

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA

FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE

PIC 2022-2023

RODRIGO BARROS MENDONÇA VILLARROEL

**EFEITOS PSIQUIÁTRICOS EM INDÍVIDUOS PÓS-
INTERNAMENTO POR COVID-19: UMA REVISÃO
INTERATIVA DE LITERATURA**

Recife 2023

RODRIGO BARROS MENDONÇA VILLARROEL

**EFEITOS PSIQUIÁTRICOS EM INDÍVIDUOS PÓS-
INTERNAMENTO POR COVID-19: UMA REVISÃO
INTERATIVA DE LITERATURA**

Artigo científico submetido como parte dos
requisitos da conclusão do Programa
Institucional de Bolsas de Iniciação Científica-
PIC-FPS 2022-2023

Orientador: David Pinheiro

Coorientador: André Furtado de Ayalla Rodrigues

Estudantes colaboradores: Davi Siqueira, João Batista Neto, Maria Perazzo, Vitória Paiva, Amanda
Dantas, Ana Beatriz Montenegro

Recife 2023

Autores

Ana Beatriz Costa Montenegro ¹

Davi Melo Siqueira ²

João Batista Siqueira de Albuquerque Neto ³

Rodrigo Barros Mendonça Villarroel ⁴

Vitória Farias Paiva ⁵

Maria Augusta Monteiro Perazzo ⁶

Amanda Vasconcellos Dantas ⁷

David Pinheiro ⁸

André Furtado de Ayalla Rodrigues ⁹

¹ Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS/IMIP, Recife, PE, Brasil.

Email: beatriz_costam@hotmail.com

² Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS/IMIP, Recife, PE, Brasil.

Email: davimelosiqueira@hotmail.com

³ Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS/IMIP, Recife, PE, Brasil.

Email: jnetoalbuquerque@hotmail.com

⁴ Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS/IMIP, Recife, PE, Brasil.

Email: rbmvilarroel@gmail.com

⁵ Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS/IMIP, Recife, PE, Brasil.

Email: vitoriapaivaa@outlook.com

⁶ Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS/IMIP, Recife, PE, Brasil.

Email: mariaaperazzo@hotmail.com

⁷ Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS/IMIP, Recife, PE, Brasil.

Email: amandavasconcellos.dantas@gmail.com

⁸ Médico Psiquiatra pelo Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. Mestre em Cuidados Intensivos pelo Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira. Tutor do curso de Medicina na FPS.

Email: andre_ayalla@hotmail.com

⁹ Médico Psiquiatra pelo Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. Mestre em Saúde Integral pelo Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. Tutor do curso de Medicina na FPS.

Email: drdavidpinheiro@gmail.com

RESUMO

Introdução: Como constatado em outras pandemias e desastres humanos, os índices de transtornos mentais sofrem mudanças. Na pandemia do COVID-19, espera-se uma maior prevalência e maior durabilidade dos sintomas neuropsiquiátricos, principalmente, em pacientes internados em leitos de UTI, os quais passaram por situações de maior estresse. **Objetivo:** Revisar e descrever os efeitos neuropsiquiátricos do internamento hospitalar por COVID-19, bem como suas consequências na prescrição de medicações psicotrópicas. **Métodos:** Realizou-se revisão interativa da literatura nas bases de dados, embasado nas diretrizes do PRISMA. Foram empregados descritores e/ou palavras chave, de acordo com a base de dados, suas derivações e traduções em inglês e espanhol, assim como combinações utilizando operadores booleanos. **Resultados:** Os efeitos psiquiátricos decorrentes de infecções graves por COVID-19, reportou uma prevalência significativa de sintomas psiquiátricos em pacientes após a alta hospitalar em um período de até 1 ano. A presença de comorbidades psiquiátricas durante a infecção pela COVID-19 está associada a um aumento nas taxas de hospitalização e mortalidade. O uso de psicotrópicos e iniciados antes da infecção pelo COVID-19 está associado a desfechos mais graves, possivelmente devido ao aumento do risco de eventos cardiovasculares e tromboembólicos, bem como à interferência na resposta imunológica adequada do organismo. O delirium emergiu como o efeito psiquiátrico mais prevalente nos diversos estudos analisados. **Conclusão:** Encontrou-se associação entre a hospitalização por COVID-19 e os sintomas psiquiátricos, que também estão correlacionados com uma maior mortalidade decorrente do internamento. Novos estudos são imperativos para elucidar as múltiplas associações estabelecidas entre sintomas psiquiátricos e COVID-19. **Palavras-chave:** SARS-CoV-2. Psicotrópicos. Hospitalização. Transtornos Mentais.

