



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

TAÍS GARDENIA SANTOS LEMOS LOPES

**SÍNDROME PÓS-COVID-19: QUAL A MANIFESTAÇÃO
PSIQUIÁTRICA PREDOMINANTE EM ADULTOS?**

SALVADOR

2022

TAÍS GARDENIA SANTOS LEMOS LOPES

**SÍNDROME PÓS-COVID-19: QUAL A MANIFESTAÇÃO
PSIQUIÁTRICA PREDOMINANTE EM ADULTOS?**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano de Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda Santana Correia de Melo

Coorientador: Prof. Dr. Cassio dos Santos Lima

SALVADOR

2022

A todos aqueles que amo e que
ajudaram a realizar este trabalho.

Dedico.

AGRADECIMENTOS

À minha família por todo amor, apoio e compreensão que sempre dedicaram a mim.

Aos professores Fernanda Correia e Cassio Lima pela confiança, orientação, paciência e ensinamentos.

À professora Hermila Guedes por todo auxílio, paciência e compreensão nas tutorias.

A todos que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a realização deste trabalho.

“As dificuldades devem ser usadas para crescer, não para desencorajar. O espírito humano cresce mais forte no conflito.”

William Ellery Channing

RESUMO

Introdução: Apesar do SARS-CoV-2 se tratar de um vírus com tropismo pelo sistema respiratório, o vírus da COVID-19 também é capaz de infectar outros órgãos, incluindo os do sistema nervoso central, favorecendo o surgimento de distúrbios psiquiátricos, os quais podem persistir meses após a infecção. **Objetivo:** Identificar qual a manifestação psiquiátrica mais frequente em adultos com síndrome pós-COVID-19. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão sistemática, utilizando-se os descritores “COVID-19”, “SARS-CoV-2” e “psychiatric manifestations”, nas bases de dados eletrônicos MEDLINE/Pubmed e Scielo. Foram incluídos artigos que se encaixavam no desenho de coorte, cujos participantes possuíam 18 anos ou mais, estavam ou tinham sido infectados pelo SARS-COV-2 e que desenvolveram manifestações psiquiátricas durante ou após a infecção. A análise de qualidade foi realizada através do score STROBE. **Resultados:** Dos 376 artigos identificados, 4 foram incluídos na análise. Entre os resultados, ansiedade foi o mais prevalente – tendo sido encontrados nos 4 artigos analisados – seguido de depressão e insônia (encontrados em 3 dos 4 artigos analisados). **Conclusão:** O presente trabalho identificou ansiedade, depressão e insônia como as manifestações psiquiátricas mais frequentes na síndrome pós-COVID-19. Devido a pandemia ainda estar muito recente, é importante que a relação entre distúrbios psiquiátricos e prejuízos neurológicos da COVID-19 sejam melhor investigados.

Palavras-chave: COVID-19. Ansiedade. Depressão. Transtornos psiquiátricos.

ABSTRACT

Introduction: Although SARS-CoV-2 has a tropism for the respiratory system, the COVID-19 virus can also infect other organs, including those of the central nervous system, promoting the emergence of psychiatric disorders, which may persist months after infection. **Objective:** To identify the most frequent psychiatric manifestation in adults with post-COVID-19 syndrome. **Methods:** A systematic review was carried out, using the descriptors “COVID-19”, “SARS-CoV-2” and “psychiatric manifestations”, in the MEDLINE/Pubmed and Scielo electronic databases. Articles that fit the cohort design, whose participants were 18 years of age or older, were or had been infected with SARS-COV-2, and who developed psychiatric manifestations during or after infection were included. Quality analysis was performed using the STROBE score. **Results:** Of the 376 articles identified, 4 were included in the analysis. Among the results, anxiety was the most prevalent - having been found in the 4 analyzed articles - followed by depression and insomnia (found in 3 of the 4 analyzed articles). **Conclusion:** The present study identified anxiety, depression and insomnia as the most frequent psychiatric manifestations in post-COVID-19 syndrome. Because the pandemic is still very recent, it is important that the relationship between psychiatric disorders and the neurological impairment of COVID-19 be better investigated.

Keywords: COVID-19. Anxiety. Depression. Mental disorders.

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção de artigos. 13

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição dos achados psiquiátricos entre os artigos selecionados. .. 15

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Avaliação da qualidade dos artigos selecionados, com base nos itens propostos pela iniciativa STROBE. 17

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características gerais dos artigos selecionados	14
--	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	5
2	OBJETIVO	6
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	7
3.1	SARS-CoV-2 e a COVID-19.....	7
3.2	Síndrome Pós-COVID-19.....	8
3.3	Manifestações Psiquiátricas na COVID-19	8
4	METODOLOGIA	11
4.1	Desenho de Estudo	11
4.2	Pergunta de Pesquisa	11
4.3	Seleção de Artigos	11
4.3.1	Critérios de Inclusão.....	11
4.3.2	Critérios de Exclusão.....	11
4.4	Coletas de Dados	11
4.5	Variáveis de Estudo	12
4.6	Análise de Dados.....	12
4.7	Aspectos Éticos.....	12
5	RESULTADOS.....	13
6	DISCUSSÃO	18
7	CONCLUSÃO	21
	REFERÊNCIAS.....	22

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, teve início, na cidade de Wuhan, na China, a pandemia da COVID-19, causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2 (1). Desde então, mais de 230 milhões de pessoas já foram infectadas em todo o mundo e mais de 4,7 milhões morreram em decorrência da doença – no Brasil, já somam mais de 21,3 milhões de casos confirmados e mais de 594 mil mortes (2).

Embora o vírus SARS-CoV-2 infecte, principalmente, o trato respiratório, ele também é capaz de infectar células de outros órgãos, como intestino, rim e sistema nervoso central (SNC), devido a interação do vírus com o receptor da angiotensina-2 (ACE-2), presente na superfície de diversas células do corpo humano, inclusive do SNC. Dessa forma o vírus, em contato com a célula hospedeira, rompe a barreira hematoencefálica e invade os tecidos cerebrais e neurônios (3,4), desencadeando, seja por ação direta ou indireta, diversos distúrbios neurológicos e psiquiátricos, mesmo naqueles indivíduos sem história psiquiátrica individual ou familiar prévia (5,6). Dentre os distúrbios psiquiátricos, destacam-se os relatos de depressão, ansiedade, surto psicótico, delirium e estresse pós-traumático (7–9).

