig. 1 mostra a distribuição da população de acordo com o tempo diário de ecrã. Como se observa, a maioria da população, 37%, despendeu entre 1 a 4 horas de ecrã por dia. Cerca de um terço da população passou 5 a 7 horas de ecrã/dia. Em 26% da população em estudo foram relatadas estimativas de 8 a 10 horas de ecrã/dia e 7% dos utentes passou entre 11 e 15 horas por dia.

d. Sintomatologia Psiquiátrica e Relação com o Cuidador

Apurou-se a perceção subjetiva dos cuidadores em relação à evolução da sintomatologia da criança/jovem durante o período de confinamento, bem como a qualidade da relação durante esta mesma fase.

Sintomatologia. A Fig. 2 e a Tabela 3 mostram a avaliação dos cuidadores em relação à evolução dos sintomas de tristeza, irritabilidade, ansiedade e do comportamento, representados por "mais", "igual" e "menos", identificando a respetiva mudança durante o tempo de confinamento. Como se observa na Fig. 2, apurou-se em 12% da população uma diminuição da tristeza, em 60% da população não se verificou alterações em relação à fase pré-confinamento, identificando-se em 28% da população um agravamento dos sintomas de tristeza. A irritabilidade durante o período de confinamento sofreu uma diminuição em 11% da população, manutenção em 46% e agravamento em 43% da população. A ansiedade teve uma distribuição semelhante à da irritabilidade, verificando-se a diminuição do sintoma em 10% da população, manutenção em 46% da população e aumento em 44% dos doentes. Os problemas de comportamento, por fim, diminuíram em 8% dos inquiridos, mantiveram-se inalterados em 72% da população e intensificaram-se em 20%.

Relação. Os cuidadores foram questionados quanto à sua perceção da qualidade da relação com as crianças/jovens no período de confinamento. Como representado na Tabela 3, apurou-se em 18% dos inquiridos uma relação mais fácil, tendo havido 47% que referiu a manutenção da qualidade da relação e em 35% dos casos a relação tornou-se mais difícil.



Figura 1 – Tempo de ecrã diário, agrupado por intervalo de horas.

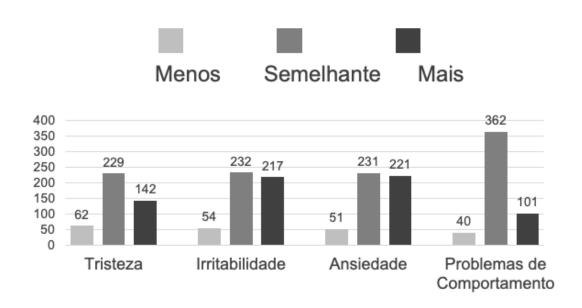


Figura 2 – Frequência absoluta da evolução de sintomas de tristeza, irritabilidade, ansiedade, problemas de comportamento.

e. Correlações

i. Faixa etária e Relação

Verificou-se uma relação estatisticamente significativa entre as variáveis "perceção da relação com a criança/jovem" e "faixa etária": os cuidadores de crianças dos 5 aos 9 anos percecionaram mais frequentemente a relação como semelhante ou mais difícil (40,4% e 49,5%, respetivamente); os

cuidadores de crianças dos 10 aos 13 anos percecionaram a relação como semelhante ou como mais difícil (44,4% e 36,4%, respetivamente); os cuidadores de adolescentes de idade igual ou superior a 14 anos percecionaram mais frequentemente a relação como semelhante (52,2%). O valor estatístico do Qui-quadrado foi de 16,306 e o valor-p < 0,01, como apresentado na Tabela 5.

Tabela 3. Frequência absoluta e relativa da evolução da sintomatologia, sintomatologia total e perceção da relação pelo cuidador.