ABSTRACT

Introduction: As seen in other pandemics and human disasters, rates of mental disorders are changing. In the COVID-19 pandemic, a greater prevalence and greater durability of neuropsychiatric symptoms is expected, especially in patients admitted to ICU, who have experienced greater stress. **Objective:** To review and describe the neuropsychiatric effects of hospitalization due to COVID-19, as well as its consequences on the prescription of psychotropic medications. **Methods:** A interactive review of the literature was carried out in the databases, based on the PRISMA guidelines. Descriptors and/or keywords were used, according to the database, their derivations and translations in English and Spanish, as well as combinations using Boolean operators. **Results:** Psychiatric effects resulting from severe COVID-19 infection reported a significant prevalence of psychiatric symptoms in patients after hospital discharge over a period of up to 1 year. The presence of psychiatric comorbidities during COVID-19 infection is associated with an increase in hospitalization and mortality rates. The use of psychotropic drugs started before COVID-19 infection is associated with more severe stages, possibly due to an increased risk of cardiovascular and thromboembolic events, as well as interference with the body's adequate immune response. Delirium was the most prevalent psychiatric effect in several specific studies. **Conclusion:** An association was found between hospitalization for COVID-19 and psychiatric symptoms, which are also correlated with higher mortality resulting from hospitalization. Further studies are imperative to elucidate the multiple logical associations between psychiatric symptoms and COVID-19. **Keywords:** SARS-CoV-2. Psychotropic Drugs. Hospitalization. Mental Disorders.

INTRODUÇÃO

No fim do ano de 2019, surgiu, na cidade de Wuhan, na China, um novo coronavírus com a capacidade de causar síndrome respiratória aguda grave e de alto poder de contaminação. (1) A partir desse marco central, a doença começou a se espalhar por outras regiões do país e, conseqüentemente, com o aumento dos números dos casos, a doença adentrou por outras nações. Visto a grande disseminação dessa enfermidade, a Organização Mundial da Saúde (OMS), no dia 11 de fevereiro de 2020, declarou uma pandemia global e oficializou o nome do novo coronavírus como COVID-19. (1) No dia 26 de fevereiro de 2020 foi confirmado o primeiro caso de coronavírus no Brasil, desde então, os casos aumentaram de forma intensa, chegando a 37.796.956 até o dia 29 de setembro de 2023. No Estado de Pernambuco, nessa mesma data, já foram confirmados 1.195.159 casos. (2,3)

Como constatado em outras pandemias e desastres humanos, a exemplo da epidemia da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) de 2003, causado por um coronavírus e da epidemia de Ebola em 2014, os índices de transtornos mentais sofrem mudanças. Nessas ocasiões, foram relatados impactos psicológicos na população, principalmente sintomas como ansiedade, raiva, medo, depressão, estresse e frustração. (4,5) Em relação à epidemia de SARS, no ano de 2003, foi feita revisão sistemática, que avaliou pacientes que se recuperaram após internação. A avaliação acompanhou os sobreviventes por um período de 2 meses a 12 anos, relatando que os sintomas mais presentes estavam associados a recuperação de lembranças traumáticas. (6)

Na pandemia do COVID-19, espera-se uma maior prevalência e maior durabilidade dos sintomas neuropsiquiátricos, principalmente, em pacientes internados em leitos de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), os quais passaram por situações de maior estresse.(7) Nesse contexto, certas manifestações psiquiátricas foram verificadas em muitos pacientes que foram diagnosticados com infecção pelo novo coronavírus. Entre elas, destacam-se delírio, depressão, ansiedade, insônia e comprometimento da memória. (7) Ademais, existe a associação com o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), no qual a pessoa apresenta sintomas nas áreas cognitivas, afetivas e/ou comportamentais em resposta a lembretes de um evento traumático. (8,9)

Do ponto de vista fisiopatológico, o próprio vírus, de modo direto ou indireto, tem a capacidade de modificar a fisiologia do Sistema Nervoso Central (SNC).(10) O neurotropismo, particularmente pelos astrócitos, causa alterações no metabolismo energético e nas proteínas-chave e metabólitos, os quais são usados na nutrição de neurônios e na biogênese de neurotransmissores. (11,12) Associado à essas modificações, a inflamação, resultante da resposta do sistema imunológico ao vírus, leva à infiltração de citocinas inflamatórias no cérebro, com a possibilidade de causar sintomas psiquiátricos decorrentes da neuroinflamação.(13) Dessa forma, a interação entre os mecanismos imunológicos e virais causa diminuição da viabilidade neuronal.(12)

As alterações fisiopatológicas no SNC causam reflexos através de sintomas neuropsiquiátricos. Ansiedade e disfunção cognitiva estão presentes em 28-56% dos pacientes com COVID-19 nas formas leve e assintomática e estão associados à

mudança cerebral cortical.(12) Somado aos fatores biológicos do organismo, o medo da doença, o período de isolamento e incerteza do futuro também vão contribuir para o aparecimento de sintomas e distúrbios mentais. Durante a quarentena, o medo de faltar água, comida, acomodação e roupas foi uma fonte de frustração e está associado com sintomas de ansiedade e de raiva, mesmo após a saída da quarentena. (14,15) A magnitude do impacto é determinada por múltiplos fatores de vulnerabilidade, como idade, status educacional, doença mental preexistente, condição socioeconômica desprivilegiada.(16) O excesso de informação inadequada e uma falta de clareza sobre diferentes níveis de risco leva o indivíduo a possuir sentimentos negativos sobre o futuro. Isso aumenta ainda mais quando vem de sistemas de saúde e governos. (14,15)

No Brasil, os transtornos mentais podem constituir até um terço da demanda da atenção básica, chegando a 50% quando se consideram os transtornos mentais comuns. Os fármacos mais utilizados para essas doenças, a exemplo da depressão, ansiedade e TEPT, são os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS).(17) No Brasil, os autorizados para venda são: sertralina, fluoxetina, paroxetina, escitalopram, citalopram e fluvoxamina.(18) Nos casos de distúrbios do sono, o tratamento é feito por benzodiazepínicos, antagonistas do receptor da histamina, agonista do receptor da melatonina e indutores do sono.(19) Os transtornos bipolares são usualmente tratados com os estabilizadores de humor e as psicoses com os antipsicóticos.(20).