Na literatura científica, contudo, ainda não há um consenso sobre quais as manifestações desencadeadas pela COVID-19 são mais comuns ou predominantes e quais estão, de fato, diretamente associadas com a infecção (e não com o isolamento ou com situação pandêmica vigente). Para a população acima de 60 anos, embora existam, na literatura, estudos e relatos que evidenciam a presença de fatores neurobiológicos e de alterações morfofisiológicas relacionados ao envelhecimento, as quais favorecem o desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos, ante a uma descompensação de doenças orgânicas, como as infecções virais, ainda não há informação suficiente sobre as manifestações psiquiátricas que a COVID-19 pode trazer para essa população (10,11). Não obstante, para a população de 18 a 59 anos, ainda são escassas informações sobre os mecanismos que levam ao desenvolvimento dessas manifestações após enfermidades, como a COVID-19. Outrossim, com a pandemia ainda em curso e o surgimento de novos casos, mantém-se a relevância por pesquisas clínicas que melhor elucidem o mecanismo de infecção do vírus e suas repercussões em humanos. Conseqüentemente, melhorando o nível de evidências e conclusões mais robustas relacionadas à compreensão e caracterização do quadro psiquiátrico da COVID-19.

2 OBJETIVO

- Identificar qual a manifestação psiquiátrica mais frequente em adultos com síndrome pós-COVID-19.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 SARS-CoV-2 e a COVID-19

A pandemia da COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) teve início em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, na China, após surgirem casos de pacientes com pneumonia, inicialmente de causa desconhecida e epidemiologicamente vinculados a um mercado de frutos do mar local (1). Após uma investigação do Centro de Controle de Doenças da China (China CDC), descobriu-se que a causa era um novo coronavírus, denominado depois de SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) (1,12).

O SARS-CoV-2 é um vírus pertencente à família *Coronaviridae*, sendo classificado na subfamília β -CoVs, juntamente com SARS-CoV (*severe acute respiratory syndrome coronavirus*) – vírus causador de um surto de síndrome respiratória aguda grave na China, em 2002 – e MERS-CoV (*Middle East respiratory syndrome coronavirus*), agente responsável por um surto de doença respiratória grave, em 2012, no Oriente Médio (1,13).

O SARS-COV-2 é um vírus envelopado, de RNA senso-positivo, que penetra na célula hospedeira através da ligação com a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), a qual está presente em diversos órgãos, como pulmão, rim, fígado e cérebro, além de células endoteliais e do sistema imunológico (12).

A infecção pelo SARS-CoV-2 atinge, principalmente, o trato respiratório, podendo cursar de forma assintomática ou sintomática – causando a COVID-19 – variando desde sintomas leves até uma pneumonia grave com síndrome de angústia respiratória e óbito (14). Os principais sintomas da COVID-19 são: febre, tosse, dispneia, mialgia, fadiga, cefaleia e diarreia, podendo haver a presença de hemoptise, além do desenvolvimento de síndromes respiratórias, lesões renais e cardíacas (15). Ademais, o vírus da COVID-19 também pode ser encontrado em outros locais além do trato respiratório, incluindo o sistema nervoso central, sendo responsável por diversas manifestações extrapulmonares. Estudos sugerem, por exemplo, que a presença do SARS-CoV-2 nos tecidos neurais é responsável por manifestações neuropsiquiátricas em alguns pacientes (5).

3.2 Síndrome Pós-COVID-19

Com o avanço da pandemia, começaram a surgir relatos que sugeriam uma não recuperação plena da COVID-19, com a continuação de sintomas, como fadiga, dispneia, dor no peito, distúrbios cognitivos, artralgia e declínio na qualidade de vida (16). Com o passar do tempo, percebeu-se que não se tratava apenas de casos isolados, mas sim de uma complicação da COVID-19, chamada, posteriormente, de síndrome pós-COVID-19, caracterizada pela persistência de sintomas ou complicações tardias da infecção pelo SARS-CoV-2 após 4 semanas do início dos sintomas (17). Entre os fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome pós-COVID-19, estão a gravidade da doença, necessidade de suporte de ventilação na fase aguda, idade maior que 50 anos, gênero feminino e a presença de comorbidades (18).

A etiopatogenia da síndrome pós-COVID-19 ainda não está totalmente esclarecida, mas estudos recentes apontam para uma disfunção da resposta imune como uma das possíveis causas dessa persistência de sintomas. Além disso, os danos celulares e o estado de pró-coagulação causados pela infecção pelo SARS-CoV-2 podem contribuir com as sequelas da COVID-19 (17,18).

3.3 Manifestações Psiquiátricas na COVID-19

Na literatura científica, são comuns os relatos de manifestações psiquiátricas relacionadas a infecções virais. O vírus Influenza tem sido associado a episódios de psicose desde o século XVIII e, atualmente, tem sido sugerido que bebês de mães que foram infectadas com o vírus durante a gestação, possuem um risco maior de desenvolverem psicose (19–21). Ainda, estudos realizados com outros coronavírus demonstraram uma associação entre esses agentes e manifestações neuropsíquicas, como transtorno depressivo maior, transtorno de pânico e transtorno obsessivo compulsivo, sinalizando para a hipótese de que pode haver um comportamento semelhante por parte do SARS-CoV-2 (6,22,23).

Acredita-se que o SARS-CoV-2 acesse o sistema nervoso, principalmente, através da ligação com a ACE2, presente nas células neuronais. Essa ligação levaria à lesão neuronal responsável pelos sintomas neurológicos (3). Além disso, a presença da ACE2 nas células endoteliais da barreira hematoencefálica permitiria a sua

interação com o vírus, causando um dano à barreira, aumentando sua permeabilidade e, conseqüentemente, sua vulnerabilidade ao SARS-CoV-2, resultando em edema e hipertensão intracraniana, além de promover uma resposta inflamatória no local (3,4,24). Ademais, na COVID-19, a liberação de citocinas e interleucinas associadas à inflamação sistêmica, além de uma linfopenia, permite uma alta e prolongada persistência da carga viral e, conseqüentemente, uma perpetuação da inflamação no tecido nervoso. Sabe-se que a neuroinflamação é um fator etiológico importante no desenvolvimento de diversas doenças neuropsiquiátricas, como depressão e psicose (25). Alguns estudos também demonstram que o aumento de citocinas pró-inflamatórias no SNC, juntamente com a instabilidade na barreira hematoencefálica, são fatores importantes para a patogenia do transtorno afetivo bipolar e da psicose (26,27). Além disso, a resposta inflamatória local, juntamente com a redução da capacidade de responder a novos antígenos e o acúmulo de células T de memória podem ter um papel importante nas manifestações neuropsiquiátricas (ou na persistência delas) na síndrome pós-COVID-19 (17).