Variável	MENOS	IGUAL	MAIS
Tristeza	N=62 (12%)	N=229 (60%)	N=142 (28%)
Irritabilidade	N=54 (11%)	N=232 (46%)	N=217 (43%)
Ansiedade	N=51 (10%)	N=231 (46%)	N=221 (44%)
Problemas de Comportamento	N=40 (8%)	N=362 (72%)	N=101 (20%)
Total Sintomatologia (%)	10%	56%	34%
Relação com Cuidador	N=89 (18%) (+ fácil)	N=237 (47%)	N= 177 (37%) (+ dificil)

Tabela 4. Cotação do SDQ para cada subescala e Total SDQ

SUBESCALA SDQ	Normal	Limítrofe	Com Alterações	TOTAL
1. Problemas no Comportamento Pró-Social	N=17 (4,8%)	N=36 (10,3%)	N=298 (84,9%)	N=351
2. Hiperatividade	N=57 (16,2%)	N=70 (19,9%)	N=224 (63,8%)	N=351
3. Problemas Emocionais	N=130 (37%)	N=101 (28,8%)	N=120 (34,2%)	N=351
4. Problemas de Comportamento	N=173 (49,3%)	N=102 (29,1%)	N=76 (21,7%)	N=351
5. Problemas da Relação	N=107 (30,5%)	N=148 (42,2%)	N=96 (27,4%)	N=351
Total SDQ	N=104 (29,6%)	N=84 (23,9%)	N=163 (46,4%)	N=351

Tabela 5. Tabela cruzada do Qui-quadrado de Pearson entre as variáveis Idade e Relação

	IDADE			
	5 a 9 anos	10 a 13 anos	14 ou mais anos	Total
Contagem	10	36	43	89
Contagem Esperada	17,9	33,5	37,6	89
Contagem	40	83	110	233
Contagem Esperada	46,9	87,7	98,5	233
Contagem	50	68	57	175
Contagem Esperada	35,2	65.8	73,9	175
Contagem	100	187	210	497
	Contagem Esperada Contagem Esperada Contagem Contagem Contagem Esperada	Contagem 10 Contagem Esperada 17,9 Contagem 40 Contagem Esperada 46,9 Contagem 50 Contagem Esperada 35,2	Contagem 10 36 Contagem Esperada 17,9 33,5 Contagem 40 83 Contagem Esperada 46,9 87,7 Contagem 50 68 Contagem Esperada 35,2 65.8	Contagem 10 36 43 Contagem Esperada 17,9 33,5 37,6 Contagem 40 83 110 Contagem Esperada 46,9 87,7 98,5 Contagem 50 68 57 Contagem Esperada 35,2 65.8 73,9

Tabela 6. Tabela cruzada do Qui-quadrado de Pearson entre as variáveis Tristeza e Relação.

		TRISTEZA			
Relação		menos do que o habitual	semelhante ao habitual	mais que o habitual	Total
Mais fácil	Contagem	34	46	9	89
	Contagem Esperada	10,9	53	25,1	89
Semelhante	Contagem	21	160	56	237
	Contagem Esperada	29,2	141,1	66,8	237
Mais difícil	Contagem	7	94	77	178
	Contagem Esperada	21,9	106	50,2	178
Total	Contagem	62	300	142	504
Qui-quadrad	o de Pearson: 92.175. V	$V_{alor-p} < 0.001.$			

Tabela 7. Tabela cruzada do Qui-quadrado de Pearson entre as variáveis Irritabilidade e Relação.

		IRRITABILIDADE			
Relação		menos do que o habitual	semelhante ao habitual	mais que o habitual	Total
Mais fácil	Contagem	39	42	8	89
	Contagem Esperada	9,7	41	38,3	89
Semelhante	Contagem	11	160	66	237
	Contagem Esperada	25,9	109,1	102	237
Mais difícil	Contagem	5	30	143	178
	Contagem Esperada	19,4	81,9	76,6	178
Total	Contagem	55	232	217	504

Tabela 8. Tabela cruzada do Qui-quadrado de Pearson entre as variáveis Ansiedade e Relação.

		ANSIEDADE			
Relação		menos do que o habitual	semelhante ao habitual	mais que o habitual	Total
Mais fácil	Contagem	32	40	17	89
	Contagem Esperada	9	41	39	89
Semelhante	Contagem	14	138	85	237
	Contagem Esperada	24	109,1	103,9	237
Mais difícil	Contagem	5	54	119	178
	Contagem Esperada	18	81,9	78,1	178
Total	Contagem Esperada	51	232	221	504
Qui-quadrad	o de Pearson: 126,829. V	Valor-p < 0,001.			

Tabela 9. Tabela cruzada do Qui-quadrado de Pearson entre as variáveis Comportamento e Relação.