Em estudo realizado no Brasil, os benzodiazepínicos aparecem como a classe de psicofármacos mais consumida, com prevalência variando de 33,5 a 44% dos que

fazem alguma medicação psiquiátrica. Verificou-se, ainda, que mais da metade dos pacientes que usavam psicofármacos tomava clonazepam e/ou fluoxetina, provavelmente pelo fato de serem fornecidos gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde.(21) Em relação aos antipsicóticos, estudo realizado em Santa Catarina constatou uma prevalência de uso de 1,24% durante internação hospitalar, não havendo diferença entre os sexos. O uso aumentou progressivamente com o aumento da idade dos pacientes atendidos. (22)

Um estudo mostrou em um número total de prescrições de antidepressivos dispensadas durante a pandemia de COVID-19 (janeiro a dezembro de 2020) foi de 78 milhões, sendo 4 milhões a mais do que em 2019. Economicamente, a sertralina sozinha foi responsável por um extra de 113 milhões de libras em 2020 do que em 2019.(23) O aumento do uso dessas medicações, em especial na época de pandemia, pode indicar que um dos grandes problemas de saúde da época estão cada vez mais sendo reconhecidos e tratados, mas, ao mesmo tempo, requer atenção, considerando um risco mais elevado de reações adversas medicamentosas.(23,24).

Dada a ênfase do tema no âmbito da saúde pública do país, torna-se oportuno compreender e analisar o conhecimento científico produzido sobre os efeitos psiquiátricos trazidos pela pandemia do COVID-19. Portanto, esse é um estudo de revisão que buscou nas principais bases de dados trabalhos referentes aos efeitos psiquiátricos do COVID-19 em pacientes que foram internados em enfermaria e/ou em UTI pela gravidade do quadro.

OBJETIVO GERAL

Revisar e descrever os efeitos neuropsiquiátricos do internamento hospitalar por COVID-19, bem como suas consequências na prescrição de medicações psicotrópicas.

MÉTODOS

Realizou-se revisão interativa da literatura nas bases de dados, embasado nas diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement, que é composto por um fluxograma e um checklist, que visa a ordenar as etapas de identificação, rastreamento, seleção e análise de publicações, evitando direcionamento dos resultados. Foram consultadas as seguintes bases de dados: Cientific Eletronic Library On Linen (SCIELO), Publisher Medline (PubMed) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) utilizando as seguintes palavras-chaves: Covid AND Psychotropic; Post Covid AND Depression; Long Covid AND Psychiatric; Depressão E Pós-Covid; Depression AND Covid; Mood Disorder AND Covid-19; Psychiatric AND Severe Covid-19; Psychiatric Effect AND Covid-19; Sleep Disorder AND Covid; Covid AND SSRI AND Post Covid; Covid AND Anxiety AND Treatment; Covid AND SSRI, Covid AND Psychiatric sequelae; Covid AND psychotropic OR antidepressants OR antipsychotics OR mood stabilizer; antidepressants AND Covid; Psychosis AND Covid.

As buscas foram realizadas em agosto e setembro de 2023, sem restrição de período inicial ou tipo de documento, nos idiomas inglês, português e espanhol. Foram empregados descritores e/ou palavras chave, de acordo com a base de dados, suas derivações e traduções em inglês e espanhol, assim como combinações utilizando operadores booleanos. Foram selecionados 17 artigos de um total de 254,

identificados nas pesquisas de base de dados. Os artigos selecionados foram organizados de acordo com: resultados obtidos nos estudos, conteúdo do título e resumo, artigos que estavam de acordo com os critérios estabelecidos e aprovados pelos avaliadores. Os artigos utilizados estão descritos e resumidos no Quadro 1.

Critérios de inclusão: artigos publicados entre os anos de 2020 e 2023, cujo tema principal abordado envolvessem pacientes internados por COVID-19 e suas condições neuropsiquiátricas e foram escritos em português, inglês ou espanhol.

Critérios de exclusão: artigos que abordassem apenas sobre os efeitos psiquiátricos da quarentena sem a infecção por COVID-19, artigos que foram referentes ao tema em outros ambientes diferentes do hospitalar e estudos que apresentavam apenas método qualitativo.