Desde o início da pandemia da COVID-19, começaram a surgir casos de pacientes positivos para o SARS-CoV-2, sem história psiquiátrica prévia e que apresentaram diversas manifestações psiquiátricas, sendo mais comuns os sintomas ansiosos, depressivos e episódios de delirium (3,5,6). Parte desses casos são de pacientes idosos (acima de 60 anos).

Apesar da etiologia dos distúrbios psiquiátricos na população idosa poder ser explicada por uma série de fatores, ainda não está bem elucidada com contexto da COVID-19. Dentre os fatores biológicos estão as alterações estruturais cerebrais comuns ao envelhecimento, o declínio da atividade de transmissão serotoninérgica, a hipersecreção do cortisol e baixos níveis de testosterona (10). Além disso, os traumas psicológicos prévio e características estruturais da personalidade vulnerável do indivíduo representam outros fatores associados a tal desfecho (11). Todos esses fatores nos dão uma pista de como a COVID-19 pode estar atuando nessa população.

Além da população idosa, também surgiram diversos casos envolvendo pacientes adultos jovens (de 18 a 59 anos), sem história prévia ou histórico familiar de transtorno mental, que durante ou após a infecção pelo SARS-CoV-2, desenvolveram alterações comportamentais marcadas por episódios psicóticos, delirium, sintomas depressivos e ansiosos, entre outros (8,28,29), sinalizando que, com a evolução da pandemia, pode-se ter uma crescente desses distúrbios na

população sobrevivente da COVID-19. De acordo com relato de caso reportado por Ferrando *et al* (30) três pacientes (entre 30 e 34 anos de idade) após contraírem COVID-19 cursaram com sintomas ansiosos, ideação suicida, alucinação e ataque de pânico. Simultaneamente, nos exames destes pacientes foram observados níveis séricos elevados de marcadores inflamatórios, principalmente PCR – tais achados apontam para a hipótese da neuroinflamação como um possível mecanismo pelo qual o vírus desencadeia esses distúrbios. Além disso, tais pacientes não manifestaram preocupação excessiva com a pandemia, o que diminui a possibilidade desses eventos terem sido causados pelo isolamento. Ademais, os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento de manifestações psiquiátricas na população jovem, após algumas infecções virais, ainda não foram bem elucidados e são bem mais desconhecidos quando se trata da COVID-19, uma infecção viral extremamente recente, da qual, até então, pouco se sabe. Nesse sentido, estando a pandemia ainda em curso, torna-se fundamental reunir informações que ajudem a identificar quais são as manifestações psiquiátricas associadas à infecção do SARS-CoV-2 mais frequentes, a fim de uma melhor compreensão acerca das consequências psiquiátricas causadas pela COVID-19.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho de Estudo

O estudo em questão trata-se de uma revisão sistemática da literatura, observando os critérios estabelecidos pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) *guideline* de 2020.

4.2 Pergunta de Pesquisa

Quais as manifestações psiquiátricas predominantes causadas pela infecção do SARS-CoV-2, em adultos?

4.3 Seleção de Artigos

4.3.1 Critérios de Inclusão

Artigos que se encaixavam no desenho de Coorte, publicados durante os anos de 2020 a 2022 (respeitando a disponibilidade literária sobre o tema revisado), nos idiomas Português e Inglês, cujos participantes possuíam 18 anos ou mais, estavam ou tinham sido infectados pelo SARS-CoV-2 e que desenvolveram manifestações psiquiátricas durante ou após a infecção.

4.3.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos estudos que incluíam pacientes com diagnóstico prévio de distúrbio psiquiátrico e aqueles cujo texto não incluía resumo.

4.4 Coletas de Dados

A coleta foi realizada nas bases de dados eletrônicas MEDLINE/Pubmed e Scielo através da busca pela combinação dos descritores em saúde – DECS e MeSH. Foi utilizada a seguinte estratégia de busca: ((covid-19) OR (SARS-CoV-2) OR (2019

Novel Coronavirus Disease) OR (Post COVID-19 syndrome)) AND (psychiatric manifestations).

4.5 Variáveis de Estudo

Foram analisadas as seguintes variáveis:

- ✓ Título;
- ✓ Autor(es);
- ✓ Ano de publicação;
- ✓ Base de dado do qual o artigo foi coletado;
- ✓ País de origem;
- ✓ Número de participantes da pesquisa;
- ✓ Sexo;
- ✓ Idade;
- ✓ Quais manifestações psiquiátricas foram identificadas;

4.6 Análise de Dados

Foi realizada revisão sistemática e utilizado o *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) como escore de qualidade.