		ALTERAÇÕES DO CO	ERAÇÕES DO COMPORTAMENTO			
Relação		menos do que o habitual	semelhante ao habitual	mais que o habitual	Total	
Mais fácil	Contagem	30	56	3	89	
	Contagem Esperada	7,1	64,1	17,.8	89	
Semelhante	Contagem	4	214	19	237	
	Contagem Esperada	24	109,1	103,9	237	
Mais difícil	Contagem	18,8	170,7	47,5	178	
	Contagem Esperada	6	128,2	35,7	178	
Total	Contagem Esperada	40	363	101	504	

ii. Relação e Tristeza

A maioria dos cuidadores que reportaram uma relação mais fácil no período de confinamento identificaram a diminuição (38,2%) ou manutenção (51,7%) da tristeza das crianças/jovens no mesmo período. Os cuidadores que percecionaram a relação como mais difícil, identificaram manutenção ou agravamento da tristeza em 52,5% e 43,5% dos casos, respetivamente. O valor estatístico do Qui-quadrado destas duas variáveis foi de 91,973 e o valor-p < 0.001, como apresentado na Tabela 6.

iii. Relação e Irritabilidade

Correlacionando a perceção da relação com a perceção da variação de irritabilidade, foi também identificada uma correlação estatisticamente significativa. Os cuidadores que apontaram uma relação mais difícil, referiram em 80,8% dos casos que as crianças e jovens estariam mais irritáveis do que o habitual, enquanto que 91,0% dos cuidadores que identificaram uma melhoria na relação, percecionaram as suas crianças/jovens como menos irritáveis (43,8%) ou semelhantes (47,2%). O valor estatístico do Qui-quadrado de Pearson com um valor de 258,452 e o valor-p < 0.001, como apresentado na Tabela 7.

iv. Relação e Ansiedade

Verificou-se uma relação estatisticamente significativa entre as variáveis "perceção da relação com a criança/jovem" e "ansiedade": os cuidadores que percecionaram a relação como mais fácil consideraram mais frequentemente que a ansiedade era menor do que o habitual (36,0%) ou semelhante ao habitual (44,9%); os cuidadores que percecionaram a relação como semelhante ao habitual percecionaram mais frequentemente a ansiedade como semelhante ao habitual (46,0%) ou mais que o habitual (66,9%); enquanto que os cuidadores que percecionaram a relação como mais difícil consideraram em 96,2% dos casos que a ansiedade seria semelhante (30,3%) ou superior ao habitual (66,9%). O valor estatístico do Qui-quadrado foi de 126,829 e o valor-p < 0.001, como apresentado na Tabela 8.

v. Relação e Alterações do comportamento

Verificou-se uma relação estatisticamente significativa entre as variáveis "perceção da relação com a criança/ jovem" e "alterações do comportamento": os cuidadores que percecionaram a relação como mais fácil reportaram que alterações do comportamento eram maioritariamente semelhantes ao habitual (62,9%) ou menores do que o habitual (33,7%); os cuidadores que percecionaram a relação como semelhante ao habitual reportaram predominantemente alterações do comportamento semelhantes ao habitual (90,3%); os cuidadores que percecionaram a relação como mais difícil eram cuidadores de crianças cujas alterações do comportamento foram descritas como maioritariamente semelhantes ao habitual (95,9%). O valor estatístico do Qui-quadrado foi de 194,558 e o valor-p < 0,001, como apresentado na Tabela 9.

vi. Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)

No procedimento seguinte, de preenchimento online do questionário SDQ, obteve-se um total de 360 questionários devidamente preenchidos. A Tabela 4 apresenta a distribuição da população de acordo com a pontuação obtida no SDQ, nas cinco subescalas avaliadas pelo questionário. Na população em estudo, 46,6% apresenta um valor Total SDQ com alterações. Quando se aborda cada subescala, de forma independente, observa-se que 84,9% da população apresenta problemas/alterações na subescala Problemas no Comportamento Pró-Social. Os problemas de hiperatividade estão presentes em 63,8% da população. São documentados Problemas Emocionais em 34,2% da população, identificando-se 28,8% que apresenta uma pontuação limítrofe, com alterações ligeiras neste campo. No que diz respeito a problemas do comportamento, destaca-se um total de 50,7% com alterações ou com valores limítrofes neste campo. São identificados problemas nas relações interpessoais em 27,4% da população. Fazendo uma análise global dos dados, são os problemas no comportamento pró-social e a hiperatividade que mais contribuem para o campo das alterações nesta população.