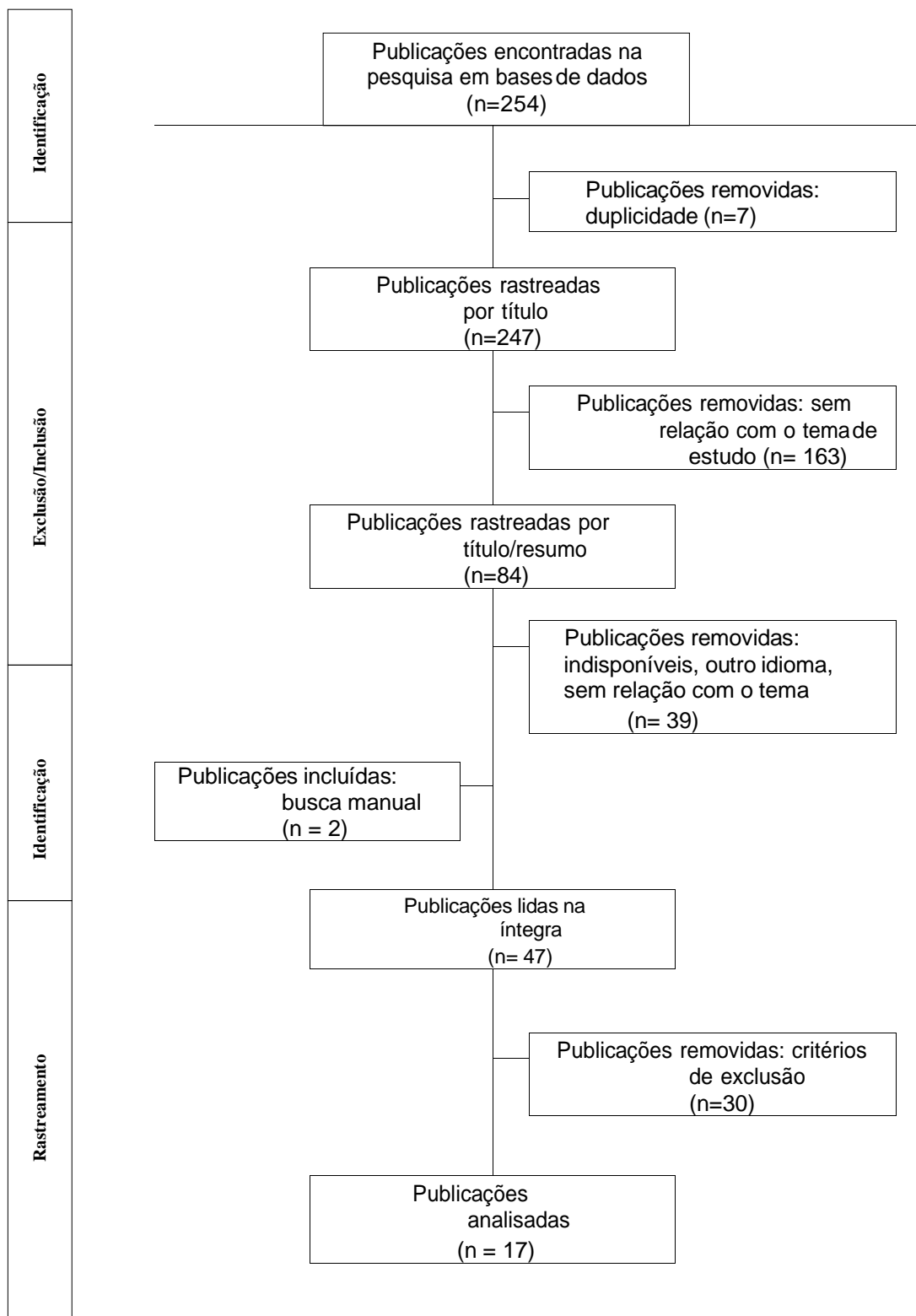


FIGURA 1

QUADRO 1

<i>Autores e data</i>	<i>Título</i>	<i>Resumo</i>
<i>Einkiv G; 2021</i>	Prevalence and Risk factors for Post-traumatic Stress in Hospitalized and Non-Hospitalized Covid-19 Patients	Avaliou a prevalência de Transtorno do Estresse Pós-traumático em pacientes hospitalizados e não hospitalizados por covid 19. Concluiu que a infecção por COVID-19 estava associado a TEPT, contudo, não ocorreu diferença quando se compara pacientes hospitalizados ou não.
<i>Diez Quevedo C; 2021</i>	Mental disorders, psychopharmacological treatments and mortality in 2150 COVID-19 Spanish inpatients	Analizou 2150 pacientes internados em hospital terciário da Espanha, entre março e novembro de 2020. Concluiu que sintomas psiquiátricos e utilizações de medicações são bastantes prevalentes nessa população, além de serem fatores independente de risco de mortalidade.
<i>Premraj L; 2022</i>	Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrom: A meta-analysis	Revisão sistemática que incluiu 18 artigos e mostrou que aproximadamente 1/3 dos pacientes apresentaram sintomas neuropsiquiátricos em até 3 meses após quadro agudo da infecção por coronavírus.
<i>Matalon Noam; 2021</i>	Trajectories of post-traumatic stress symptoms, anxiety, and depression in hospitalized COVID-19 patients: A one month follow-up	Acompanhou durante 1 mês os pacientes hospitalizados por COVID-19. Trouxe como resultado que aproximadamente 20% desses pacientes apresentam TEPT.