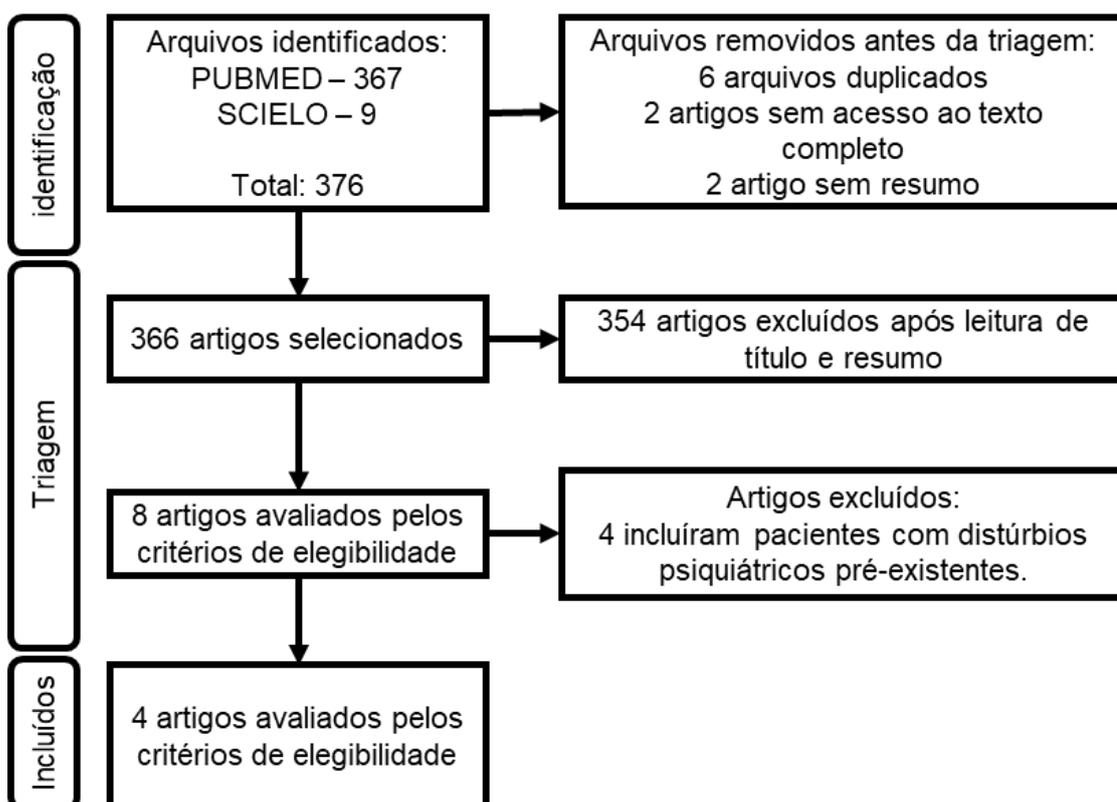
4.7 Aspectos Éticos

Em si tratando de revisão sistemática, não foi necessário a submissão a um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

5 RESULTADOS

Após a realização da busca nas bases de dados PUBMED e SCIELO, aplicando os descritores Medical Subject Headings (MeSH) e dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) citados anteriormente na metodologia, foram obtidos 376 artigos. O processo de seleção dos artigos está detalhado no fluxograma da Figura 1

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção de artigos.



As características gerais dos artigos elegíveis estão resumidas na Tabela 1.

Dentre os artigos 4 selecionados, ansiedade foi o único achado que esteve presente em todos os estudos. Depressão e insônia foram os segundos achados mais frequentes, aparecendo em três dos quatro estudos selecionados (Gráfico 1).

Nalleballe *et al.* (2020) (31) realizaram uma coorte objetivando identificar as manifestações neuropsiquiátricas e complicações da COVID-19. Para tal, eles analisaram os dados de 40469 indivíduos com diagnóstico positivo para COVID-19. Esses dados foram coletados com a ajuda de uma plataforma de dados (TriNetX) que adquire em tempo real dados médicos oriundos de organizações de saúde. A população estudada era, em sua maioria, mulheres (55%) entre 18 e 50 anos (48,7%).

Foram avaliadas as manifestações psiquiátricas que ocorreram durante 1 mês após o diagnóstico de COVID-19. Nesse estudo, os autores encontraram que 22,5% (9086) dos participantes apresentaram manifestações psiquiátricas, sendo as mais comuns os sintomas ansiosos (4,6%) e alterações do humor (3,8%). Também foram observados distúrbios do sono (3,4%), sinais e sintomas de outros distúrbios emocionais (0,8%) e ideação suicida (0,2%).

Tabela 1 – Características gerais dos artigos selecionados

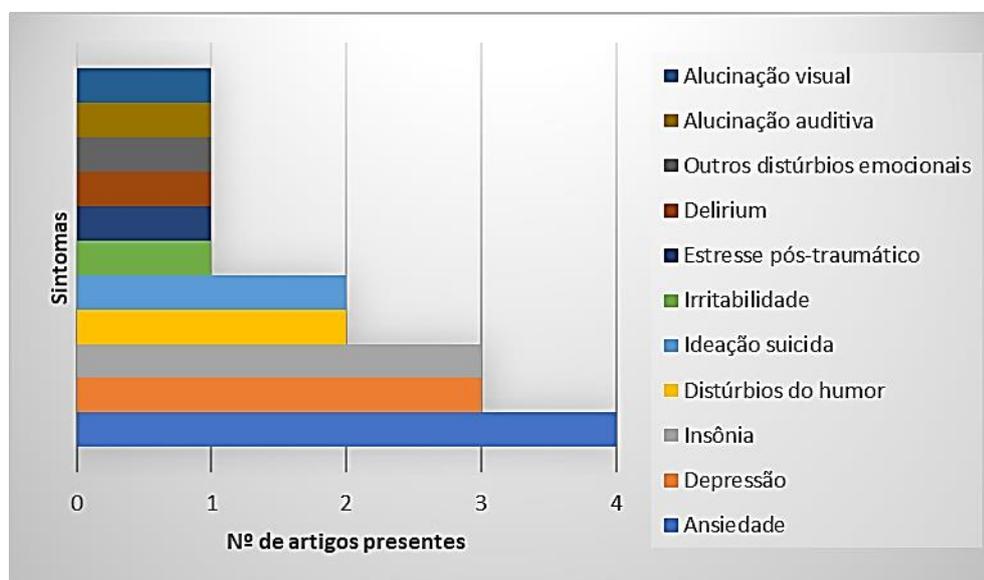
Autores (ano)	País de Origem	Nº de participantes	Idade	Sexo
Nalleballe <i>et al.</i> (2020)	EUA	40469	18-50: 19709 (48,7%) / 51-80: 16930 (41,8%) / > 80: 3830 (9,5%).	Homens: 18364 (45%) / mulheres: 22063 (55%) / desconhecido: 42 (< 1%).
Busatto <i>et al.</i> (2022)	Brasil	749	Média: 55 (\pm 14)	Homens: (53%) Mulheres: (47%)
Kapici <i>et al.</i> (2022)	Turquia	130	Média: 64,6 (\pm 15,4)	Homens: 53,8% Mulheres: 46,2%
Mirfazeli <i>et al.</i> (2022)	Irã	95	Mediana: 50 (28- 86)	Homens: 58% Mulheres: 42%