DISCUSSÃO

Os resultados preliminares do estudo apontam, de forma sumária, para uma manutenção da estrutura familiar, com alterações significativas da rotina diária das crianças e jovens. O sono, o exercício físico e as horas de ecrã sofreram alterações valorizáveis após o confinamento obrigatório em casa. Nas variáveis clínicas observaram-se alterações na sintomatologia pesquisada, com variações individuais em cada sintoma. Os sintomas de ansiedade e irritabilidade apresentaram um agravamento mais acentuado na população em estudo, havendo um padrão de alteração ligeiramente diferente para os sintomas de comportamento. Do ponto de vista da relação com os cuidadores, foi relatada a manutenção da qualidade da relação em aproximadamente metade da população, registando-se em cerca de um terço dos inquiridos maiores dificuldades na relação com as crianças e jovens do presente estudo. Os dados do SDQ apontam para mais de dois terços da população com valores limítrofes ou alterados nas subescalas em análise. A literatura é ainda escassa sobre o impacto dos meses de confinamento na saúde mental infantojuvenil com doença psiquiátrica prévia. Há, contudo, artigos emergentes que analisam populações clínicas particulares apontando para alguns achados preliminares sobre o tema.

Na população em análise, 36% cumpre critérios para o diagnóstico de perturbação de hiperatividade/défice de atenção. Cortese *et al*¹¹ descreve que adolescentes com este diagnóstico são mais suscetíveis a dificuldades na adaptação ao confinamento, verificando-se um agravamento de sintomas do comportamento. Nesta população, a impulsividade e as dificuldades de adaptação ao confinamento imposto, a par com as mudanças abruptas de rotinas, podem ter contribuído para um agravamento da irritabilidade e de sintomas comportamentais.

As crianças e jovens com diagnóstico de perturbação depressiva, presente em 24% da população, são particularmente vulneráveis a fatores adversos do meio, estando muitas vezes limitados nas estratégias de *coping* que utilizam. As interpretações catastróficas, os sentimentos de culpa e a atitude pessimista característica do diagnóstico dificultam a vivência num período caracterizado por incerteza e por mudanças no contexto. Lee et *al*¹² descreve que nestes jovens, a ligação à escola e as relações com os pares podem constituir-se como fatores protetores, dos quais são privados no período de confinamento, contribuindo para o agravamento de sintomatologia.

Os utentes com perturbações de ansiedade (14%), são sobretudo afetados pela incerteza do período de confinamento, vivenciando com angústia a possibilidade de adoecer (individual/familiar), a possibilidade da morte, e as ameaças à situação profissional/económica da família. O aumento do conflito intrafamiliar, documentado em fases de pandemia, pode agravar nesta população os sintomas de ansiedade ou representar um novo estímulo ansiogénico. Sharon *et al*¹³ alerta para os potenciais efeitos negativos do confinamento e da diminuição dos cuidados de saúde em doentes com perturbação do espetro do autismo (7%). Nesta subpopulação em particular, o funcionamento pautado por

rigidez, a inflexibilidade no comportamento e as dificuldades de adaptação a mudanças do contexto, torna-os particularmente vulneráveis à disrupção das rotinas diárias, verificando-se um risco acrescido de sintomas do comportamento e do humor.

As variáveis da rotina apresentam as alterações mais significativas no presente estudo. A literatura é unânime afirmando que os períodos sem escola estão associados a uma diminuição na atividade física, aumento do tempo de ecrã e a um padrão de sono irregular. 14 O sono sofreu alterações em 45% da população, sendo a alteração mais prevalente o atraso de fase, concordante com a readaptação a novos horários escolares. O tempo de ecrã (televisão, tablet, telemóvel e computador) aumentou em 80% da população. Seria expectável o aumento significativo desta variável dado que a escola passou a ser exclusivamente online ou em formato telescola. Contudo, apurou-se que o tempo lúdico de ecrã, em jogos online e redes sociais, sofreu igualmente um incremento face à altura pré-confinamento, trazendo riscos acrescidos à população em análise. Se por um lado é através das redes sociais que as crianças/jovens mantém as relações sociais prévias, importa por outro lado, ponderar que a utilização exagerada de internet acarreta o risco de uma utilização problemática ou do início de problemas de adição de internet/videojogos, sobretudo considerando a população clínica em estudo. Guessoum et al³ referiu, a propósito dos riscos do confinamento para a saúde mental de adolescentes, que o atual período de pandemia agrupa múltiplos fatores de risco para comportamentos aditivos relacionados com a internet e os videojogos. O nível de atividade física diminuiu significativamente, em 80% da população. Tratando-se de uma população clínica pedopsiquiátrica, esta variação assume particular relevância nos grupos de crianças/adolescentes com um nível de atividade motora basal elevado. A limitação da atividade física neste grupo pode contribuir para um risco de agravamento de sintomatologia do humor (irritabilidade, disforia) e do comportamento.