<i>Vai B; 2021</i>	Mental disorders and risk of COVID-19-related mortality, hospitalisation, an intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis	Revisão sistemática que utilizou 23 estudos e concluiu que, os pacientes com transtornos mentais pré-existentes a hospitalização por COVID-19, são fatores de risco para desfechos mais desfavoráveis.
<i>Ticinesi A; 2020</i>	Delirium in COVID-19: epidemiology and clinical correlations in a large group of patients admitted to an academic hospital	Avaliou 852 pacientes internados por COVID-19, chegando a conclusão que 11% desses pacientes apresentaram delirium durante internamento, sendo considerado um marcador de gravidade da infecção pelo COVID-19.
<i>Nagarajan R; 2022</i>	Prevalence of post-traumatic stress disorder among survivors of severe COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis	Revisão sistemática que utilizou 13 artigos, somando um total de 1.093 pacientes, visando avaliar a presença de TEPT nos pacientes após hospitalização por COVID. Estudo trouxe como resultado o maior risco de aparecimentos de sintomas nos pacientes internados em unidade de terapia intensiva.
<i>Moreira J.L; 2021</i>	The psychiatric and neuropsychiatric repercussions associated with severe infections of COVID-19 and other coronaviruses	Analisou as repercussões neuropsiquiátricas durante e após a infecção por COVID-19. Trabalho concluiu que os principais fatores de riscos para o desenvolvimento desses sintomas seria ser do sexo feminino, profissionais de saúde e presença de dor importante.
<i>Shanbehzadeh S; 2021</i>	Physical and mental health complications post-COVID-19: Scoping review	Revisão sistemática que utilizou 34 estudos, que seguiram pacientes por 3 meses após infecção por COVID-19, e analisou a presença de sequelas

<i>Rogers J.P.; 2020</i>	Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic	físicas e psiquiátricas após o internamento pela doença. Revisão sistemática que incluiu 7 estudos que analisaram os sintomas psiquiátricos em pacientes com COVID-19 grave. Revisão trouxe que, nos casos mais agudos, existe uma prevalência maior de delirium enquanto sintomas de ansiedade, depressão e estresse pós-traumático aparecem em maior proporção ao longo do tempo.
<i>Victor M. Castro, M.S.; 2021</i>	Mood Disorders and Outcomes of COVID-19 Hospitalizations	Analisou 2988 pacientes internados em 6 hospitais em Massachusetts, dentre os quais 24% apresentava algum transtorno de humor. Trabalho concluiu que esses pacientes apresentavam um risco maior de morte.
<i>Pun B.T.; 2021</i>	Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study	Avaliou 69 adultos internados em UTI por COVID-19, em 14 países. Trabalho concluiu que o uso de benzodiazepínicos e a falta de visita familiar atuam como importante fatores de risco para o desenvolvimento de delirium nesses pacientes.
<i>Xie Y; 2022</i>	Risk of mental health outcomes in people with covid-19: cohort study	Comparou o desfecho psiquiátricos em pacientes internados ou não por COVID e por outras doenças respiratórias. Concluiu que existem maiores riscos de aparecimento de sintomas psiquiátricos em pacientes hospitalizados por COVID—19, em comparação com aqueles

<i>Murata F; 2022</i>	Acute and delayed psychiatric sequelae among patients hospitalised with COVID-19: a cohort study using LIFE study data	pacientes infectados por coronavírus que não foram internados e aqueles pacientes internados por doença respiratória de outra etiologia. Estudou 662 pacientes com o diagnóstico de COVID-19. Concluiu-se que existe um aumento muito grande do risco de desenvolvimento de sintomas psiquiátricos nos primeiros 3 meses após infecções, diminuindo bastante os riscos a partir do quarto mês.
<i>Damiano R.F; 2022</i>	Post-COVID-19 psychiatric and cognitive morbidity: Preliminary findings from a Brazilian cohort study	Acompanhou 425 adultos após alta hospitalar por COVID-19 moderado a grave, durante 6 a 9 meses. Teve, como resultados, que 8% desses pacientes apresentaram depressão, 15% transtorno de ansiedade generalizada e 50% transtorno do estresse pós-traumático.
<i>Chrest-Renaud O; 2021</i>	Onset and frequency of depression in post-COVID-19 syndrome: A systematic review	Revisão sistemática que utilizou 8 estudos. Concluiu que a frequência de sintomas depressivos e em até 12 semanas pós infecção por COVID-19 está presente entre 11-28% dos pacientes, não apresentando relação com a gravidade do quadro agudo de coronavírus.
<i>Taquet, M.; 2021</i>	6-months neurological and psychiatric outcomes in 236.379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records	Estudou os efeitos neuropsiquiátricos em 236.379 sobreviventes de COVID-19 durante 6 meses após a infecção que concluiu a associação de pior desfecho psiquiátrico mesmo na ausência de hospitalização.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca mencionada resultou em um total de 254 publicações identificadas. Após a eliminação de 7 títulos devido a duplicações, a amostra foi reduzida a 247 documentos que foram submetidos a uma triagem inicial com base em seus títulos. Subsequentemente, 163 títulos foram excluídos durante a triagem baseada em título, resultando em 84 documentos restantes para análise com base em seus resumos. Adicionalmente, 39 publicações que não apresentaram relevância com o tema de interesse foram removidas, apesar de estarem escritas em idiomas que atendiam aos critérios de elegibilidade estabelecidos. No final desse processo, 45 publicações foram selecionadas para leitura completa, após a inclusão de 2 estudos identificados por busca manual. Conforme os critérios de exclusão predefinidos, 30 publicações foram descartadas, restando, assim, 17 publicações para análise. A Figura 1 ilustra o fluxo de trabalho da revisão sistemática de literatura, conforme as etapas metodológicas preconizadas.