Busatto *et al.* (2022) (32) realizaram um estudo no qual objetivaram investigar a ocorrência de sintomas (incluindo manifestações psiquiátricas) em 749 pacientes diagnosticados com COVID-19, acompanhados durante 6 a 11 meses após a hospitalização devido à doença. A população estudada era, em sua maioria, homens entre 18 e 59 anos (40,4% possuíam idade igual ou maior a 60 anos). Dentre os resultados, os autores encontraram que 32,4% dos pacientes apresentaram insônia, sendo, não apenas, a manifestação psiquiátrica mais prevalente, como também estando entre os sintomas gerais mais frequentes encontrados no estudo. Além disso, também encontraram que 26,3% dos pacientes tiveram diagnóstico de ansiedade, 21,7%, de depressão e 13,8%, de estresse pós-traumático.

Kapici *et al.* (2022) (33) realizaram um estudo retrospectivo tendo como objetivo principal identificar sintomas psiquiátricos e opções de tratamento com psicotrópicos em pacientes com COVID-19. Para tanto, realizaram um estudo retrospectivo com 130

pacientes atendidos em um hospital-universidade. A população amostral era, em sua maioria, composta por homens (53,8%) com idade média de 64,6 ($\pm 15,4$), sendo que 58,5% possuíam 65 anos ou mais. No estudo, os autores perceberam que a queixa principal de 33,1% dos pacientes atendidos no hospital era insônia, 26,9%, delirium, 22,3%, ansiedade e 14,6%, depressão. Os autores também compararam a presença de sintomas psiquiátricos entre aqueles que estavam internados na unidade de tratamento intensivo (UTI) e aqueles que não estavam. O primeiro grupo, composto por 51 pacientes (em sua maioria, acima dos 65 anos), apresentou, como principal problema, o delirium (51%), seguido por ansiedade (25,5%). Já o segundo grupo, composto por 79 indivíduos (em sua maioria com idade menor que 65 anos), apresentaram, principalmente, insônia (38%), seguido de ansiedade (31,6%).

Gráfico 1 – Distribuição dos achados psiquiátricos entre os artigos selecionados.



Mirfazeli *et al.* (2022) (34) durante, aproximadamente, 9 meses, acompanharam 95 indivíduos diagnosticados com COVID-19 a fim de identificar e caracterizar os sintomas (tanto clínicos como psiquiátricos) da síndrome pós-COVID-19. A população amostral era, na maioria, homens (58%), com idade entre 28 a 86 anos (mediana: 50 anos), sendo composta tanto por pacientes ambulatoriais (52), e internados (149). O tempo de acompanhamento dos pacientes variou de 258 a 300 dias. Como resultado, os autores encontraram a ansiedade como o principal achado psiquiátrico apresentado (38,54%) e o segundo mais frequente quando se incluiu os achados clínicos. Além disso, também foi encontrada a presença de irritabilidade (~31%),

mudança de humor (~26%), depressão (~25%), alucinações auditivas (~5%) e visuais (~4%) e ideação suicida (~5%). Os autores também dividiram todos os achados encontrados em 8 categorias, ficando os neuropsiquiátricos agrupados em 2 categorias: sintomas neuropsiquiátricos constitucionais (que incluíram ansiedade, mudança de humor, irritabilidade e ideação suicida) e sintomas neuropsiquiátricos específicos (os quais incluíam as alucinações). Os outros 6 grupos se referiam a sintomas clínicos (dermatológico, respiratório, gastrointestinal, fadiga crônica e sintomas otorrinolaringológicos). Dentre os 8, o grupo dos sintomas neuropsiquiátricos constitucionais foi o mais frequente (58,33%).

Quanto à qualidade dos artigos selecionados, nenhum estudo cumpriu todos os itens propostos pelo STROBE, como detalhado na Quadro 1. O artigo que obteve o melhor desempenho foi o estudo de Busatto *et al.* (2022) (32). Nenhum dos artigos trouxe uma descrição do cálculo amostral.

Busatto *et al.* (2022) (32) apresentaram como principal limitação de seu estudo o fato de que, durante o acompanhamento dos pacientes, foi perguntado a estes sobre a presença de sintomas antes da COVID-19, o que torna o estudo vulnerável a um viés de memória. Além disso, a falta de um grupo controle, o recrutamento de menos da metade dos pacientes potencialmente elegíveis e a inclusão de apenas um hospital foram outras limitações inclusas pelos autores.

Em seu estudo, Nalleballe *et al.* (2020) (31) não tiveram acesso às informações do paciente em sua totalidade e a análise foi baseada em códigos de diagnóstico e laboratório. Ademais, não houve randomização e os sintomas não puderam ser analisados por etnia ou área geográfica.

Mirfazeli *et al.* (2022) (34) trouxeram como limitação ao seu estudo o grande número de perdas de pacientes participantes, durante o seguimento, podendo induzir um viés de seleção. Outro fator limitante foi a entrevista pelo telefone – os autores acreditam que uma entrevista presencial poderia ser mais eficiente na avaliação dos pacientes.

No artigo de Kapici *et al.* (2022) (33), por ser um estudo retrospectivo, no qual foram coletadas informações de prontuários médicos de pacientes que passaram por consulta psiquiátrica, os pacientes que manifestaram sintomas, porém não passaram por uma consulta psiquiátrica, não foram incluídos. Ainda, os autores relatam que a realização das entrevistas com equipamentos especiais de proteção e distanciamento

social, trouxeram um pouco de dificuldade para a avaliação psiquiátrica do paciente, podendo ter comprometido a qualidade das avaliações.

Quadro 1 – Avaliação da qualidade dos artigos selecionados, com base nos itens propostos pela iniciativa STROBE.