A população infantojuvenil com problemas de saúde mental representa, como documentado, uma população vulnerável ao aparecimento/agravamento de sintomatologia psiquiátrica. Destaca-se o agravamento significativo de sintomas de ansiedade e irritabilidade (44% e 43% respetivamente), concordantes com os diagnósticos mais prevalentes na população em estudo, com a condição provocada pela pandemia (incerteza na área da saúde, educacional, profissional e financeira) e com as mudanças de rotina abruptas que se verificaram. Importa considerar igualmente a melhoria de sintomas em parte da população (tristeza 12%, irritabilidade 11%, ansiedade 10% e alterações do comportamento 8%). Apurou-se que, em crianças/adolescentes com dificuldades relacionadas com a frequência escolar, a interrupção das aulas acarretou um alívio de sintomas de ansiedade, do humor e do comportamento existentes previamente. Deste grupo fazem parte utentes com perturbações de ansiedade (sintomas de ansiedade de desempenho, perturbação de ansiedade social, ansiedade de separação). Guessoum et al3 ressalva que

nestas situações o evitamento do estímulo ansiogénico não é benéfico, podendo inclusivamente dificultar a retoma do ano escolar seguinte.

A manutenção de sintomas foi significativa para sintomas do comportamento (72%) e de tristeza (60%), estando presente em menor escala para sintomas de irritabilidade e de ansiedade (ambos em 46% da população). Na entrevista telefónica percebeu-se que a adaptação do ambiente familiar para responder aos novos desafios do confinamento foi fundamental para a manutenção de sintomas em grande parte da população. Foi relatado o alívio de algumas medidas de restrição do acesso a computador e telemóvel como forma de aliviar alguma da tensão que se gerou inicialmente no ambiente familiar. De facto, em 80% da população verificou-se o aumento do tempo de ecrã, não só para atender às novas exigências escolares, mas também como forma de entretenimento, colmatando a sensação de tédio sentida por alguns jovens e crianças. Nas famílias com pais separados, a alteração da rotina referente ao regime da guarda partilhada em 43% dos casos, poderá ter contribuído para a sintomatologia reportada, pelo que deverá ser alvo de uma exploração mais aprofundada em futuros estudos. Em 16% dos doentes acompanhados, ocorreu a suspensão da medicação previamente estabelecida, o que também poderá contribuir para o agravamento das suas queixas.

A autoavaliação das relações intrafamiliares (18% mais fácil, 47% manutenção da relação, 35% mais difícil) está globalmente de acordo com a evolução global dos sintomas, podendo traduzir o impacto destes nas relações que se estabelecem na família. Os dados estatísticos de correlação da variação da sintomatologia com a autoavaliação da relação vêm confirmar isto mesmo, apurando-se uma relação estatisticamente significativa (p < 0.01) para as duas variáveis analisadas, em todas as correlações obtidas. A perceção da variação da relação durante o período de confinamento (mais fácil, semelhante ou mais difícil) está correlacionada com a variação do sintoma psicopatológico avaliado (irritabilidade, tristeza, ansiedade e comportamento), sendo que o grupo de cuidadores com agravamento da relação reporta com maior probabilidade uma manutenção ou agravamento da sintomatologia. No sentido inverso, os cuidadores que denotaram uma melhoria na relação reportaram em maior frequência uma melhoria ou manutenção da sintomatologia. Esta correlação, para além de demonstrar o impacto da sintomatologia psiquiátrica das crianças/ adolescentes na qualidade da relação com os cuidadores, permite ainda colocar a hipótese de as dificuldades relacionais constituírem um fator relevante para a emergência ou agravamento de sintomatologia nos filhos.