A primeira metanálise que investigou os efeitos psiquiátricos decorrentes de infecções graves por COVID-19, reportou uma prevalência significativa de sintomas psiquiátricos em pacientes após a alta hospitalar em um período de até 1 ano. Os sintomas encontrados foram compatíveis com o diagnóstico de depressão em 29% dos casos, de ansiedade em 34% e de transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) em 34% (25). Além disso, muitos estudos observaram prejuízos cognitivos, como perda de memória, falta de concentração, redução da atenção e diminuição da velocidade de processamento mental entre os indivíduos analisados. No entanto, para uma compreensão mais abrangente dessas associações, é imperativo conduzir

novos estudos, incluindo coortes retrospectivas, a fim de discernir se esses efeitos psiquiátricos derivam da fisiopatologia subjacente da doença ou são resultantes das condições de isolamento impostas pelo internamento hospitalar. Até o momento, há carência de instrumentos definitivos para uma caracterização precisa destes efeitos.

Um trabalho que comparou pacientes admitidos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) devido à Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) causada por vários agentes, incluindo influenza e COVID-19, demonstrou uma maior prevalência de transtornos de humor no COVID-19 em comparação com outras infecções. No entanto, esse estudo também revelou uma relação fraca com marcadores de COVID-19 no Sistema Nervoso Central, sugerindo que outros fatores externos ao sistema imunológico da doença podem estar contribuindo para esse fenômeno (26).

Um outro estudo, de coorte retrospectivo, analisou os primeiros 30 dias de pacientes após receber alta hospitalar por COVID-19 e por Influenza. Foram estudados 20.996 pacientes hospitalizados por COVID-19, e 11.204 pacientes internados por Influenza. Tal coorte concluiu que os pacientes que foram ao hospital com o diagnóstico de COVID-19, apresentam maiores riscos de desenvolverem transtorno mentais. Além disso, esse mesmo estudo comparou os pacientes hospitalizados por covid com outros 786.676 pacientes internados por qualquer outra causa, chegando à conclusão que os pacientes internados por coronavírus tem mais de desenvolver transtornos mentais em relação a qualquer outra causa de hospitalização. (27)

Um dos estudos examinados também evidenciou que a presença de comorbidades psiquiátricas durante a infecção pela COVID-19 está associada a um aumento nas taxas de hospitalização e mortalidade, embora não tenha especificado a dependência da gravidade da insuficiência respiratória. Quando se especifica quais os maiores transtornos mentais envolvidos, o artigo destaca a psicose e os transtornos de humor com maior possibilidade de morte. Apesar disso, nenhuma das categorias de desordem mental avaliada sugeriu mais chance de internamento em UTI, mesmo em comparação com os indivíduos não doentes. (28) Esse pior prognóstico dos pacientes com transtorno mental pode ser explicado, pois, muitos desses indivíduos apresentam doenças crônicas associadas que pioram o desfecho, além de serem mais propensas ao sedentarismo.

É válido destacar que o uso de psicotrópicos e ansiolíticos iniciados antes da infecção pelo COVID-19 está associado a desfechos mais graves, possivelmente devido ao aumento do risco de eventos cardiovasculares e tromboembólicos, bem como à interferência na resposta imunológica adequada do organismo (28). Entretanto, esse estudo não especificou as classes de medicamentos a que se referia, apesar de haver relatos de efeitos protetores associados a determinados antidepressivos da classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), a exemplo da fluvoxamina. Cumpre ressaltar que o uso de benzodiazepínicos demonstrou associação com maior risco de agravamento da função respiratória e mortalidade (28).

O delirium emergiu como o efeito psiquiátrico mais prevalente nos diversos estudos analisados. Em um estudo que avaliou 852 pacientes

hospitalizados com COVID-19 grave, 11% dos pacientes manifestaram episódios de delirium, sem distinção entre os admitidos em UTI e os internados em enfermarias (29). Outro estudo semelhante que investigou 2.088 pacientes em UTIs indicou que mais de 50% dos pacientes experimentaram algum episódio de delirium. (27) Além disso, observou-se uma correlação entre o uso de benzodiazepínicos em pacientes graves e uma maior incidência e risco de delirium. Em contrapartida, a presença de familiares dos pacientes na UTI foi associada a um menor risco de delirium ou de recorrência do evento.

Além desses dois estudos citados, um trabalho conduzido na Espanha analisou 2.150 pacientes que foram hospitalizados pela infecção pelo coronavírus. Tal artigo obteve como resultado que 10% da amostra apresentou sintomas de delirium durante internamento, contudo, não diferenciou entre os pacientes admitidos ou não em ambiente de terapia intensiva.

Nesse mesmo trabalho, o autor comparou os resultados obtidos em sua pesquisa com estudos semelhantes realizados em diferentes nações. Um estudo conduzido na França, envolvendo 353 pacientes hospitalizados, evidenciou uma taxa de 27% de indivíduos com sintomas de delirium. No contexto britânico, um estudo com 322 pacientes hospitalizados revelou uma prevalência de 25%. Além disso, um estudo brasileiro, com 707 pacientes internados devido à infecção pelo coronavírus, detectou sintomas de delirium em 33% dos casos. Notavelmente, esses três últimos estudos focaram em pacientes com idade média superior a 65 anos, ao passo que, no estudo espanhol, menos da metade dos pacientes estava nessa faixa etária. Dessa forma, é possível concluir que a idade elevada atua como

fator de risco importante para o desenvolvimento de delirium. (30)

Em todos esses estudos, o delirium se mostrou correlacionado com uma maior mortalidade e gravidade da doença, independentemente da severidade da insuficiência respiratória. Além disso, foi observada uma possível relação entre os níveis séricos de lactato e ureia e o início do delirium, suscitando a indagação de se o delirium é atribuível ao COVID-19 ou a outras infecções graves que apresentem hiperlactatemia e uremia (29). Tal cenário fortalece a necessidade de vigilância contínua para uma compreensão mais precisa da fisiopatologia das infecções graves por COVID-19.