Tópico	Item	Nalleable et al. (2020)	Busatto et al. (2022)	Kapici et al. (2022)	Mirfazeli et al. (2022)
Título e Resumo	1	∅	∅	∅	✓
Introdução					
Racional	2	✓	✓	✓	✓
Objetivos	3	✓	∅	✓	✓
Métodos					
Design de Estudo	4	∅	✓	∅	✓
Contexto (setting)	5	✓	✓	✓	✓
Participantes	6	✓	✓	∅	✓
Variáveis	7	∅	✓	∅	∅
Fonte de Dados/Avaliação	8	✓	✓	∅	✓
Viés	9	x	✓	x	∅
Tamanho do Estudo	10	x	x	x	x
Variáveis Quantitativas	11	✓	✓	x	✓
Métodos Estatísticos	12	∅	✓	∅	✓
Resultados					
Participantes	13	∅	✓	∅	∅
Dados Descritivos	14	✓	✓	✓	x
Desfecho	15	✓	✓	✓	✓
Resultados Principais	16	✓	✓	✓	✓
Outras Análises	17	✓	✓	✓	✓
Discussão					
Resultados Principais	18	✓	✓	✓	∅
Limitações	19	✓	✓	✓	✓
Interpretação	20	✓	✓	✓	✓
Generalização	21	✓	✓	✓	✓
Outras Informações					
Financiamento	22	✓	✓	x	x

✓ Item integralmente atendido pelo artigo

∅ Item parcialmente atendido pelo artigo

x Não ficou claro o cumprimento do item pelo artigo

6 DISCUSSÃO

Na presente revisão sistemática, foram avaliados quatro artigos, os quais, todos, apresentaram ansiedade como um de seus resultados, sendo em dois trabalhos o achado mais prevalente. Ademais depressão e insônia foram manifestações psiquiátricas recorrentes, sendo citadas em três dos artigos selecionados.

Os dados citados acima demonstram concordância com aqueles encontrados na literatura científica. No artigo publicado por Vanderlind *et al.* (2021) (35) foram avaliados 33 artigos (incluindo tanto estudos longitudinais como transversais), sendo encontrando altas taxas de depressão, ansiedade e distúrbios do sono em pacientes que desenvolveram COVID-19. Transtorno de estresse pós-traumático também foi encontrado entre os achados, contudo (32), com menor prevalência.

Deng *et al.* (2021) (36), avaliaram 31 artigos, incluindo estudos longitudinais, transversais e de caso controle, objetivando avaliar a presença de depressão, ansiedade e distúrbios do sono em pacientes com COVID-19. Os autores encontraram uma prevalência combinada de 45% de depressão (23 artigos), 47% de ansiedade (25 artigos) e 34% de distúrbios do sono (10 artigos), corroborando com os dados encontrados no presente estudo, sendo a ansiedade o achado mais prevalente dentre os resultados.

Já no trabalho de Mahdizade Ari *et al.* (2022) (37), alucinação foi a manifestação psiquiátrica mais prevalente (42,86%) nos 20 artigos selecionados pelos autores, destoando dos encontrados tanto na literatura, como nesta revisão. Dos quatro artigos aqui avaliados, apenas um deles (34) identificou a alucinação como manifestação psiquiátrica, todavia com índice menos prevalente (4-5%). Ainda no trabalho de Mahdizade Ari *et al.* (2022) (37), delirium foi o segundo achado mais prevalente (41,79%), também sendo encontrado em um dos artigos avaliados nesse estudo (33), estando entre os achados mais frequentes. Depressão e ansiedade tiveram taxas de 41,50% e 20,85%, respectivamente.

Outras coortes (não contempladas na presente revisão) também apresentaram resultados similares aos aqui encontrados (9,38), tendo ansiedade e depressão como os diagnósticos mais prevalentes.

Um ponto que precisa ser levado em consideração é a faixa etária das populações estudadas. Nos artigos selecionados na presente revisão sistemática não

houve um limite de idade, permitindo que a população idosa (acima de 60 anos) fosse incluída nos estudos. No trabalho de Kapici *et al.* (2022) (33), 58,5% da população estudada tinha 65 anos ou mais. No de Busatto *et al.* (2022) (32), 25,3% possuíam entre 60 e 69 anos e 14,8%, 70 anos ou mais. No estudo de Nalleballe *et al.* (2020) (31), 41,8% dos indivíduos tinha entre 51 e 80 anos e 9,5% possuíam mais de 80 anos. A população estudada por Mirfazeli *et al.* (2022) (34) variou, em idade, de 28 a 86 anos, com mediana de 50, o que pode se inferir que, ao menos, um quarto da população tenha mais de 60 anos. Ainda, na literatura científica, estudos que buscaram investigar manifestações psiquiátricas na síndrome pós-COVID-19 não fizeram distinção de faixa etária, incluindo a população idosa em seus estudos (35–40).

Diante disso, é preciso ter cautela ao avaliar os resultados encontrados nos estudos, visto que a população idosa é, sabidamente, mais suscetível a desenvolver distúrbios psiquiátricos quando comparada à população de adultos jovens, tornando essa característica um possível confundidor na análise dos dados.

Acredita-se que o envelhecimento está relacionado a um aumento de citocinas pró-inflamatórias que desencadeiam um estado crônico de inflamação. Essa inflamação continuada pode contribuir de forma significativa na desregulação de neurotransmissores relacionados à depressão e a outros distúrbios psiquiátricos, além de prejudicar a neurogênese (41). Ainda, o envelhecimento também está associado a uma redução produção de acetilcolina, tornando o indivíduo idoso mais vulnerável a episódios de delirium. Uma das principais teorias acerca do delirium é que este resulta de um comprometimento da transmissão colinérgica central (42). A acetilcolina atua como um mediador dos processos de consciência e atenção e sua deficiência pode contribuir para o estado confusional agudo, com alterações da consciência, frequentemente vistos no delirium (43). Além do mais, acetilcolina reduz (podendo até inibir) a liberação de citocinas pró-inflamatórias, agindo como um fator de proteção cerebral ante uma resposta inflamatória exacerbada. Dessa forma, um decréscimo na atividade colinérgica pode levar a uma neuroinflamação, causando ainda mais comprometimento cognitivo no delirium (42,44).

Outrossim, a presença de doenças vasculares, comum em idosos, também tem sido associada a episódios de depressão nessa faixa etária. Uma hipótese para essa relação é que ocorre uma desestabilização na barreira hematoencefálica levando a uma neuroinflamação, principalmente nos lobos frontais e núcleos da base (10,11,41).