A heterogeneidade nas idades da amostra levanta diferentes desafios relacionais nos agregados, podendo contribuir para a variabilidade dos resultados apurados. Na amostra estudada verificou-se uma relação estatisticamente significativa (p < 0.01) entre os três grupos etários da amostra e as dificuldades relacionais reportadas pelos pais. No grupo de idades compreendidas entre os 5 e os 9 anos, apurou--se em 49,5% dos casos maiores dificuldades relacionais do que o esperado, apoiando a ideia de que crianças com necessidade de supervisão contínua, requerem um apoio parental acrescido, trazendo novas exigências às relações intrafamiliares. O grupo de pais que referiu maior dificuldade na relação, identificou ainda a necessidade do apoio escolar e as exigências do teletrabalho em simultâneo, como fatores que contribuíram para as dificuldades sentidas. No grupo de adolescentes (idade igual ou superior a 14 anos), 52,2% dos cuidadores reportaram que as relações intrafamiliares não sofreram alterações (p < 0.001). Esta correlação estatística poderá ser explicada pelo maior grau de autonomia nesta faixa etária, não exigindo uma vigilância tão constante das rotinas e das tarefas escolares por parte dos cuidadores, permitindo manter em confinamento o padrão relacional pré-existente.

Os resultados do SDQ dizem respeito a uma subpopulação de 360 utentes que responderam ao questionário online, correspondendo a 70% da população inicial. Importa ressalvar que o SDQ faz uma avaliação duradoura no tempo. Os resultados da cotação fornecem informação sobre o perfil basal das crianças/jovens do estudo, contribuindo com dados que permitem uma melhor caracterização da amostra. Os resultados da cotação do SDQ apontam para aproximadamente 70% da população com valores limítrofes ou alterados nas subescalas em análise. Estes dados são concordantes com a população em estudo, tratando-se de uma população clínica, com diagnósticos psiquiátricos prévios.

Apesar das contribuições da atual investigação, pretende--se delinear algumas limitações encontradas ao longo do estudo. Uma das limitações prende-se com a amostra obtida após a primeira fase de colheita de dados. Apenas 60,5% da população inicial cumpriu critérios para ser integrada no estudo, o que poderá vir a limitar a generalização dos resultados para a totalidade da população pedopsiquiátrica. Outra limitação diz respeito à metodologia aplicada. Apesar da tipologia do estudo - observacional - ser adequada à investigação proposta, a reportagem dos dados pelos cuidadores pode ser influenciada pelo próprio estado psíquico e vivências pessoais, podendo limitar a objetividade dos dados. Considera-se, contudo, que uma parte significativa dos pais relata informação com objetividade suficiente para merecer ser estudada por esta metodologia; acresce relatar que esta dificuldade se encontra sempre que a colheita das variáveis de estudo assenta na autorreportagem dos dados. Uma terceira limitação prende-se com o facto de a avaliação da variação da sintomatologia psiquiátrica ter sido realizada através de uma entrevista elaborada pelos autores, o que se justifica pelo facto de não existirem, à data do desenho do estudo, entrevistas/ questionários validados para situações de confinamento em contexto de pandemia.

Adicionalmente, a análise de resultados a partir do SDQ mereceu consideração atenta dado a não validação para a situação pandémica. A utilização desta ferramenta auxiliar de diagnóstico tem, definitivamente, o seu valor mesmo neste contexto: avalia o funcionamento e eventual sintomatologia psiquiátrica da criança ou adolescente em diversas esferas do seu funcionamento. Não sendo uma ferramenta especificamente desenhada para um estudo

de sintomas psiquiátricos durante uma pandemia, e dada a ausência de ferramentas mais específicas à data do desenho do estudo, os autores consideraram relevante a sua inclusão. Mencionam-se a sua objetividade, capacidade de extrapolação e comparação futura com dados de outros estudos como três fatores determinantes para a sua inclusão. A aplicação do questionário *online*, embora tenha sido esclarecido telefonicamente com os cuidadores, poderá também ser um fator limitante no seu preenchimento, com potencial exclusão de famílias sem acesso à internet, menor escolaridade e menor competência tecnológica. No entanto, nos casos pontuais em que estas questões foram apuradas, o questionário foi realizado telefonicamente com a leitura das questões e possibilidades de resposta.