Uma metanálise publicada em 2021, utilizando 13 estudos, evidenciou que 16% dos pacientes com doença grave causada pelo SARS-COV-2 desenvolveram TEPT. (31) Outra metanálise que estudou os sobreviventes da Síndrome Respiratória do Oriente Médio e outros pacientes com SRAG, que foram internados em UTI, trouxe que 39% desses pacientes apresentaram TEPT. Tal achado demonstra que, tais sintomas que aparecem nos pacientes hospitalizados por COVID, estão presentes em pacientes internados por doenças de padrão semelhante. Essa conclusão gera o questionamento de que, os efeitos psíquicos de *estar* em um internamento hospitalar pode ser mais associado ao desenvolvimento de TEPT do que o próprio efeito fisiopatológico do vírus no SNC.

Uma revisão sistemática de 34 artigos que discorrem sobre o acompanhamento de pacientes de diferentes países nos 3 primeiros meses após a

alta hospitalar, apresentou a prevalência de 12% a 46% de TEPT. A variação percentual observada coloca o fator demográfico como um indicador que deve ser considerado quando da análise da manifestação dos sintomas, haja vista permitir avaliar diversos aspectos relacionados às populações/nações as quais pertencem os indivíduos monitorados: qualidade de vida, qualidade da saúde, desenvolvimento social, bem-estar. Pela abrangência que possuem, os dados relativos a aspectos populacionais – idade, gênero, tamanho, tipo de família, classe econômica, dinâmica e processos socioculturais podem conter elementos explicativos da questão em tela. Sem dúvida, o fato de os pacientes residirem em diferentes localidades assenta a necessidade de se investigar a influência dessas variáveis nos índices de saúde mental.

Além disso, a mesma metanálise indicou um maior risco de TEPT em pacientes que apresentaram um quadro mais grave pela infecção por coronavírus, onde foi necessário o internamento, sendo ainda mais prevalente nos hospitalizados em UTI. (32) Em contrapartida, um estudo da Noruega relatou que apenas 9,5% dos pacientes apresentaram sintomas de TEPT, enquanto 7% dos pacientes não hospitalizados também manifestaram sintomas. (33) Tais divergências suscitam questionamentos sobre se a presença de TEPT está de fato associada à internação, à duração dos sintomas ou à experiência de isolamento social.

As elevadas taxas de comorbidades psiquiátricas nos pacientes hospitalizados por COVID-19 resultaram em um aumento na prescrição de medicamentos psicotrópicos. Um estudo observou que 47% da população deste

estudo recebeu algum medicamento psicotrópico, dos quais aproximadamente 19% a 34% foram tratados com uma nova medicação (30). No entanto, a falta de detalhes sobre os transtornos para os quais esses medicamentos foram prescritos limita a compreensão do aumento de transtornos psiquiátricos específicos e da necessidade real de sua prescrição.

CONCLUSÃO

Com base na análise dos 17 estudos, encontrou-se associação entre a hospitalização por COVID-19 e os sintomas psiquiátricos, que não apenas aumentam o risco de hospitalização, mas também estão correlacionados com uma maior mortalidade decorrente do internamento. Conclui-se, portanto, que novos estudos são imperativos para elucidar as múltiplas associações estabelecidas entre sintomas psiquiátricos e COVID-19. Adicionalmente, é crucial empregar instrumentos que padronizem a avaliação da gravidade dos sintomas, a fim de obter uma compreensão mais precisa do impacto do internamento na progressão das doenças psiquiátricas.

REFERÊNCIAS

1. Salari N, Khazaie H, Hosseinian-Far A, Khaledi-Paveh B, Kazemnia M, Mohammadi M, et al. The prevalence of stress, anxiety and depression within front-line healthcare workers caring for COVID-19 patients: a systematic review and meta-regression. *Hum Resour Health* [Internet]. 2020;18(1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12960-020-00544-1>
2. Estadual AS, Ses-pe DS. BOLETIM COVID-19 – COMUNICAÇÃO SES-PE. 2021;93:1–10. Available from: https://www.pecontracoronavirus.pe.gov.br/wp-content/uploads/2021/05/12-05-boletim-covid-19_comunicacao-ses_pe.pdf
3. Saúde M da; Painel Coronavírus Brasil [Internet]. 2021. Available from: <https://covid.saude.gov.br/>
4. Betty Pfefferbaum, M.D., J.D., and Carol S. North, M.D. MPE. Mental Health and the Covid-19 Pandemic. *N Engl J Med*. 2020;383(6):508–10.
5. Armitage R, Nellums LB. COVID-19 and the consequences of isolating the elderly. *Lancet Public Heal* [Internet]. 2020;5(5):e256. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30061-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30061-X)
6. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2020;7(7):611–27. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
7. Sommer IE, Bakker PR. What can psychiatrists learn from SARS and MERS outbreaks? *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2020;7(7):565–6. Available from:

[http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30219-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30219-4)

8. Cooke JE, Eirich R, Racine N, Madigan S. Prevalence of posttraumatic and general psychological stress during COVID-19: A rapid review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2020;292:3–5.
9. Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry.* 2014;14(SUPPL.1):1–83.
10. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun [Internet].* 2020;87(March):18–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
11. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: Underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses.* 2019;12(1):1–28.
12. Crunfli F, Parise PL, Teixeira DAT, Souza GF De, Muraro SP, Ruiz GP, et al. SARS-CoV-2 infects brain astrocytes of COVID-19 patients and impairs neuronal viability. 2020;
13. Dantzer R. Neuroimmune interactions: From the brain to the immune system and vice versa. *Physiol Rev.* 2018;98(1):477–504.
14. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet [Internet].* 2020;395(10227):912–20. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8)

15. Carvalho PM de M, Moreira MM, de Oliveira MNA, Landim JMM, Neto MLR. The psychiatric impact of the novel coronavirus outbreak. *Psychiatry Res* [Internet]. 2020;286(February):112902. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112902>
16. Singh S, Roy D, Sinha K, Parveen S, Sharma G, Joshi G. Impact of COVID-19 and lockdown on mental health of children and adolescents: A narrative review with recommendations. *Psychiatry Res* [Internet]. 2020 Nov;293:113429. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016517812031725X>
17. Coltri F. Antidepressivos de inibidores seletivos são os mais usados – *Jornal da USP*. 2019;(1):1–2.
18. Saúde M da;, ANVISA. RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 473, DE 24 DE FEVEREIRO DE 2021. 2021;2021:6.
19. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26(6):675-700
20. Teixeira PJR, Rocha FL. Efeitos adversos metabólicos de antipsicóticos e estabilizadores de humor. *Rev Psiquiatr do Rio Gd do Sul* [Internet]. 2006Aug;28(2):186–96. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-81082006000200011&lng=pt&tlng=pt
21. Elaine de Oliveira Alves, Pâmela D'ielle Almeida Vieira RA de SO, Rafael Fernandes Rodrigues, Suelen da Costa Silva, Thiago Piterman Martins CELV. Prevalência do uso de psicotrópicos na atenção primária à saúde em um município do interior de Minas Gerais. *Rev Médica Minas Gerais*. 2020;
22. Silva AS e, Inumar FE, Vidor R, Manoel AL, Dos Santos T, Carvalho AC, et al. Prevalência e perfil dos pacientes que utilizam antipsicóticos em um hospital do sul do Brasil. *Sci Med (Porto Alegre)* [Internet]. 2016 Feb 25;25(4):21373. Available from:

<http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/view/21373>

23. Rabeea SA, Merchant HA, Khan MU, Kow CS, Hasan SS. Surging trends in prescriptions and costs of antidepressants in England amid COVID-19. *DARU, JPharm Sci.* 2021;
24. Walley T. Selective serotonin reuptake inhibitors. 1992;305(August):1992.
25. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry.* 2020 May;7(7).
26. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2021 Apr 6;0(0). Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(21\)00084-5/fulltext#section-7c530872-6235-4433-899c-b3f276970189](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(21)00084-5/fulltext#section-7c530872-6235-4433-899c-b3f276970189)
27. Xie Y, Xu E, Al-Aly Z. Risks of mental health outcomes in people with covid-19: cohort study. *BMJ* [Internet]. 2022 Feb 16;376:e068993. Available from: <https://www.bmj.com/content/376/bmj-2021-068993>
28. Vai B, Mazza MG, Delli Colli C, Foiselle M, Allen B, Benedetti F, et al. Mental disorders and risk of COVID-19-related mortality, hospitalisation, and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2021 Jul; Available from: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2215-0366%2821%2900232-7>
29. Ticinesi A, Cerundolo N, Parise A, Nouvenne A, Prati B, Guerra A, et al. Delirium in COVID-19: epidemiology and clinical correlations in a large group of patients admitted to an academic hospital. *Aging Clinical and Experimental Research* [Internet]. 2020 Sep 18 [cited 2021 Mar 8];1–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7498987/>

30. Diez-Quevedo C, Iglesias-González M, Giralt-López M, Rangil T, Sanagustin D, Moreira M, et al. Mental disorders, psychopharmacological treatments, and mortality in 2150 COVID-19 Spanish inpatients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2021 Apr 13;143(6):526–34.
31. Nagarajan R, Krishnamoorthy Y, Basavarachar V, Dakshinamoorthy R. Prevalence of Post-traumatic Stress Disorder Among Survivors of Severe COVID-19 Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2021 Nov;
32. Shanbehzadeh S, Tavahomi M, Zanjari N, Ebrahimi-Takamjani I, Amiri-arimi S. Physical and mental health complications post-COVID-19: Scoping review. *Journal of Psychosomatic Research*. 2021 May;147:110525.
33. Einvik G, Dammen T, Ghanima W, Heir T, Stavem K. Prevalence and Risk Factors for Post-Traumatic Stress in Hospitalized and Non-Hospitalized COVID-19 Patients. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 Feb 20;18 (4): 2079.