Outro fator de risco para distúrbios psiquiátricos em idosos é a existência de síndrome metabólica, condição extremamente frequente em indivíduos maiores de 60 anos. Além do aumento dos níveis de cortisol e, conseqüentemente, aumento da estimulação do eixo hipotálamo-hipófise, a resistência insulínica existente na síndrome metabólica promove um aumento da neurotoxicidade do cortisol no hipocampo, contribuindo, assim, para o surgimento de distúrbios do humor, além de outros distúrbios neurológicos (45).

Em virtude disso, é importante que os próximos estudos sobre o tema busquem solucionar essa questão de forma a se ter um melhor entendimento do assunto.

Algumas limitações dessa revisão devem ser consideradas. Devido à COVID-19 ser uma doença extremamente recente, ainda há poucos estudos publicados que abordem a síndrome pós-COVID-19, principalmente por conta do tempo necessário para identificá-la. Conseqüentemente, há ainda menos estudos que abordem manifestações psiquiátricas. Parte disso se deve não só à dificuldade de se diagnosticar distúrbios psiquiátricos em meio a uma pandemia, como também por conta da negligência com a qual a saúde mental vem sendo tratada (46). Outra limitação é a heterogeneidade das amostras – as populações estudadas nos artigos selecionados eram de países diferentes, com culturas e nível de desenvolvimento bem diferentes entre si, que sofreram e lidaram com a pandemia de formas bem diferentes. Essa característica, de certa forma, restringe a devida caracterização das manifestações psiquiátricas entre os pacientes da COVID-19.

7 CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática identificou ansiedade, depressão e insônia como as manifestações psiquiátricas mais prevalentes na síndrome pós-COVID-19. Além desses, outros achados como estresse pós-traumático, delirium e alucinações também foram identificados, mostrando que a COVID-19 pode trazer um grande impacto negativo, não apenas no âmbito físico, como também na saúde mental dos pacientes. Diante disso e do fato da pandemia ainda estar muito recente, é crucial que a relação entre distúrbios psiquiátricos e prejuízos neurológicos da COVID-19 em diferentes faixas etárias sejam melhor investigados, no intuito de trazer um melhor entendimento fisiopatológico e melhores repercussões para a saúde mental dos indivíduos infectados, além de minimizar os desfechos da doença.

REFERÊNCIAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–33.
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 21]. Available from: <https://www.who.int/>
3. Li H, Xue Q, Xu X. Involvement of the Nervous System in SARS-CoV-2 Infection. *Neurotox Res* [Internet]. 2020 Jun 13;38(1):1–7. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s12640-020-00219-8>
4. Moreira JL de S, Barbosa SMB, Vieira JG, Chaves NCB, Felix EBG, Feitosa PWG, et al. The psychiatric and neuropsychiatric repercussions associated with severe infections of COVID-19 and other coronaviruses. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2021 Mar;106(January):110159. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278584620304759>
5. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2020 Jun 30;76(1):3–19. Available from: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iiospress&doi=10.3233/JAD-200581>
6. Banerjee D, Viswanath B. Neuropsychiatric manifestations of COVID-19 and possible pathogenic mechanisms: Insights from other coronaviruses. *Asian J Psychiatr* [Internet]. 2020 Dec;54(January):102350. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876201820304627>
7. Smith CM, Komisar JR, Mourad A, Kincaid BR. COVID-19-associated brief psychotic disorder. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2020 Aug 11;13(8):e236940. Available from: <https://casereports.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bcr-2020-236940>
8. Kozato N, Mishra M, Firdosi M. New-onset psychosis due to COVID-19. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2021 Apr 26;14(4):e242538. Available from: <https://casereports.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bcr-2021-242538>
9. 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 May;8(5):416–27. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5)
10. Skoog I. Psychiatric Disorders in the Elderly. *Can J Psychiatry* [Internet]. 2011 Jul 1;56(7):387–97. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/070674371105600702>
11. Wijeratne C, Reutens S, Draper B, Sachdev P. Psychiatric Disorders in Ageing. In: Pardon M-C, Bondi MW, editors. *Behavioral Neurobiology of Aging* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 243–69. (Current Topics in Behavioral Neurosciences; vol. 10). Available from: http://link.springer.com/10.1007/7854_2011_124
12. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* [Internet]. 2020 Mar

- 27;12(4):372. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4915/12/4/372>
13. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmailzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med* [Internet]. 2021 Feb 6;23(2):1–11. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jgm.3303>
 14. National Institutes of Health. Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Vol. 2019, Nih. 2021. 365 p. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
 15. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med* [Internet]. 2020 May 4;35(5):1545–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11606-020-05762-w>
 16. Peramo-Álvarez FP, López-Zúñiga MÁ, López-Ruz MÁ. Medical sequels of COVID-19. *Med Clínica (English Ed)* [Internet]. 2021 Oct;157(8):388–94. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2387020621005179>
 17. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M V., McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* [Internet]. 2021 Apr 22;27(4):601–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35264409>
 18. Carod-Artal FJ. [Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved]. *Rev Neurol* [Internet]. 2021;72(11):384–96. Available from: <https://www.neurologia.com/articulo/2021230>
 19. Kępińska AP, Iyegbe CO, Vernon AC, Yolken R, Murray RM, Pollak TA. Schizophrenia and Influenza at the Centenary of the 1918-1919 Spanish Influenza Pandemic: Mechanisms of Psychosis Risk. *Front psychiatry* [Internet]. 2020 Feb 26;11(February):72. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2020.00072/full>
 20. Chang C-H, Chang Y-C, Tzang R-F. Childhood psychosis after H1N1 influenza. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2015 Jan;27(1):e87-9. Available from: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.neuropsych.14010012>
 21. Khandaker G, Zurynski Y, BATTERY J, Marshall H, Richmond PC, Dale RC, et al. Neurologic complications of influenza A(H1N1)pdm09: surveillance in 6 pediatric hospitals. *Neurology* [Internet]. 2012 Oct 2;79(14):1474–81. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e31826d5ea7>
 22. Lam MH-B. Mental Morbidities and Chronic Fatigue in Severe Acute Respiratory Syndrome Survivors. *Arch Intern Med* [Internet]. 2009 Dec 14;169(22):2142. Available from: https://go.openathens.net/redirector/nhs?url=https%3A%2F%2Fjamanetwork.com%2Farticle.aspx%3Fvolume%3D169%26issue%3D22%26page%3D2142%0Ahttp://solo.bodleian.ox.ac.uk/OXVU1:LSCOP_OX:oxfal-eph010495829%0Ahttps://jamanetwork.com/journals/ja
 23. Okusaga O, Yolken RH, Langenberg P, Lapidus M, Arling TA, Dickerson FB, et al. Association of seropositivity for influenza and coronaviruses with history of mood disorders and suicide attempts. *J Affect Disord* [Internet]. 2011 Apr;130(1–2):220–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032710006105>