CONCLUSÃO

A pandemia por SARS-CoV-2 e o confinamento obrigatório têm impacto na saúde mental a nível global, havendo ainda incerteza sobre as consequências a curto e longo prazo na saúde mental da população pediátrica. Nas crianças

e jovens com psicopatologia, o risco de um agravamento da sintomatologia pré-existente é elevado, identificando-se inúmeros fatores que possam contribuir para tal. No presente estudo com uma população clínica pedopsiquiátrica apurou-se em um terço o agravamento da sintomatologia psiquiátrica explorada. Identificou-se adicionalmente uma possível relação do agravamento de sintomas com os diagnósticos psiquiátricos prévios, percebendo-se que cada subpopulação clínica apresente especificidades, necessitando de adaptações do ambiente à sua condição individual. As mudanças de rotina provocadas pelo confinamento, a diminuição do apoio dos serviços de saúde mental e o afastamento de contextos estruturantes como a escola e os pares podem ter contribuído para alguns dos achados do estudo. Salienta-se o caráter atual da presente investigação, sobre um tema que está, nesta fase, a ser objeto de estudos a nível internacional. A continuação da investigação nesta área é fundamental, à medida que se conhecem mais informações relativas ao vírus responsável pela atual pandemia e acompanhando o impacto social que esta tem tido.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Referências

- Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. Brain Behav Immun. 2020;89:531--542. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.048.
- 2. Dalton L, Rapa E, Stein A. Protecting the psychological health of children through effective communication about COVID-19. Lancet Child Adolesc Heal. 2020;4: 346-347. doi:10.1016/S2352-4642(20)30097-3.
- Guessoum SB, Lachal J, Radjack R, Carretier M, Minassian S, Benoit L, et al. Adolescent psychiatric disorders during the COVID-19 pandemic and lockdown. Psychiatry Res. 2020;291. doi: 10.1016/j. psychres.2020.113264.
- Orben A, Tomova L, Blakemore SJ. The effects of social deprivation on adolescent development and mental health. Lancet Child Adolesc Heal. 2020;4:634-40. doi:10.1016/S2352-4642(20)30186-3.
- Zhou SJ, Zhang LG, Wang LL, Guo ZG, Wang JQ, Chen JC, et al. Prevalence and socio-demographic correlates of psychological health problems in Chinese adolescents during the outbreak of COVID-19. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2020;29:749-58. doi: 10.1007/s00787-020-01541-4.
- Witt A, Ordóñez A, Martin A, Vitiello B, Fegert JM. Child and adolescent mental health service provision and research during the COVID-19 pandemic:

- Challenges, opportunities, and a call for submissions. Child Adolesc Psychiatry Ment Health. 2020;14:8--11. doi: 10.1186/s13034-020-00324-8.
- 7. Spinelli M, Lionetti F, Pastore M, Fasolo M. Parents' Stress and Children's Psychological Problems in Families Facing the COVID-19 Outbreak in Italy. Front Psychol. 2020;11. doi: 10.3389/fpsyg.2020.01713.
- Campbell AM. An increasing risk of family violence during the Covid-19 pandemic: Strengthening community collaborations to save lives. Forensic Sci Int Rep. 2020;2:100089. doi: 10.1016/j.fsir.2020.100089.
- Imran N, Zeshan M, Pervaiz Z. Mental health considerations for children & adolescents in COVID-19 pandemic. Pakistan J Med Sci. 2020;36:S67-S72. doi: 10.12669/pjms.36.COVID19-S4.2759.
- 10. Fleitlich B, Loureiro M, Fonseca A, Gaspar F. Questionário de capacidades e dificuldades (SDQ-Por, SDQ, versão portuguesa). [Strengths and Difficulties Questionnaire, Portuguese Version]. Youth in Mind;

- [consultado a 10-04-2020]. Disponível em: http:// www.sdqinfo.org/
- 11. Cortese S, Asherson P, Sonuga-Barke E, Banaschewski T, Brandeis D, Buitelaar J, et al. ADHD management during the COVID-19 pandemic: guidance from the European ADHD Guidelines Group. Lancet Child Adolesc Health. 2020; 4:412-4. doi: 10.1016/ S2352-4642(20)30110-3.
- 12. Lee, J. Mental health effects of school closures during COVID-19. Lancet Child Adolesc Health. 2020;4:421. doi:10.1016/S2352-4642(20)30109-7.
- 13. Sharon CS. Supporting Autism Spectrum Disorder in the face of the COVID-19 pandemic. CMAJ. 2020;192:E587. doi: 10.1503/cmaj.75399.
- 14. Wang G, Zhang Y, Zhao J, Zhang J, Jiang F. Mitigate the effects of home confinement on children during the COVID-19 outbreak. Lancet. 2020;395: 945-7. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30547-X.