24. 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 Jul;87(January):18–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889159120303573>
25. Steardo L, Steardo L, Verkhatsky A. Psychiatric face of COVID-19. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2020;10(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41398-020-00949-5>
26. Pinto JV, Passos IC, Librenza-Garcia D, Marcon G, Schneider MA, Conte JH, et al. Neuron-glia Interaction as a Possible Pathophysiological Mechanism of Bipolar Disorder. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2018 May 10;16(5):519–32. Available from: <http://www.eurekaselect.com/155226/article>
27. Pillinger T, Osimo EF, Brugger S, Mondelli V, McCutcheon RA, Howes OD. A Meta-analysis of Immune Parameters, Variability, and Assessment of Modal Distribution in Psychosis and Test of the Immune Subgroup Hypothesis. *Schizophr Bull* [Internet]. 2019 Sep 11;45(5):1120–33. Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/45/5/1120/5164363>
28. El Sayed S, Shokry D, Gomaa SM. Post-COVID-19 fatigue and anhedonia: A cross-sectional study and their correlation to post-recovery period. *Neuropsychopharmacol reports* [Internet]. 2021 Mar 17;41(1):50–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/npr2.12154>
29. Correa-Palacio AF, Hernandez-Huerta D, Gómez-Arnau J, Loeck C, Caballero I. Affective psychosis after COVID-19 infection in a previously healthy patient: a case report. *Psychiatry Res* [Internet]. 2020 Aug;290(January):113115. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165178120314657>
30. Ferrando SJ, Klepacz L, Lynch S, Tavakkoli M, Dornbush R, Baharani R, et al. COVID-19 Psychosis: A Potential New Neuropsychiatric Condition Triggered by Novel Coronavirus Infection and the Inflammatory Response? *Psychosomatics* [Internet]. 2020 Sep;61(5):551–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033318220301511>
31. Nalleballe K, Reddy Onteddu S, Sharma R, Dandu V, Brown A, Jasti M, et al. Spectrum of neuropsychiatric manifestations in COVID-19. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020 Aug;88(January):71–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889159120310084>
32. Busatto GF, de Araujo AL, Castaldelli-Maia JM, Damiano RF, Imamura M, Guedes BF, et al. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: relationship of central nervous system manifestations with physical disability and systemic inflammation. *Psychol Med* [Internet]. 2022 May 6;1–12. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0033291722001374/type/journal_article
33. Kapici Y, Tekin A. COMPARISON OF PSYCHIATRIC SYMPTOMS IN PATIENTS WITH COVID-19 HOSPITALIZED IN INTENSIVE CARE UNIT AND NON-INTENSIVE CARE UNIT. *Psychiatr Danub* [Internet]. 2022 Apr 22;34(1):157–63. Available from: https://www.psychiatria-danubina.com/UserDocsImages/pdf/dnb_vol34_no1/dnb_vol34_no1_157.pdf
34. Mirfazeli FS, Sarabi-Jamab A, Pereira-Sanchez V, Kordi A, Shariati B, Shariat SV, et al. Chronic fatigue syndrome and cognitive deficit are associated with

- acute-phase neuropsychiatric manifestations of COVID-19: A 9-month follow-up study. *Neurol Sci* [Internet]. 2022 Apr 21;43(4):2231–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05786-y>
35. Vanderlind WM, Rabinovitz BB, Miao IY, Oberlin LE, Bueno-Castellano C, Fridman C, et al. A systematic review of neuropsychological and psychiatric sequelae of COVID-19: implications for treatment. *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. 2021 Jul 1;34(4):420–33. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/YCO.0000000000000713>
 36. Deng J, Zhou F, Hou W, Silver Z, Wong CY, Chang O, et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2021 Feb 2;1486(1):90–111. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nyas.14506>
 37. Mahdizade Ari M, Mohamadi MH, Shadab Mehr N, Abbasimoghaddam S, Shekartabar A, Heidary M, et al. Neurological manifestations in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2022 May 6;36(5):e24403. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.24403>
 38. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020 Oct;89(January):594–600. Available from: doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.037
 39. Damiano RF, Caruso MJG, Cincoto AV, de Almeida Rocca CC, de Pádua Serafim A, Bacchi P, et al. Post-COVID-19 psychiatric and cognitive morbidity: Preliminary findings from a Brazilian cohort study. *Gen Hosp Psychiatry* [Internet]. 2022 Mar;75(January):38–45. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163834322000020>
 40. Premraj L, Kannapadi N V, Briggs J, Seal SM, Battaglini D, Fanning J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci* [Internet]. 2022 Mar 15;434(January):120162. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X22000211>
 41. Grolli RE, Mingoti MED, Bertollo AG, Luzardo AR, Quevedo J, Réus GZ, et al. Impact of COVID-19 in the Mental Health in Elderly: Psychological and Biological Updates. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2021 May 6;58(5):1905–16. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12035-020-02249-x>
 42. Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2013 Dec;21(12):1190–222. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1064748113003527>
 43. Hshieh TT, Inouye SK, Oh ES. Delirium in the Elderly. *Psychiatr Clin North Am* [Internet]. 2018 Mar;41(1):1–17. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0193953X17300928>
 44. Wang Y, Shen X. Postoperative delirium in the elderly: the potential neuropathogenesis. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2018 Nov 26;30(11):1287–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-018-1008-8>

45. Alagiakrishnan K, Sclater A. Psychiatric disorders presenting in the elderly with type 2 diabetes mellitus. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2012 Aug;20(8):645–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/JGP.0b013e31823038db>
46. Bankole A. Impact of Coronavirus Disease 2019 on Geriatric Psychiatry. *Psychiatr Clin North Am* [Internet]. 2022 Mar;45(1):147–59. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psc.2021.11.010>